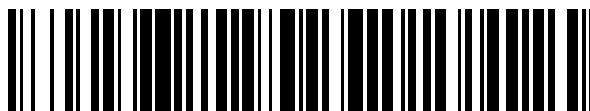


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 459**

51 Int. Cl.:
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06791828 .4**
96 Fecha de presentación: **05.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1937274**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2008**

54 Título: **Utilización de valerato de estradiol, en combinación con dienogest para la terapia por vía oral de la hemorragia uterina disfuncional, en unión con una contracepción oral**

30 Prioridad:
13.10.2005 EP 05022324
17.10.2005 US 727592 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2012

73 Titular/es:
Bayer Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es:
ZEUN, Susan;
BOUDES, Pol;
ENDRIKAT, Jan;
SECCI, Angelo y
ZIMMERMANN, Holger

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 382 459 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Utilización de valerato de estradiol en combinación con dienogest para la terapia por vía oral de la hemorragia uterina disfuncional, en unión con una contracepción oral

Campo técnico

5 El invento se refiere a la utilización de valerato de estradiol en combinación con 17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona (dienogest), que contiene en este contexto una primera fase a base de 2 unidades de dosis diaria de valerato de estradiol a razón de 3 mg, una segunda fase a base de 2 grupos de unidades de dosis diarias, conteniendo el primer grupo 5 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y de 2 mg de dienogest, y el segundo grupo 17 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y de 3 mg de dienogest,

10 una tercera fase a base de 2 unidades de dosis diarias con 1 mg de valerato de estradiol, y otra fase adicional a base de 2 unidades de dosis diarias de un placebo farmacéuticamente inocuo, para la producción de una formulación combinada de múltiples fases con un contenido total de 28 unidades de dosis diarias, para la terapia por vía oral de la hemorragia uterina disfuncional, en unión con una contracepción oral.

15 Todas las unidades de dosis diarias de la combinación de múltiples fases y del placebo farmacéuticamente inocuo corresponden a 28 días.

Estado de la técnica

20 La hemorragia uterina disfuncional (DUB = acrónimo de Dysfunktionelle Uterine Blutung) es un problema clínico frecuente en la ginecología y concierne a hasta un 33 % de las visitas médicas ginecológicas ambulatorias (Awwad JT, Toth TL, Schiff I. Abnormal uterine bleeding in the perimenopause [Hemorragia uterina anormal en la perimenopausia]. Int J Fertil 1993;38: 261-9).

Son síntomas de la DUB:

- una hemorragia por menstruación prolongada (>7 días)
- una hemorragia frecuente (intervalo entre las hemorragias más corto o igual que 21 días)
- 25 - hemorragia reforzada (mayor o igual que 80 ml).

En el caso de una DUB se trata de un diagnóstico excluyente, es decir que se han de excluir causas orgánicas tales como miomas, pólipos o un cáncer antes del establecimiento de este diagnóstico.

30 Una DUB aparece en vinculación tanto con una anovulación como también con una ovulación. Son fundamentales para tal trastorno por hemorragia un desequilibrio entre la fase de constitución estimulada por estrógenos (proliferación) del endometrio y la transformación gestágena del endometrio. Si los síntomas de DUB resultan a partir de una anovulación crónica, el endometrio está sometido frecuentemente a una proliferación estrógena acrecentada. Ésta, junto a los mencionados trastornos por hemorragias, puede conducir a la hiperplasia del endometrio. (Speroff y colaboradores, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility [Endocrinología ginecológica clínica e infertilidad], sexta edición. Lippincott Williams & Wilkins, 1999).

35 La hiperplasia del endometrio es un factor de riesgo para la generación de un cáncer de endometrio.

40 Fraser, I. S., Aust.NZ J Obstet Gynaecol (1990) 30(4),353-356 divulga el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional con una administración de 5 mg de noretisterona, 3 veces por día, o de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, 3 veces por día, como el único gestágeno dosificado en alto grado en cada caso durante 14 días en los días 12^o hasta 25^o del ciclo en 6 mujeres anovulatorias y durante 20 días en los días 5^o a 25^o de ciclo de 10 mujeres ovulatorias. En ambos grupos se pudo conseguir una disminución de la duración de la hemorragia. No se presentaba una contracepción confiable.

45 Hickey M, Higham J y Fraser IS The Chochrane Library, edición 3 2004 (Hickey M, Higham J, Fraser IS. Progestogens versus oestrogens and progestogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation [Progestógenos en comparación con estrógenos y progestógenos para una hemorragia uterina irregular asociada con una anovulación] (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, edición 3, 2004. Chichester, Reino Unido: John Wiley & Sons, Ltd) describen en un artículo de compendio la baja tolerancia de las mujeres frente a hemorragias irregulares y fuertes. Ellos describen el razonamiento de la utilización de gestágenos con el fin de conseguir una transformación del endometrio y proporcionar por consiguiente unos ciclos más estables de menstruación. Una conclusión final del artículo es que actualmente faltan datos clínicos procedentes de estudios aleatorizados con el fin de comprobar la actividad de las posibilidades de tratamiento descritas.

50

Steiner, R, Schweiz Rundsch Med Prax. (2000) 91(46), 1967-1974, muestra asimismo que el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional debería efectuarse, entre otros, con gestágenos o estrógenos, dosificados en alto grado o una combinación de ambos.

Un régimen de administración lo prevé Steiner en la administración por vía oral de 0,01 mg de etinil-estradiol con 2 mg de acetato de noretisterona durante 8 días en una dosificación decreciente, a saber 6,5,4,3,3,3,3,3/día. Junto a la influencia hormonal, Steiner postula la posibilidad del tratamiento en una situación de hemorragia aguda con ácido tranexámico hasta 4 x 2 tabletas por día.

Davis A, Obstet gynecol. (2000) 96(6), 913-920 muestra el tratamiento de hemorragias uterinas disfuncionales mediante una administración en tres etapas de etinil-estradiol (EE)/norgestimato (NGM), seguida por una administración de placebo sin hormonas para tres ciclos de 28 días. El régimen de tratamiento se reparte en este contexto de tal manera que la dosis de EE permanece constante durante 21 días (0,035 mg de EE), la dosis de NGM sube durante 21 días (7 unidades de dosis diarias a razón de 0,180 mg de NGM y 7 unidades de dosis diarias a razón de 0,215 mg de NGM y 7 unidades de dosis diarias a razón de 0,250 mg de NGM), seguida por una administración de un placebo sin hormonas durante 7 días. En el estudio controlado con placebo, llevado a cabo por Davis, se incluyeron un 45 % de mujeres con una hemorragia de menstruación acrecentada (metrorragia, menometrorragia y polimenorrea) y aproximadamente un 55 % de mujeres con hemorragia de menstruación disminuida (oligomenorrea). La tasa de éxito más alta en comparación con un placebo se pudo conseguir en mujeres con una hemorragia de menstruación disminuida, aquí se indujeron hemorragias por ruptura regulares. La oligomenorrea no es necesariamente una parte componente del conjunto de síntomas de la DUB y no es reconocida como enfermedad digna de tratamiento.

El documento de patente de los EE.UU. US 6.797.282 explica en la memoria descriptiva de un modo general que se pueden utilizar administraciones a largo plazo (durante 3 meses) de anticonceptivos orales para el tratamiento de menorragias – que es una forma de la hemorragia uterina disfuncional.

Representación del invento

El invento se basa en la misión de desarrollar unos agentes para el tratamiento de hemorragias uterinas disfuncionales, que generalmente disminuyan la cantidad de la hemorragia, y que impidan la aparición renovada de una hemorragia disfuncional y al mismo tiempo aseguren una contracepción oral confiable, segura y bien compatible.

Por el concepto de “hemorragia uterina disfuncional” ha de entenderse aquí la hemorragia de menstruación prolongada en más que 7 días, la hemorragia frecuente con un intervalo entre las hemorragias que es menor o igual que 21 días, o la hemorragia reforzada, mayor o igual que 80 ml, en cada caso sin ninguna causa orgánica.

El problema planteado por esta misión se resuelve conforme al invento mediante la utilización de valerato de estradiol en combinación con 17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona (dienogest), para la producción de una formulación combinada de múltiples fases destinada a la terapia por vía oral de la hemorragia uterina disfuncional, por cuyo concepto ha de entenderse una hemorragia por menstruación prolongada con una duración de hemorragia durante más 7 días, sin ninguna causa orgánica, en unión con una contracepción oral. La combinación de valerato de estradiol con dienogest comprende en tal contexto una primera fase de 2 unidades de dosis diarias de valerato de estradiol a razón de 3 mg, una segunda fase de 2 grupos de unidades de dosis diarias, conteniendo el primer grupo 5 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y de 2 mg de dienogest, y el segundo grupo 17 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y de 3 mg de dienogest, una tercera fase a base de 2 unidades de dosis diarias con 1 mg de valerato de estradiol y otra fase adicional a base de 2 unidades de dosis diarias de un placebo farmacéuticamente inocuo.

Todas las unidades de dosis diarias de la combinación de múltiples fases y del placebo farmacéuticamente inocuo corresponden a 28 días.

La duración de la administración abarca por lo menos un ciclo de ingestión y es dependiente del deseo individual de la mujer después de una contracepción.

Investigaciones acerca de la actividad de la formulación reivindicada

En un estudio clínico controlado por placebo, doble ciego y aleatorizado, se tratan 180 mujeres con síntomas de DUB y después de haberse excluido una causa orgánica de los síntomas con métodos de diagnóstico apropiados (ultrasonidos transvaginales, determinación de hormonas en la sangre), con una edad comprendida entre los 18 y los 50 años, que han dado su conformidad por escrito para la participación en el estudio. 120 mujeres reciben valerato de estradiol y dienogest de un modo correspondiente a la combinación reivindicada y 60 mujeres reciben un placebo.

El ensayo comprende una fase de puesta en marcha (en inglés Run-in) de 90 días, durante los cuales se registra la gravedad de los trastornos por hemorragia, 6 ciclos de tratamiento y un ciclo de tratamiento posterior (fase de seguimiento, en inglés Follow-up).

La intensidad de la hemorragia se averigua cuantitativamente mediante el método de la hematina alcalina. Para esto, las mujeres recogen durante todo el estudio la higiene mensual usada y la entregan al centro de pruebas. La

duración de la hemorragia y la duración de los intervalos sin hemorragias se registran en un libro diario electrónico a través de una documentación diaria.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de valerato de estradiol en combinación con 17 α -cianometil-17 β -hidroxi-estra-4,9-dien-3-ona (dienogest) que contiene en este contexto

una primera fase a base de unidades de dosis diarias del valerato de estradiol a razón de 3 mg,

5 una segunda fase a base de 2 grupos de unidades de dosis diarias, conteniendo el primer grupo 5 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y de 2 mg de dienogest

y conteniendo el segundo grupo 17 unidades de dosis diarias de una combinación de 2 mg de valerato de estradiol y de 3 mg de dienogest,

una tercera fase a base de 2 unidades de dosis diarias con 1 mg de valerato de estradiol

10 y otra fase adicional a base de 2 unidades de dosis diarias de un placebo farmacéuticamente inocuo,

para la producción de una formulación combinada de múltiples fases con un número total de 28 unidades de dosis diarias para la terapia por vía oral de la hemorragia uterina disfuncional, por cuyo concepto ha de entenderse una hemorragia por menstruación prolongada con una duración de hemorragia durante más 7 días, sin ninguna causa orgánica, en unión con una contracepción oral.