

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 639**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/565** (2006.01)  
**A61P 5/24** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09168004 .1**  
96 Fecha de presentación: **21.12.2001**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2116250**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.2009**

54 Título: **Combinación de un estrógeno y un andrógeno para tratar deficiencias hormonales en mujeres sometidas a estrogoterapia restitutiva**

30 Prioridad:  
**22.12.2000 US 258142 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.10.2012**

73 Titular/es:  
**BARR LABORATORIES, INC. (100.0%)**  
**400 CHESTNUT RIDGE ROAD**  
**WOODCLIFF LAKE, NEW JERSEY 07677, US**

72 Inventor/es:  
**LEONARD, THOMAS W. y**  
**WALDON, R. FORREST**

74 Agente/Representante:  
**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 389 639 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**

Combinación de un estrógeno y un andrógeno para tratar deficiencias hormonales en mujeres sometidas a estrogénoterapia reconstitutiva

**Campo de la Invención**

- 5 La presente invención se refiere generalmente a una composición farmacéutica para el uso en un método para tratar deficiencias hormonales en mujeres, particularmente durante la menopausia.

**Antecedentes de la Invención**

- 10 La menopausia, que típicamente se produce en las mujeres durante la madurez, puede describirse como una paralización ovárica. Correspondiendo con esta, hay una profunda disminución en los niveles circulatorios de estrógenos. Hay una gran variedad de trastornos y afecciones atribuidos a la reducción de los niveles de estrógenos. Trastornos y afecciones ejemplares incluyen sofocos, sequedad y atrofia de la vagina, paratesia, dispareunia, osteoporosis y un incremento en la enfermedad cardiovascular. La administración de estrógenos a mujeres, la llamada "estrogénoterapia reconstitutiva", para las mujeres posmenopáusicas continúa siendo el principal tratamiento de tales trastornos y afecciones relacionados con la menopausia. Los estrógenos también se usan en mujeres 15 posmenopáusicas en el tratamiento de la osteoporosis y para retrasar el comienzo de o prevenir la enfermedad cardiovascular y la de Alzheimer.

- 20 Existe un riesgo evidente, en mujeres con úteros intactos, de sufrir hiperplasia endometrial debido a la administración de estrogénoterapia reconstitutiva. El término "hiperplasia endometrial" se refiere a la sobreestimulación del revestimiento del útero que es un precursor del cáncer endometrial o uterino. El desarrollo de hiperplasia endometrial es un problema significativo con la estrogénoterapia reconstitutiva. Se ha observado en la Patente de EE. UU. N° RE36.247 de Plunkett et ál. y la Patente de EE. UU. N° 5.043.331 de Hirvonen que la coadministración de progestina puede mitigar el efecto de los estrógenos. Nadie ha estudiado hasta ahora los efectos de la restitución de andrógenos o estrógenos sobre la hiperplasia del endometrio.

**Sumario de la Invención**

- 25 La presente invención combina la administración de estrógenos con la administración de andrógenos no aromatizantes, para tener una estrogénoterapia crónica en mujeres posmenopáusicas. Los presentes inventores han generado datos en un modelo de ratón ovariectomizado que demuestran que la estrogénoterapia/androgénoterapia con un andrógeno aromatizante tiene un efecto más perjudicial sobre el útero, según se evidencia por un peso incrementado del útero, que el tratamiento con una combinación no aromatizante de estrógeno/andrógeno. También 30 puede sospecharse que el uso de un andrógeno aromatizante con un estrógeno pueda tener además efectos negativos en otros tejidos tales como la mama. Por lo tanto, una estrogénoterapia/androgénoterapia reconstitutiva se lleva mejor a cabo con andrógenos no aromatizantes incluso en pacientes con y sin úteros intactos.

- 35 En una realización, el método para tratar la hiperplasia endometrial en una mujer que está sometida a estrogénoterapia reconstitutiva incluye administrar, continuamente e ininterrumpidamente, una cantidad terapéuticamente eficaz tanto de un estrógeno como de un andrógeno no aromatizante en dosificaciones diarias. En otra realización, el método de tratamiento incluye administrar clínicamente el compuesto de estrógeno no aromatizante y administrar continuamente e ininterrumpidamente el compuesto androgénico. Una tercera realización utiliza la administración continua del compuesto de estrógeno con la administración cíclica del compuesto androgénico no aromatizante.

- 40 Breve Descripción de los Dibujos

La FIG. 1 es una representación gráfica del peso de cuernos uterinos de ratones sometidos a un esquema de inyecciones de estrógeno, testosterona o una combinación de estrógeno y testosterona.

La FIG. 2 es una representación gráfica del peso de cuernos uterinos de ratones sometidos a un esquema de inyecciones de estrógeno, oxandrolona o una combinación de estrógeno y oxandrolona.

- 45 **Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas**

La invención se describirá ahora con referencia a las realizaciones indicadas en la misma. Estas realizaciones pretenden ilustrar la invención y no están destinadas a limitar el alcance de la invención.

- 50 En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica para el uso en un método para tratar la hiperplasia endometrial en una mujer sometida a estrogénoterapia reconstitutiva. La composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto estrogénico, un compuesto androgénico no aromatizante y un portador farmacéuticamente aceptable. Una cantidad "terapéuticamente eficaz", según se usa en la presente memoria, es una cantidad de un compuesto estrogénico y un compuesto androgénico no aromatizante que es suficiente para tratar deficiencias hormonales en un sujeto. La cantidad terapéuticamente eficaz variará con la edad y el estado físico del paciente, la intensidad del tratamiento, la duración del tratamiento, la naturaleza de

cualquier tratamiento simultáneo, el portador farmacéuticamente aceptable usado y factores similares dentro del conocimiento y la práctica de los expertos en la técnica. Los portadores farmacéuticamente aceptables son preferiblemente formas de dosificación sólidas tales como comprimidos o cápsulas, líquidos, particularmente acuosos, parches transdérmicos y otros portadores aceptables, cuya selección se conoce en la técnica.

5 Los niveles de estrógenos están relacionados con la salud fisiológica general de las mujeres posmenopáusicas. Ejercen efectos del SNC positivos sobre los sofocos y mejoran la transmisión nerviosa que se cree que retrasa varios tipos de demencia. Tienen efectos cardiovasculares positivos al mejorar el nivel de lípidos y promover la vasodilatación y la relajación. También contribuyen a la salud de la vagina, proporcionan efectos de vasodilatación locales y estimulan la producción de moco. Compuestos estrogénicos adecuados incluyen estrona $\alpha$  17 -estradiol, 17 $\beta$ -estradiol, equilina, 17 $\alpha$ -dihidroequilina, 17 $\beta$ -dihidroequilina, equilenina, 17 $\alpha$ -dihidroequilenina, 17 $\beta$ -dihidroequilenina,  $\Delta^{8,9}$ -deshidroestrona, 17 $\alpha$ - $\Delta^{8,9}$ -deshidroestradiol, 17 $\beta$ - $\Delta^{8,9}$ -deshidroestradiol, 6-OH equilenina, 6-OH 17 $\alpha$ -dihidroequilenina, etinilestradiol, valerato de estradiol, 6-OH 17 $\beta$ -dihidroequilenina y sus mezclas, conjugados y sales, y las estrogencetonas y sus correspondientes derivados hidroxilados en 17 $\alpha$  y 17 $\beta$ . Los compuestos estrogénicos también pueden estar presentes como estrógenos conjugados. Los conjugados pueden ser diversos conjugados conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero no limitados a, sulfato y glucurónido. Los conjugados de estrógeno más preferidos son los sulfatos de estrógeno. Los compuestos estrogénicos también pueden estar presentes como sales de conjugados de estrógeno. Las sales pueden ser diversas sales conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo, pero no limitadas a, sales sódicas, sales cálcicas, sales magnésicas, sales de litio y sal de piperazina. Las sales más preferidas son las sales sódicas. Los compuestos estrogénicos pueden derivarse de fuentes naturales y sintéticas. Preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto estrogénico es de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 3 mg, y preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 mg basado en equivalentes de dosis orales de estradiol.

25 Compuestos androgénicos adecuados incluyen compuestos no aromatizantes tales como oxandrolona, oximetolona, estanozolol, danazol, sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de cualesquiera de los precedentes. Tales compuestos androgénicos están disponibles comercialmente de compañías tales como Steraloids Inc. y se encuentran en su catálogo "Steroids from Steraloids", 12 ed. Los compuestos androgénicos aromatizantes pueden producir estrógeno y conducen a efectos secundarios estrogénicos. Los compuestos androgénicos no aromatizantes a menudo no se aromatizan hasta estrógeno. Preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto androgénico no aromatizante es de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5 mg basado en equivalentes de dosis orales de oxandrolona.

35 Las formulaciones de estrógenos y andrógenos pueden estar, por ejemplo, en forma de comprimidos; comprimidos efervescentes; píldoras; polvos; elixires; suspensiones; emulsiones; soluciones; jarabes; cápsulas de gelatina blandas y duras; parches transdérmicos; geles tópicos, cremas y similares; supositorios vaginales; soluciones inyectables estériles; y polvos envasados estériles, comprimidos sublinguales, comprimidos bucales y sistemas adhesivos bucales.

40 En ciertas realizaciones, el producto farmacológico está presente en una composición farmacéutica sólida que puede ser adecuada para la administración oral. Una composición sólida de interés según la presente invención puede formarse y puede mezclarse con y/o diluirse mediante un excipiente. La composición sólida de interés también puede encerrarse dentro de un portador que puede estar, por ejemplo, en la forma de una cápsula, una bolsita, un comprimido, un papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, portador o medio para la composición de interés.

45 Diversos excipientes adecuados serán conocidos por los expertos en la técnica y pueden encontrarse en el National Formulary, 19: 2404-2406 (2000), incorporándose la divulgación de las páginas 2404 a 2406 en la presente memoria en su totalidad. Ejemplos de excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones, goma arábiga, silicato cálcico, celulosa microcristalina, metacrilatos, goma laca, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones de productos farmacológicos pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes tales como, por ejemplo, talco, estearato magnésico y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes o agentes saborizantes. También pueden usarse polioles, tampones y cargas inertes. Ejemplos de polioles incluyen, pero no se limitan a, manitol, sorbitol, xilitol, sacarosa, maltosa, glucosa, lactosa, dextrosa y similares. Tampones adecuados abarcan, pero no se limitan a, fosfato, citrato, tartrato y similares. Otras cargas inertes que pueden usarse abarcan las que se conocen en la técnica y son útiles en la fabricación de diversas formas de dosificación. Si se desea, las formulaciones sólidas pueden incluir otros componentes tales como agentes de relleno y/o agentes de granulación, y similares. Los productos farmacológicos de la invención pueden formularse a fin de proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente al emplear procedimientos bien conocidos en la técnica.

60 Para formar comprimidos para la administración oral, la composición de interés de la presente invención puede elaborarse mediante un procedimiento de compresión directa. En este procedimiento, los ingredientes farmacológicos activos pueden mezclarse con un portador sólido pulverulento tal como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina, y sus mezclas, así como con un

agente antifricción tal como, por ejemplo, estearato magnésico, estearato cálcico y ceras de polietilenglicol. A continuación, la mezcla puede prensarse en comprimidos usando una máquina con los troqueles y las matrices apropiados para obtener el tamaño de los comprimidos deseado. Los parámetros de funcionamiento de la máquina pueden ser seleccionados por el experto. Alternativamente, pueden formarse comprimidos para la administración oral mediante un procedimiento de granulación en húmedo. Los ingredientes farmacológicos activos pueden mezclarse con excipientes y/o diluyentes. Las sustancias sólidas pueden triturarse o tamizarse hasta un tamaño de las partículas deseado. Puede añadirse al fármaco un agente aglutinante. El agente aglutinante puede suspenderse y homogeneizarse en un disolvente adecuado. El ingrediente activo y los agentes auxiliares también pueden mezclarse con la solución de agente aglutinante. La mezcla seca resultante se humedece con la solución uniformemente. Típicamente, el humedecimiento hace que las partículas se agreguen ligeramente, y la masa resultante se prensa a través de un tamiz de acero inoxidable que tiene un tamaño deseado. A continuación, la mezcla se seca en unidades de secado controlado durante el espacio de tiempo determinado para alcanzar un tamaño de las partículas y una consistencia deseados. Los gránulos de la mezcla secada se tamizan para retirar cualquier polvo. A esta mezcla se añaden agentes desintegrantes, antifricción y/o antiadhesivos. Finalmente, la mezcla se prensa en comprimidos usando una máquina con los troqueles y las matrices apropiados para obtener el tamaño de los comprimidos deseado. Los parámetros de funcionamiento de la máquina pueden ser seleccionados por el experto.

Si se desean comprimidos revestidos; el núcleo anteriormente preparado puede revestirse con una solución concentrada de azúcar o polímeros celulósicos, que puede contener goma arábica, gelatina, talco, dióxido de titanio, o con una laca disuelta en un disolvente orgánico volátil o una mezcla de disolventes. Pueden añadirse diversos colorantes a este revestimiento a fin de distinguir entre comprimidos con diferentes compuestos activos o con diferentes cantidades del compuesto activo presentes. En una realización particular, el ingrediente activo puede estar presente en un núcleo rodeado por una o más capas incluyendo capas de revestimiento entérico.

Pueden prepararse cápsulas de gelatina blandas en donde las cápsulas contienen una mezcla del ingrediente activo y aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos del ingrediente activo en combinación con un portador sólido pulverulento tal como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa y/o gelatina.

En una realización preferida, la formulación está en la forma de comprimidos administrados oralmente que contienen la composición de interés de la presente invención según se indica en la presente memoria junto con los siguientes ingredientes activos: fosfato cálcico tribásico, sulfato cálcico, cera de carnauba, celulosa, monooleato de glicerilo, lactosa, estearato magnésico, metilcelulosa, esmalte farmacéutico, polietilenglicol, ácido esteárico, sacarosa y dióxido de titanio. Tales ingredientes pueden estar presentes en cantidades similares a las presentes en Premarin® (comprimidos de estrógenos conjugados, USP) comercializado por Wyeth-Ayerst Laboratories of Philadelphia, Pennsylvania. Los comprimidos que emplean los ingredientes activos de la invención pueden contener excipientes similares a los contenidos en los comprimidos de 0,3 mg, 0,625 mg y 1,25 mg de Premarin® (comprimidos de estrógenos conjugados, USP).

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden prepararse en la forma de jarabes o suspensiones, p. ej., soluciones que contienen un ingrediente activo, azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Si se desea, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes y sacarina. También pueden usarse agentes espesantes tales como carboximetilcelulosa.

En el caso de que las formulaciones anteriores vayan a usarse para la administración parenteral, tal formulación puede comprender soluciones acuosas para inyección, soluciones no acuosas estériles para inyección, o ambas, que comprenden la composición de interés de la presente invención. Cuando se preparan soluciones acuosas para inyección, la composición de interés puede estar presente como una sal farmacéuticamente aceptable soluble en agua. Las preparaciones parenterales pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido. Las suspensiones acuosas y no acuosas estériles pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de varias dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.

En una realización preferida, el producto farmacológico de la presente invención está en la forma de una solución inyectable que contiene una cantidad predeterminada (p. ej., 25 mg) de la composición de interés en una torta liofilizada estéril que también contiene lactosa, citrato sódico y simeticona. El pH de una solución que contiene los ingredientes anteriores puede ajustarse usando un tampón adecuado (p. ej., hidróxido sódico o ácido clorhídrico). La reconstitución puede llevarse a cabo según métodos conocidos, p. ej., usando un diluyente estéril (5 ml) que contiene 2 por ciento en volumen de alcohol bencílico en agua estéril. Una solución inyectable preferida es similar a Premarin® Intravenous comercializado por Wyeth-Ayerst Laboratories.

La composición de interés también puede formularse de modo que sea adecuada para la administración tópica (p. ej., una crema vaginal). Estas formulaciones pueden contener diversos excipientes conocidos por los expertos en la técnica. Excipientes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetílico, cera

blanca, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, estearato de metilo, alcohol bencílico, laurilsulfato sódico, glicerina, aceite mineral, agua, carbómero, alcohol etílico, adhesivos de acrilato, adhesivos de polioisobutileno y adhesivos de silicona.

5 En una realización preferida, el producto farmacológico está en la forma de una crema vaginal que contiene la composición de interés que se indica en esta memoria presente en una base no licuante. La base no licuante puede contener diversos ingredientes activos tales como, por ejemplo, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetílico, cera blanca, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, estearato de metilo, alcohol bencílico, laurilsulfato sódico, glicerina y aceite mineral. Tal composición puede formularse de forma similar a Premarin® Vaginal Cream comercializada por Wyeth-Ayerst Laboratories.

10 Las unidades de dosificación para la administración rectal pueden prepararse en la forma de supositorios que pueden contener la composición de interés en una mezcla con un polietilenglicol de base grasa neutra, o pueden prepararse en la forma de cápsulas rectales de gelatina que contienen la sustancia activa en una mezcla con un aceite vegetal o un aceite parafínico.

15 La presente invención se explica con mayor detalle en los Ejemplos que siguen. Estos ejemplos están destinados a ser ilustrativos de la invención y no deben considerarse limitativos de la misma.

### Ejemplos

#### MATERIALES Y MÉTODOS

Los solicitantes realizaron un grupo de experimentos para determinar los efectos del estrógeno y la testosterona sobre el peso de cuernos uterinos en ratones.

20 El protocolo empleado en el experimento incluía recoger ratones hembra ovariectomizados pedidos de Charles River Laboratories, de los que las hembras tenían 32-52 días de edad, después de la ovariectomía, y separarlos en grupos de cuatro: El primer grupo de ratones recibía inyecciones diarias de testosterona durante 7 días. Un segundo grupo de ratones recibía inyecciones diarias de estradiol durante 7 días. Un tercer grupo recibía inyecciones diarias de testosterona más estradiol durante 7 días. Finalmente, los ratones del cuarto grupo recibían inyecciones diarias de un vehículo de control durante 7 días. Todas las inyecciones se administraron IM a las 10 AM, alternativamente en la nalga derecha e izquierda. La cantidad diaria inyectada del estradiol y/o la testosterona era 10 µg/kg de cada hormona, aportada en una dosis de 0,25 ml.

30 Las inyecciones se producían basándose en los siguientes protocolos. El estradiol seleccionado era el 17β-estradiol disuelto en aceite de Sigma (17β-estradiol, E-8875. El estradiol se preparaba al disolver 200 µg de la hormona en 0,25 ml de etanol para una solución madre x1000 (0,8 mg/1ml = solución madre x1000). A continuación, partes alícuotas de 10 µl se distribuyeron en nueve tubos de plástico cónicos de 15 ml y se congelaron. Para cada inyección, uno de los tubos se descongeló, se añadieron 9,99 ml de solución salina y a continuación se mezclaron para obtener 10 ml de la solución a un nivel de 0,8 µg/ml. A continuación, se inyectaron a cada animal 0,25 ml.

35 La testosterona seleccionada era enantato de testosterona de Bristol Myers Squib (Delatestryl™). La testosterona se preparó al aspirar 0,15 ml de una botella que contenía 200 mg/1 ml de testosterona a través de una jeringa de tuberculina de 1,0 ml. Posteriormente, se vertieron 24,9 ml de etanol en un tubo de plástico cónico de 50 ml. A continuación, 0,1 ml de la testosterona se disolvieron en la jeringa con los 24,9 ml de etanol. Esto producía una solución madre x1000 de 0,8 mg/1 ml. De forma similar al protocolo del estradiol, posteriormente, partes alícuotas de 10 µl se distribuyeron en nueve tubos de plástico cónicos de 15 ml y se congelaron. Para cada inyección, uno de los tubos se descongeló, se añadieron 9,99 ml de solución salina y a continuación se mezclaron para obtener 10 ml de la solución a un nivel de 0,8 µg/ml. A continuación, se inyectaron a cada animal 0,25 ml. Las inyecciones se basaban en un animal de 20 g. La dosis inyectada para peso real del animal puede ajustarse al variar el peso, es decir, puede variar de 19 g a 24 g (de 0,238 ml a 0,3 ml).

45 Después de los siete días de inyecciones, los ratones se sacrificaron a través de una inyección de Lumina. A continuación, los ratones fueron pesados. Después de la laparotomía media, se obtuvieron dosis de sangre de 2 ml a 5 ml del corazón. Se dejó que la sangre se coagulara y a continuación se centrifugó y el suero resultante se recogió y se almacenó a -80°C. A continuación, los cuernos uterinos se identificaron, se seccionaron transversalmente desde el nivel de la vagina hasta el ovario (sin el ovario y sin el parametrio), se pesaron (es decir, peso en húmedo del cuerno D e I) y se pusieron separadamente en un trozo de papel de plata y se cocieron en un horno a 90°C durante 24 h para obtener el peso en seco de los cuernos.

50 La Tabla 1 ilustra los datos obtenidos de este experimento.

ES 2 389 639 T3

Tabla 1

| Grupo | PC (g) | C D<br>P (mg) | C I<br>P (mg) | Cs H/PC<br>(mg/g) | C D<br>S (mg) | C I<br>S (mg) | Cs S / PC<br>(mg/g) |
|-------|--------|---------------|---------------|-------------------|---------------|---------------|---------------------|
|       |        |               |               |                   |               |               |                     |
|       |        |               |               |                   |               |               |                     |
| Ct    | 23,13  | 8,5           | 4,1           | 0,55              | 1,3           | 1,6           | 0,13                |
| Ct    | 21,53  | 2,4           | 5,3           | 0,36              | 0,7           | 1,6           | 0,11                |
| Ct    | 20,08  | 9,8           | 13,9          | 1,18              | 2,5           | 3,6           | 0,30                |
| Ct    | 23,58  | 10,3          | 11,4          | 0,92              | 2,7           | 3,0           | 0,24                |
| Ct    | 22,72  | 27,7          | 14,1          | 1,84              | 4,4           | 3,4           | 0,34                |
| Media | 22,2   | 11,7          | 9,8           | 0,97              | 2,3           | 2,6           | 0,22                |
| DE    | 1,4    | 9,5           | 4,8           | 0,58              | 1,4           | 1,0           | 0,10                |
|       |        |               |               |                   |               |               |                     |
|       |        |               |               |                   |               |               |                     |
| T     | 21,77  | 16,2          | 21,3          | 1,72              | 4,3           | 8,2           | 0,57                |
| T     | 21,68  | 11,7,         | 15,6          | 1,26              | 1,1           | 4,3           | 0,25                |
| T     | 21,22  | 13,5          | 3,7           | 0,81              | 2,5           | 0,8           | 0,16                |
| T     | 23,25  | 8,4           | 8,4           | 0,72              | 1,1           | 0,9           | 0,09                |
| T     | 21,89  | 20,1          | 13,9          | 1,55              | 4,8           | 1,9           | 0,31                |
| Media | 22,0   | 14,0          | 12,6          | 1,21              | 2,8           | 3,2           | 0,27                |
| DE    | 0,8    | 4,4           | 6,8           | 0,44              | 1,7           | 3,1           | 0,19                |
|       |        |               |               |                   |               |               |                     |
|       |        |               |               |                   |               |               |                     |
| E     | 21,89  | 20,6          | 21,5          | 1,92              | 3,3           | 2,9           | 0,28                |
| E     | 22,06  | 16,2          | 18,0          | 1,55              | 2,5           | 2,2           | 0,21                |
| E     | 21,47  | 26,6          | 24,2          | 2,37              | 4,0           | 4,2           | 0,38                |
| E     | 20,55  | 17,3          | 19,5          | 1,79              | 2,4           | 2,6           | 0,24                |
| E     | 22,86  | 16,9          | 16,7          | 1,47              | 2,6           | 2,4           | 0,22                |
| Media | 21,8   | 19,5          | 20,0          | 1,82              | 3,0           | 2,9           | 0,27                |
| DE    | 0,8    | 4,3           | 2,9           | 0,36              | 0,7           | 0,8           | 0,07                |
|       |        |               |               |                   |               |               |                     |
|       |        |               |               |                   |               |               |                     |
| E+T   | 21,15  | 53,2          | 53,0          | 5,02              | 8,2           | 6,7           | 0,70                |
| E+T   | 21,3   | 25,6          | 24,0          | 2,33              | 3             | 4,6           | 0,36                |
| E+T   | 20,52  | 40,5          | 21,0          | 3,00              | 5,5           | 3,5           | 0,44                |
| E+T   | 22,06  | 24,2          | 29,3          | 2,43              | 4,8           | 5             | 0,44                |
| E+T   | 20,8   | 27,6          | 17,2          | 2,15              | 5,8           | 2,9           | 0,42                |
| Media | 21,2   | 34,2          | 28,9          | 2,99              | 5,5           | 4,5           | 0,47                |
| DE    | 0,6    | 12,4          | 14,2          | 1,18              | 1,9           | 1,5           | 0,13                |

Las abreviaturas son como sigue: Ct - control, T - testosterona, E - estrógeno, PC - peso corporal, D - derecho, I - izquierdo, C - cuerno, H - húmedo, S - seco, Cs - cuernos (D+I)

Una representación gráfica de la tabla 1 se encuentra en la FIG. 1. Esta figura ilustra que la testosterona acompañada por el estradiol produce un efecto aditivo. Este efecto aditivo es un efecto negativo para la hiperplasia

## ES 2 389 639 T3

endometrial. Esto significa que los efectos negativos del estrógeno sobre el útero, y quizás sobre otros tejidos tales como el tejido mamario, se magnifican mediante la coadministración de un andrógeno aromático, tal como testosterona. No se sabe si la progestina obviará este efecto como lo hace cuando solo se ha administrado estrógeno.

- 5 Se realizó un segundo experimento usando los protocolos indicados anteriormente. El único cambio incluía reemplazar la testosterona por oxandrolona. La oxandrolona se preparó al disolver 20 mg de polvo del vial original en 1,0 ml de DMSO. A continuación, partes alícuotas de 100 µl se distribuyeron en 10 viales nuevos (que contenía cada uno ahora 2 mg/vial o 20 µg/µl) y todos los viales, excepto uno, se congelaron a -20°C. Los 9 viales congelados se denominan en la presente memoria "Soluciones Madre Originales".
- 10 Posteriormente, uno de los viales con Solución Madre Original que contenía 100 µl de oxandrolona en 20 µg/µl se diluyó hasta una relación 1:5 en DMSO al añadir 400 µl de DMSO. Esto da como resultado una solución de 4 µg/µl de oxandrolona. A continuación, partes alícuotas de 50 µl se distribuyeron en 10 viales (que contenía cada uno ahora 0,4 µg/µl o 20 µg/50 µl) de los que nueve se congelaron. Los viales congelados procedentes de esta parte del experimento se denominan en la presente memoria "Soluciones Madre Diluidas".
- 15 Un vial con Solución Madre Diluida se tomó y se diluyó en 24,95 ml de solución salina para dar una solución de 20 µg/25 ml de oxandrolona o 0,2 µg/0,25 ml. A continuación, las partes alícuotas de 0,5 ml se distribuyen en 20 viales y se congelan. Los 15 ml restantes se descartaron. El día de la inyección, cada uno de los viales se descongeló y 0,25 ml se inyectaron en cada animal basándose en un animal de 20 g. La dosis inyectada puede ajustarse para el peso real del animal (puede variar de 19 g a 24 g, de 0,238 ml a 0,3 ml).
- 20 Después del último día de las inyecciones, los ratones se pesaron y a continuación se sacrificaron en una cámara de CO<sub>2</sub>. Se obtuvo sangre del corazón en una cantidad de 2-5 ml. Se dejó que transcurriera el tiempo para que se coagulara y a continuación se centrifugó y el suero se recogió y se almacenó a -80°C. El abdomen se abrió mediante una incisión ventral longitudinal. A continuación, los cuernos uterinos se identificaron y el cuerno derecho se seccionó transversalmente desde el nivel de la vagina hasta el ovario (así, sin el ovario y sin el parametrio). Este procedimiento se repitió para el cuerno izquierdo. Ambos cuernos se pesaron para determinar el peso en húmedo de los cuernos. A continuación, los cuernos se pusieron sobre papel de plata y se cocieron en un horno a 90°C durante 24 h. A continuación, se tomó el peso en seco de los cuernos.
- 25

La Tabla 2 ilustra los resultados de este experimento.

Tabla 2

| Grupo | PC (g) | C D<br>P (mg) | C I<br>P (mg) | Cs H/PC<br>(mg/g) | C D<br>S (mg) | C I<br>S (mg) | Cs S / PC<br>(mg/g) |
|-------|--------|---------------|---------------|-------------------|---------------|---------------|---------------------|
| Ct    | 22,18  | 11,0          | 10,8          | 0,98              | 1,1           | 2,7           | 0,17                |
| Ct    | 21,18  | 11,7          | 5,4           | 0,81              | 1,4           | 2,1           | 0,17                |
| Ct    | 21,52  | 8,6           | 14,0          | 1,05              | 1,8           | 3,1           | 0,23                |
| Ct    | 22,11  | 9,1           | 9,7           | 0,85              | 1,6           | 2,4           | 0,18                |
| Ct    | 21,84  | 18,4          | 15,3          | 1,54              | 4,7           | 3,1           | 0,36                |
| Media |        |               |               | 1,05              |               |               | 0,22                |
| DE    |        |               |               | 0,29              |               |               | 0,08                |
| B     | 22,56  | 46,7          | 44,9          | 4,06              | 9,9           | 12            | 0,97                |
| E     | 20,17  | 41,2          | 29,7          | 3,52              | 7,3           | 4,8           | 0,60                |
| E     | 20,42  | 30            | 48,1          | 3,82              | 4,7           | 7,7           | 0,61                |
| E     | 22,72  | 35            | 34,4          | 3,05              | 6,5           | 4,6           | 0,49                |
| E     | 20,78  | 44,2          | 32,7          | 3,70              | 8,0           | 5             | 0,63                |
| Media |        |               |               | 3,63              |               |               | 0,66                |
| DE    |        |               |               | 0,38              |               |               | 0,18                |
| Ox    | 22,04  | 16,5          | 14,4          | 1,40              | 3,4           | 2,3           | 0,26                |

ES 2 389 639 T3

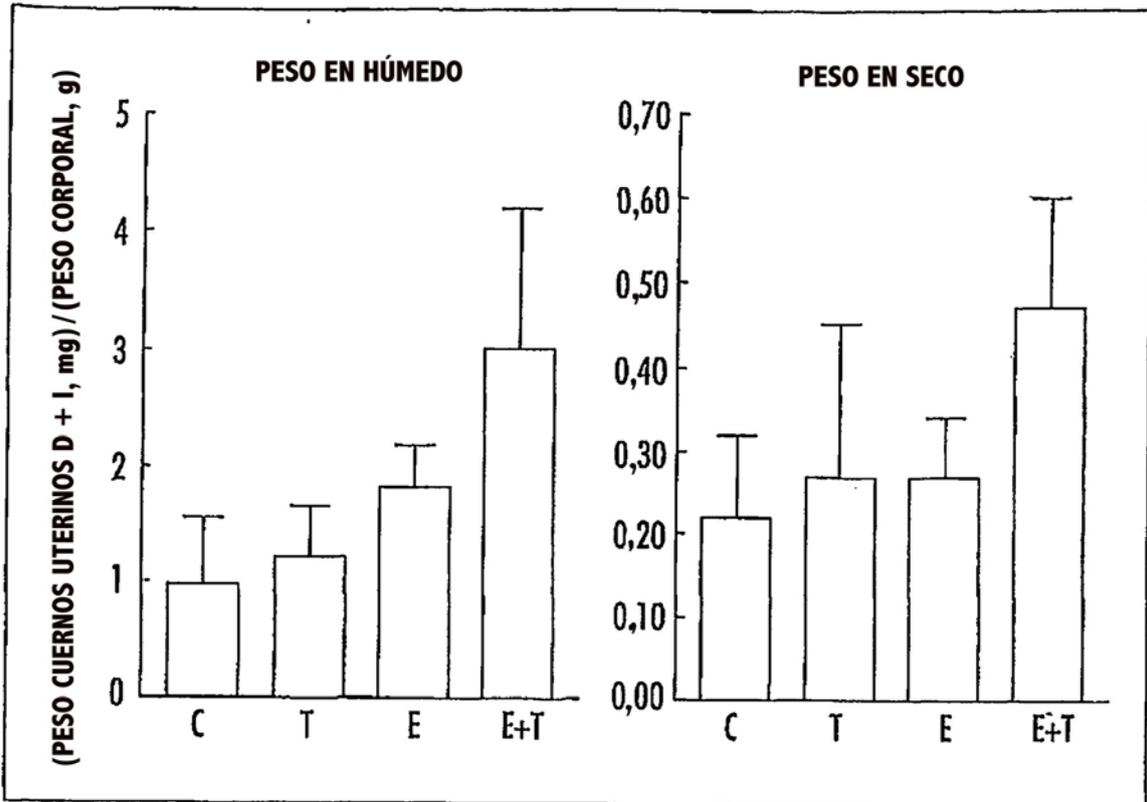
| Grupo  | PC (g) | C D    | C I    | Cs H/PC | C D    | C I    | Cs S / PC |
|--|--------|--------|--------|---------|--------|--------|-----------|
|  |        | P (mg) | P (mg) | (mg/g)  | S (mg) | S (mg) | (mg/g)    |
| Ox   | 21,13  | 12,0   | 13,8   | 1,22    | 2,0    | 2,2    | 0,20      |
| Ox   | 23,76  | 35,7   | 22,9   | 2,47    | 12,5   | 5,5    | 0,76      |
| Ox   | 22,08  | 13,2   | 11,3   | 1,11    | 2,2    | 1,4    | 0,16      |
| Ox   | 22,69  | 14,6   | 19,4   | 1,50    | 4,2    | 4,3    | 0,37      |
| Media  |        |        |        | 1,54    |        |        | 0,35      |
| DE   |        |        |        | 0,54    |        |        | 0,24      |
| E+Ox   | 21,68  |        | 20,3   | 2,53    | 7,5    | 2,9    | 0,48      |
| E+Ox   | 22,89  | 41,3   | 27,9   | 3,02    | 10,1   | 6,2    | 0,71      |
| E+Ox'  | 21,71  | 32     | 54,2   | 3,97    | 6,5    | 5,8    | 0,57      |
| E+Ox   | 20,33  | 35,1   | 31,1   | 3,26    | 5,5    | 6,2    | 0,58      |
| E+Ox   | 20,82  | 32,7   | 25,2   | 2,78    | 7,1    | 3,9    | 0,53      |
| Media  |        |        | 3,11   |         |        |        | 0,57      |
| DE   |        |        | 0,55   |         |        |        | 0,09      |
| Las abreviaturas son como sigue: Ct - control, T - testosterona, E - estrógeno, PC - peso corporal, D - derecho, I - izquierdo, C - cuerno, H - húmedo, S - seco, Cs - cuernos (D+I) |        |        |        |         |        |        |           |

Una representación gráfica de la tabla 2 se encuentra en la FIG. 2. La FIG. 2 demuestra que estradiol más oxandrolona no proporciona un efecto aditivo. En cambio, el resultado es un efecto de reducción. Así, la combinación de un estradiol con oxandrolona es útil para tratar deficiencias hormonales en mujeres que lo necesiten.

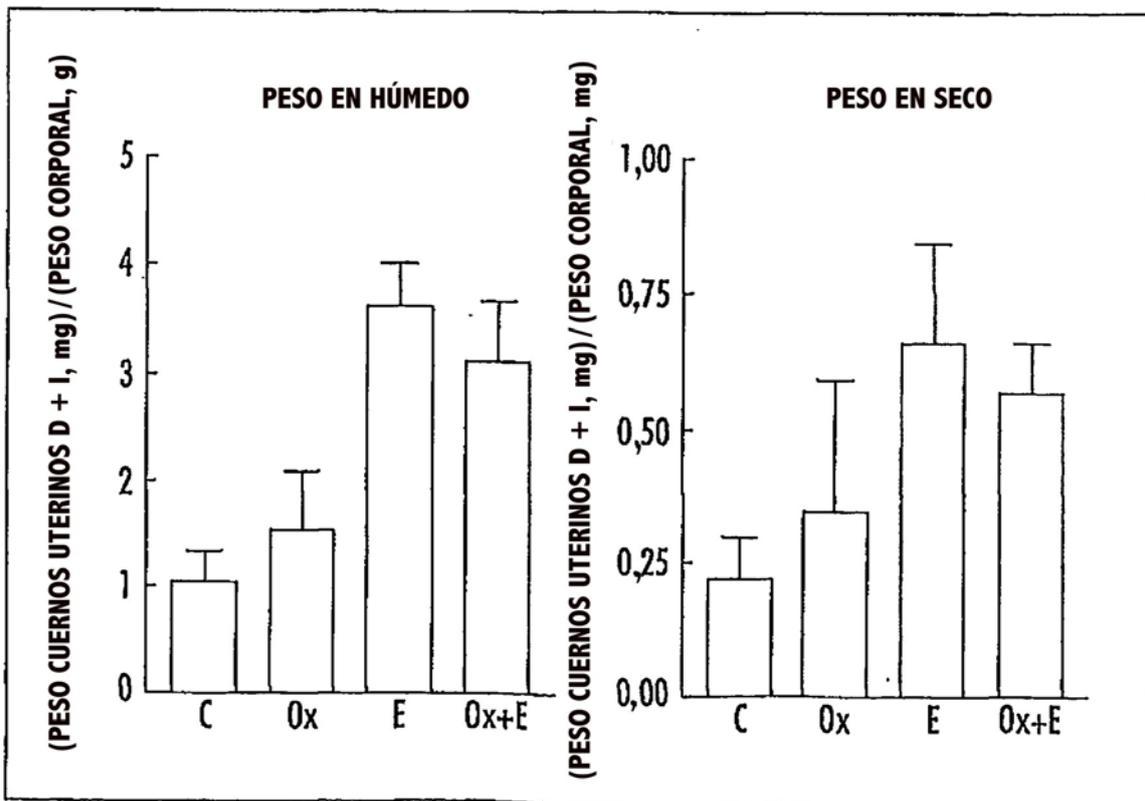
- 5 Estos ejemplos son adecuados para ratones y otros animales que tienen dificultad para tragar comprimidos. Para el uso en seres humanos, las realizaciones preferidas serán comprimidos, cápsulas, parches transdérmicos y similares.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de la hiperplasia endometrial en una mujer sometida a estrogenoterapia reconstitutiva, comprendiendo dicha composición:
  - una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto estrogénico;
- 5       una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto androgénico no aromatizante; y
  - un portador farmacéuticamente eficaz.
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el compuesto estrogénico se selecciona del grupo que consiste en estrona, 17 $\alpha$ -estradiol, 17 $\beta$ -estradiol, equilina, estriol, 17 $\alpha$ -dihidroequilina, 17 $\beta$ -dihidroequilina, equilenina, 17 $\alpha$ -dihidroequilenina, 17 $\beta$ -dihidroequilenina,  $\Delta^{8,9}$ -deshidroestrona, 17 $\alpha$ - $\Delta^{8,9}$ -deshidroestradiol, 17 $\beta$ - $\Delta^{8,9}$ -deshidroestradiol, etinilestradiol, valerato de estradiol, 6-OH equilenina, 6-OH 17 $\alpha$ -dihidroequilenina, 6-OH 17-dihidroequilenina, y sus mezclas conjugados y sales.
- 10       3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el compuesto androgénico no aromatizante se selecciona del grupo que consiste en oxandrolona, oximetolona, estanozolol, danazol, sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de cualesquiera de los precedentes.
- 15       4. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de progestina.



*FIG. 1.*



*FIG. 2.*