

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 911**

51 Int. Cl.:
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07702961 .9**
96 Fecha de presentación: **23.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1978969**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2008**

54 Título: **Combinación de hormonas para aliviar los cambios anímicos dependientes del ciclo menstrual**

30 Prioridad:
24.01.2006 DE 102006003508

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.11.2012

73 Titular/es:
GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen , DE

72 Inventor/es:
SCHRAMM, GEORG y
KNEIP, CHRISTA

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 390 911 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 hormonas para aliviar los cambios anímicos dependientes del ciclo menstrual

La presente invención se refiere al uso de una combinación de hormonas compuesta por al menos un estrógeno seleccionado del grupo formado por etinilestradiol (I) y estradiol (II) como componente de estrógeno y al menos un metabolito del clormadinonacetato seleccionado del grupo formado por 3 α -hidroxi-6-cloro-17 α -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (3 α -hidroxi-clormadinonacetato) y 3 β -hidroxi-6-cloro-17 α -acetoxi-4,6-pregnadien-20ona (3 β -hidroxi-clormadinonacetato), (Honma, S. y col., Chem. Pharm. Bull, 25 (8) 2019-2031, 1977), dado el caso, mezclado con clormadinonacetato como componente de gestágeno para la preparación de un medicamento para aliviar los cambios anímicos dependientes del ciclo menstrual en mujeres.

10 Muchas mujeres sufren cambios anímicos durante su ciclo menstrual que pueden producirse incluso en caso de la ausencia de influjos externos aparentes, molestias y/o trastornos y/o de la ausencia de molestias y/o trastornos relacionados con el ciclo menstrual de una mujer. Estos cambios anímicos pueden manifestarse no sólo en una mayor irritabilidad en determinadas fases del ciclo menstrual, sino también en abatimiento y/o una mayor sensibilidad, hasta la tristeza, sin que exista una explicación aparente.

15 Se entiende que este tipo de cambios anímicos que son percibidos como merma psíquica afectan la calidad de vida de las mujeres. Se añade que dichos cambios anímicos vuelven a producirse periódicamente con el transcurso del ciclo menstrual, de modo que muchas mujeres sienten la necesidad de no tener que verse expuestas cada vez de nuevo a dichos cambios anímicos o al menos de aliviar estos cambios anímicos durante el transcurso de un ciclo menstrual y/o incluso poder mejorar el estado de ánimo en general.

20 Por lo tanto, existe una necesidad de proporcionar un medicamento para mujeres adecuado para aliviar, preferentemente, para evitar los cambios anímicos dependientes del ciclo menstrual que habitualmente se producen sin (otra) causa aparente, e incluso mejorar el estado de ánimo durante el ciclo menstrual completo.

Este objetivo se consigue mediante el uso de una combinación de hormonas compuesta por al menos un estrógeno seleccionado del grupo formado por etinilestradiol (I) y estradiol (II) como componente de estrógeno y al menos un metabolito del clormadinonacetato seleccionado del grupo formado por 3 α -hidroxi-6-cloro-17 α -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (3 α -hidroxi-clormadinonacetato) y 3 β -hidroxi-6-cloro-17 α -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (3 β -hidroxi-clormadinonacetato), dado el caso, mezclado con clormadinonacetato como componente de gestágeno para la preparación de un medicamento para aliviar los cambios anímicos dependientes del ciclo menstrual, preferentemente incluso para mejorar el estado de ánimo en mujeres.

30 Preferentemente, el medicamento se presenta en forma de unidades diarias. Preferentemente, para preparar una unidad diaria se emplea una combinación de hormonas compuesta preferentemente por 0,001 a 50 μ g, de forma especialmente preferible 5 a 50 μ g, de forma particularmente preferible 5 a 30 μ g, del componente de estrógeno (I) o preferentemente 0,5 a 4 mg, de forma particularmente preferible 0,5 a 2 mg, de forma particularmente preferible 1 mg, del componente de estrógeno (II), y preferentemente 1 a 10 mg, de forma especialmente preferible 1 a 5 mg, de forma particularmente preferible \geq 2 mg del componente de gestágeno y, dado el caso, los coadyuvantes usuales.

Según la invención, como componente de gestágeno puede emplearse uno de los siguientes componentes

a) a c) o h),

a) 3 α -hidroxi-clormadinonacetato o

b) 3 β -hidroxi-clormadinonacetato o

40 c) una mezcla de a) y b) en una proporción de mezcla discrecional o

h) una mezcla de clormadinonacetato (CMA) con a) y/o con b) en una proporción de mezcla de 10 a 90% en peso de CMA y 90 a 10 % en peso de a) y/o b), con respecto a la totalidad de la mezcla.

Si se pretende lograr además una protección anticonceptiva suficiente en mujeres, para la preparación de una unidad diaria ha de emplearse una combinación de hormonas compuesta respectivamente por al menos 15 μ g, preferentemente 20 μ g o 30 μ g de etinilestradiol y/o al menos 0,5 mg, preferentemente 1 mg o 2 mg de estradiol y respectivamente al menos 2, preferentemente 2, 3, 4 o 5 mg de uno de los componentes de gestágeno a) a c) o h) y, dado el caso, los coadyuvantes usuales.

Para lograr un efecto anticonceptivo, resulta especialmente adecuado el uso de una combinación de hormonas de respectivamente 20 μ g de etinilestradiol o 1 mg de estradiol y \geq 2 mg de los componentes de gestágeno a) a c) o h).

50 El medicamento empleado según la invención se formula preferentemente en forma de comprimidos que además de la combinación de hormonas mencionada contienen, dado el caso, los coadyuvantes usuales. Estos comprimidos se proporcionan especialmente en forma de al menos 21, preferentemente 21 a 25 unidades diarias que contienen la combinación de hormonas, concebidas para una ingesta oral ininterrumpida, seguida de una pausa de ingesta de 3 a 7 días, o en combinación con 7 a 3 unidades diarias, exentas de hormonas, para una ingesta oral ininterrumpida.

Para el alivio o la evitación de cambios anímicos dependientes del ciclo menstrual, además de una contracepción eventualmente hormonal, el medicamento puede proporcionarse en forma de unidades diarias que contienen la combinación de hormonas, incluso para una administración ininterrumpida durante varios años, preferentemente hasta 2 años, de forma especialmente preferible hasta un 1 año, dado el caso, en combinación con 7 a 3 unidades diarias exentas de hormonas para la administración ininterrumpida o seguida de una pausa de ingesta de 7 a 3 días.

Sin embargo, el medicamento preparado según la invención puede proporcionarse también para el uso según la invención en una forma de presentación inferior a 365 unidades diarias que contienen la combinación de hormonas, por ejemplo con 77 a 193 ó 42 a 52 unidades diarias que contienen la combinación de hormonas, para la administración oral ininterrumpida, seguida de una pausa de ingesta durante 7 a 3 días o en combinación con 7 a 3 unidades diarias exentas de hormonas para la administración ininterrumpida.

Como ya se ha expuesto, en lugar de las 7 a 3 unidades diarias exentas de hormonas también puede hacerse una pausa de ingesta con la duración correspondiente. Por consiguiente, la forma de administración oral con el número antes mencionado de unidades diarias que contienen la combinación de hormonas puede presentarse también como kit que comprende varias de estas formas de presentación para la ingesta continuada, interrumpida por una pausa de ingesta correspondiente. Evidentemente, un kit también puede comprender varias formas de presentación orales para una ingesta ininterrumpida de unidades diarias que contienen la combinación de hormonas, en combinación para una ingesta ininterrumpida del número indicado de unidades diarias exentas de hormonas.

Preferentemente, cada una de las unidades diarias que contienen la combinación de hormonas contiene la misma cantidad del componente de estrógeno o del componente de gestágeno, es decir, tanto la cantidad de etinilestradiol y/o estradiol como uno de los componentes de gestágeno a) a c) o h) se mantiene constante durante un ciclo de ingesta que como se ha descrito anteriormente puede durar hasta varios años.

Por el uso de un medicamento especialmente monofásico, según la invención se consigue no sólo aliviar los cambios anímicos dependientes del ciclo menstrual, sino evitarlos, evitándose no sólo el empeoramiento del estado anímico que puede llegar hasta un estado depresivo en mujeres que padecen cambios anímicos dependientes del ciclo menstrual, sino además mejorar el estado psíquico, es decir, el estado anímico de una mujer durante su completo ciclo menstrual mejorando el humor en general.

El medicamento empleado existe preferentemente en una forma de administración oral, de manera especialmente preferible en forma de comprimidos. Las unidades diarias corresponden respectivamente a un comprimido y se comercializan respectivamente de forma envasada en blisters, correspondiendo a un ciclo de ingesta, preferentemente con la señalización de la unidad diaria que ha de ingerirse respectivamente, y como envase de medicamento que contiene al menos un blister de este tipo, preferentemente al menos 3 blisters para el número correspondiente de ciclos de ingesta o para una prevista administración ininterrumpida.

Datos in vitro

Se sabe que el neuroesteroide de producción endógena, la alopregnanolona, tiene un efecto positivo en el ánimo. Las concentraciones de plasma de la alopregnanolona están reducidas en las pacientes con estados depresivos. El efecto positivo de la alopregnanolona en el ánimo se debe a su efecto recíproco con los receptores GABA_A. En este receptor del sistema nervioso central, la alopregnanolona actúa como modulador alostérico positivo y, por tanto, conduce a efectos ansiolíticos y antidepressivos.

Se ha encontrado que el 3- α -OH-CMA y el 3- β -OH-CMA presentan propiedades de enlace a GABA_A que son muy similares a las de la alopregnanolona. La alopregnanolona influye en el enlace de muscimol marcado de forma radioactiva (agonista) a dichos receptores.

1) Influencia de la alopregnanolona, del 3- α -OH-CMA y 3- β -OH-CMA en el enlace de muscimol a receptores GABA_A (cerebro de ratas)

Las siguientes determinaciones de la influencia de la alopregnanolona, del 3- α -OH-CMA y del 3- β -OH-CMA en el enlace de muscimol a receptores GABA_A (rata) están basadas en la publicación de las prescripciones experimentales de Snodgrass, S.R. (Nature, 1979, V273, páginas 392 a 394). La manifestación correspondiente se incluye como referencia y forma parte de la manifestación de la presente solicitud.

A) Alopregnanolona

Se elaboran preparaciones de membrana de material de córtex cerebral de ratas. Como sustancia de referencia se emplean 5 nM [³H] de muscimol, para la determinación del enlace inespecífico se emplean 10 μ M de muscimol. La duración de incubación de las sustancias ([³H] de muscimol, alopregnanolona) en el receptor es de respectivamente 10 minutos a una temperatura de aprox. 4^o Celsio. La solución madre (5 x 10⁻² M) de alopregnanolona se diluye previamente 1:10 en DMSO al 75% y, a continuación, se sigue diluyendo 1:5 en DMSO al 25%. La concentración final de alopregnanolona en el ensayo es respectivamente de 1x10⁻¹⁰ M, 1x10⁻⁹ M, 1x10⁻⁸ M, 1x10⁻⁷ M, 1x10⁻⁶ M y 1x10⁻⁵ M. Transcurrida la duración de incubación de las sustancias mencionada anteriormente, los productos de incubación se filtran, se lavan y se determina la radioactividad de los filtros con un medidor de escintilación, según

las normas estándar. Dichas normas estándar son conocidas por el experto. Los experimentos se realizan respectivamente por partida doble.

Se puede mostrar que con una concentración de 1 μM de alopregnanolona, el enlace del muscimol marcado de forma radiactiva (5 nM) aumenta un 38%.

5 **B) 3- α -OH-CMA ó 3- β -OH-CMA**

La determinación de la influencia del 3- α -OH-CMA y 3- β -OH-CMA en el enlace de muscimol a receptores GABA_A (rata) se realiza de forma análoga al procedimiento descrito anteriormente. En lugar de alopregnanolona se usa 3- α -OH-CMA ó 3- β -OH-CMA.

10 Se puede mostrar que con una concentración de 0,1 μM de 3- β -OH-CMA, el enlace del muscimol marcado de forma radioactiva (5 nM) aumenta un 31% y, con una concentración de 0,001 μM de 3- α -OH-CMA, aumenta un 12%.

Esto permite concluir que existe un efecto antidepresivo de 3- α -OH-CMA y 3- β -OH-CMA.

2) Determinación de la afinidad de 3- α -OH-CMA y 3- β -OH-CMA al receptor de progesterona humano

15 La siguiente determinación de la afinidad de 3- α -OH-CMA y 3- β -OH-CMA al receptor de progesterona humana está basada en la publicación de las prescripciones experimentales de Eckert y col. (Cancer Research, 1982, V42, páginas 139-144). La manifestación correspondiente se incluye como referencia y forma parte de la manifestación de la presente solicitud.

20 Se usan las fracciones citosólicas de células MCF-7 que contienen el receptor de progesterona humano. Como sustancia de referencia se emplean 2 nM de [³H] R 5020, para determinar el enlace inespecífico se usa 1 μM de R 5020. La duración de incubación de las sustancias ([³H] R 5020, 3- α -OH-CMA ó 3- β -OH-CMA) en el receptor es de 20 horas respectivamente a una temperatura de aprox. 4° Celsio. Las soluciones madre (5 x 10⁻² M) de 3- α -OH-CMA ó 3- β -OH-CMA se diluyen previamente 1:10 en DMSO al 75% y, a continuación, se sigue diluyen 1:5 en DMSO al 25%. Las concentraciones finales de 3- α -OH-CMA ó 3- β -OH-CMA en el ensayo son de 3x10⁻¹⁰ M, 3x10⁻⁹ M, 1x10⁻⁸ M, 3x10⁻⁸ M, 1x10⁻⁷ M, 3x10⁻⁷ M, 1x10⁻⁶ M y 1x10⁻⁵ M. Transcurrida la duración de incubación de las sustancias mencionada anteriormente, los productos de incubación se filtran, se lavan y se determina la radioactividad de los filtros con un medidor de escintilación, según las normas estándar. Dichas normas estándar son conocidas por el experto. Los experimentos se realizan respectivamente por partida doble.

Los valores IC₅₀ correspondientes se calculan mediante un análisis de regresión no lineal de las curvas de desplazamiento mediante la fórmula de adaptación de curva Hill. Un procedimiento de cálculo de este tipo es conocido por el experto.

30 Los valores K_i correspondientes (constante de inhibición) se determinan a través de la ecuación de Cheng y Prusoff (K_i = IC₅₀/(1+(L/K_D))) donde L corresponde a la concentración del radioligando en el ensayo y K_D a la afinidad del radioligando al receptor).

Los valores de medición están reunidos en la siguiente tabla.

3) Determinación de la afinidad de 3- α -OH-CMA ó 3- β -OH-CMA al receptor de andrógeno humano

35 La siguiente determinación de la afinidad de 3- α -OH-CMA ó 3- β -OH-CMA al receptor de andrógeno humano está basada en la publicación de las normas experimentales de Zava y col. (Endocrinology, V104, páginas 1007-1012. La publicación correspondiente se incluye como referencia y forma parte de la manifestación de la presente solicitud.

40 Se usan las fracciones citosólicas de células LNCaP, que contienen el receptor de andrógeno humano. Como sustancia de referencia se emplean 0,5 nM de [³H] metiltienolona, para determinar el enlace inespecífico se usa 1 μM de mibolerona. La duración de incubación de las sustancias ([³H] metiltienolona, 3- α -OH-CMA ó 3- β -OH-CMA) en el receptor es de 24 horas respectivamente a una temperatura de aprox. 4° Celsio. Las soluciones madre, las series de dilución de 3- α -OH-CMA ó 3- β -OH-CMA, los pasos de lavado, la determinación de la radioactividad, así como los procedimientos para calcular los respectivos valores IC₅₀ y K_i corresponden al protocolo experimental descrito (bajo el punto 2).

45 Los valores de medición están reunidos en la siguiente tabla.

Receptor de progesterona (humano)		
Sustancia	IC50 [nM]	K_i [nM]
3- α -OH-CMA	39	13
3- β -OH-CMA	18	6
Receptor de andrógeno (humano)		
Sustancia	IC50 [nM]	K_i [nM]
3- α -OH-CMA	100	83
3- β -OH-CMA	25	20

5 Por los datos resulta que tanto el 3- α -OH-CMA como el 3- β -OH-CMA tienen una alta afinidad al receptor de progesterona humano y al receptor de andrógeno humano. De ello se puede deducir su efecto anticonceptivo y antiandrógeno.

Ejemplos

a) Preparación del medicamento

Ejemplo 1:

Composición

	Por comprimido	Por lote
Etinilestradiol	0,020 mg	0,0020 kg
3 α -hidroxiclormadinonacetato	3,000 mg	0,3000 kg
3 β -hidroxiclormadinonacetato	2,000 mg	0,2000 kg
Povidona K30	3,000 mg	0,3000 kg
Lactosa	31,980 mg	3,1980 kg
Almidón de maíz	0,500 mg	1,0500 kg
Dióxido de silicio altamente disperso	0,500 mg	0,0500 kg

10 El etinilestradiol (EE) y la povidona K30 (PVP) se disolvieron en 600 ml de etanol. 3 α -hidroxiclormadinonacetato y 3 β -hidroxiclormadinonacetato (tamaño de partículas 90% <50 μ m), lactosa y almidón de maíz se mezclaron durante 5 min. en un mezclador / granulador (Diosna P25) y, a continuación, se humectaron y se mezclaron con la solución etanólica de EE/PVP. La masa húmeda se pasó frotando por un tamiz de 3 mm y se secó en un armario secador al vacío. El granulado seco se desaglomeró mediante un tamiz de 0,6 mm, se mezcló con dióxido de silicio altamente disperso y se prensó en una prensa de comprimidos con punzones de 5 mm formando comprimidos con un peso de 50 mg.

15 Los comprimidos se recubrieron con una laca sobre la base de metilhidroxipropilcelulosa con la siguiente composición (masa de recubrimiento 2 mg por comprimido)

Metilhidroxipropilcelulosa 6 mPa · s,	0,1351 kg
Polietilenglicol 6000	0,0395 kg
Propilenglicol	0,0054 kg
Agua purificada	1,6200 kg

20 En un blister se envasaron respectivamente 24 comprimidos recubiertos y se envasaron como unidades diarias que contenían la combinación de hormonas y respectivamente 4 comprimidos recubiertos, exentos de hormonas, con la composición correspondiente.

REIVINDICACIONES

1. Combinación de hormonas compuesta por al menos un estrógeno seleccionado de entre etinilestradiol (I) o estradiol (II) como componente de estrógeno y al menos un metabolito del clormadinonacetato seleccionado de entre 3 α -hidroxi-6-cloro-17 α -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (3 α -hidroxi-clormadinonacetato), o 3 β -hidroxi-6-cloro-17 α -acetoxi-4,6-pregnadien-20-ona (3 β -hidroxi-clormadinonacetato), dado el caso, mezclado con clormadinonacetato como componente de gestágeno para la preparación de un medicamento para aliviar los cambios anímicos dependientes del ciclo menstrual en mujeres.
2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el medicamento se proporciona en forma de unidades diarias.
3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado por que** para la preparación de una unidad diaria se emplea una combinación de hormonas compuesta por 5 a 50 μ g del componente de estrógeno (I) y/o por 0,5 a 4 mg del componente de estrógeno (II), y por 1 a 10 mg del componente de gestágeno y, dado el caso, los coadyuvantes usuales.
4. Uso según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado por que** para la preparación de una unidad diaria se emplea una combinación de hormonas compuesta por 5 a 30 μ g del componente de estrógeno (I) y/o por 0,5 a 2 mg del componente de estrógeno (II), y por 1 a 10 mg del componente de gestágeno y, dado el caso, los coadyuvantes usuales.
5. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** como componente de gestágeno puede emplearse uno de los siguientes componentes a) a c) o h),
- a) 3 α -hidroxi-clormadinonacetato o
 b) 3 β -hidroxi-clormadinonacetato o
 c) una mezcla de a) y b) en una proporción de mezcla discrecional o
 h) una mezcla de clormadinonacetato (CMA) con a) y/o con b) en una proporción de mezcla de 10 a 90 % en peso de CMA y 90 a 10 % en peso de a) y/o b), con respecto a la totalidad de la mezcla.
6. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado por que** para la preparación de una unidad diaria se emplea una combinación de hormonas compuesta respectivamente por al menos 15 μ g, preferentemente 20 μ g o 30 μ g de etinilestradiol y/o al menos 0,5 mg, preferentemente 1 mg o 2 mg de estradiol y respectivamente al menos 1, preferentemente 2, 3, 4 o 5 mg de uno de los componentes de gestágeno a) a c) o h) y, dado el caso, los coadyuvantes usuales.
7. Uso según la reivindicación 6, **caracterizado por que** la combinación de hormonas se compone de respectivamente 20 μ g o 30 μ g de etinilestradiol y/o 1 mg de estradiol y \geq 2 mg de los componentes de gestágeno a) a c) ó h).
8. Uso según la una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el medicamento se proporciona en forma de al menos 21 unidades diarias que contienen la combinación de hormonas para la administración ininterrumpida, dado el caso, seguida de una pausa de ingesta de 7 a 3 días o de 7 a 3 unidades diarias exentas de hormonas para la administración ininterrumpida.
9. Uso según la reivindicación 8, **caracterizado por que** el medicamento se proporciona en forma de unidades diarias que contienen la combinación de hormonas para una administración ininterrumpida durante varios años, preferentemente hasta 2 años, de forma especialmente preferible hasta 1 año, y de 7 a 3 unidades diarias exentas de hormonas para la administración ininterrumpida o seguida de una pausa de ingesta de 3 a 7 días.
10. Uso según la reivindicación 8, **caracterizado por que** el medicamento se proporciona en forma de 77 a 193 unidades diarias que contienen la combinación de hormonas para la administración ininterrumpida y de 7 a 3 unidades diarias exentas de hormonas para la administración ininterrumpida o seguida de una pausa de ingesta de 3 a 7 días.
11. Uso según la reivindicación 8, **caracterizado por que** el medicamento se proporciona en forma de 42 a 52 unidades diarias que contienen la combinación de hormonas para la administración ininterrumpida y de 7 a 3 unidades diarias exentas de hormonas para la administración ininterrumpida, o seguida de una pausa de ingesta de 3 a 7 días.
12. Uso según la reivindicación 8, **caracterizado por que** el medicamento se proporciona en forma de 21 a 25 unidades diarias que contienen la combinación de hormonas para la administración ininterrumpida y de 7 a 3 unidades diarias exentas de hormonas para la administración ininterrumpida o seguida de una pausa de ingesta de 3 a 7 días.

13. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado por que** en cada una de las unidades diarias que contienen la combinación de hormonas, el medicamento contiene cuantitativamente la misma combinación de etinilestradiol o estradiol y un componente de gestágeno a) a c) o h).
- 5 14. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 13, para evitar los cambios anímicos dependientes del ciclo menstrual, preferentemente para evitar un empeoramiento del estado de ánimo en mujeres.
15. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 13, para compensar cambios anímicos dependientes del ciclo menstrual.
16. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 13, para mejorar el estado de ánimo y el humor durante un ciclo menstrual femenino completo.
- 10 17. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 13, para aliviar los cambios anímicos dependientes del ciclo menstrual en mujeres.