

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 983**

51 Int. Cl.:

A61P 15/18 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61K 31/567 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2005 E 05725477 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 1735056**

54 Título: **Procedimiento anticonceptivo oral multifásico de ciclo prolongado**

30 Prioridad:

19.03.2004 US 554621 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.03.2013

73 Titular/es:

**WARNER CHILCOTT COMPANY, LLC (100.0%)
P.O. BOX 1005 UNION STREET KM I.I. FAJARDO
PUERTO RICO 00738-1005, US**

72 Inventor/es:

BOISSONNEAULT, ROGER, M.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 397 983 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

Procedimiento anticonceptivo oral multifásico de ciclo prolongado

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un régimen anticonceptivo multifásico estrogénico/progestogénico que se puede utilizar durante un período de tiempo prolongado. En el régimen multifásico de la presente invención, la cantidad de estrógeno administrada en la fase intermedia es mayor que la cantidad de estrógeno administrada en las fases inicial y final. El régimen de la invención proporciona una eficacia anticonceptiva y permite a la usuaria tener un control sobre el ciclo menstrual. También se contempla un kit anticonceptivo multifásico que se pueda utilizar para poner en práctica el procedimiento anticonceptivo.

Técnica antecedente relacionada

15 Se sabe que las composiciones anticonceptivas que contienen tanto compuestos estrogénicos como progestogénicos son muy eficaces para controlar la ovulación y la concepción. El componente progestogénico de la composición es el principal causante de la eficacia anticonceptiva de la composición, mientras que el componente estrogénico se incluye para reducir los efectos secundarios no deseados, como la menorragia intermenstrual u oligometrorragia. De hecho, pequeñas cantidades de estrógenos pueden ayudar a estabilizar el endometrio y permitir una metrorragia de privación cíclica, similar a la del ciclo menstrual natural.

20 La primera de estas composiciones anticonceptivas estrogénicas/progestogénicas se administró de forma monofásica (dosis fija) y contenía un nivel relativamente elevado de componente estrogénico. Para minimizar el principal efecto secundario negativo sobre los factores de la coagulación sanguínea, la dosis de estrógeno se redujo con el tiempo. Sin embargo, según se han reducido las dosis de estrógeno, las incidencias de menorragia intermenstrual u oligometrorragia no deseadas han registrado un aumento generalizado.

25 Los anticonceptivos orales multifásicos se introdujeron para simular de forma artificial el aumento natural de progesterona a lo largo del ciclo para intentar resolver este problema. Sin embargo, la reducción del potencial estrogénico de tales composiciones sin reducir la eficacia anticonceptiva y aumentar los crecientes efectos secundarios adversos no deseados se ha convertido en un objetivo constante.

30 En la patente de Estados Unidos nº 5.888.543, se desvelan diferentes regímenes en los que una combinación de progestina y estrógeno se administra en regímenes de tratamiento monofásicos y multifásicos (dosis diversas, por ejemplo, bifásicos o trifásicos). En una realización, se administra una combinación de una composición de progestina y una composición de estrógeno de tal forma que la dosificación diaria de la progestina de la segunda fase es más elevada que la dosificación diaria de la progestina en la fase inicial, y la dosificación diaria del estrógeno de la segunda fase es igual o más elevada que la dosificación diaria del estrógeno en la fase inicial.

35 En la Patente de Estados Unidos nº 4.962.098 se describe una técnica particularmente ventajosa para reducir la administración de estrógenos total. Esta patente describe un procedimiento trifásico de anticoncepción que utiliza una combinación de progestágeno y estrógeno en la que la cantidad de estos últimos se aumenta de forma escalonada a lo largo de las tres fases. La primera fase dura de 4 a 7 días; la segunda de 5 a 8 días y la tercera de 7 a 12 días. Preferentemente, la administración de las composiciones anticonceptivas para las tres fases será de 21 días, seguido de un período de 7 días con placebo. La cantidad de progestágeno que se utiliza en las tres fases es de 0,5 a 1,5 mg de acetato de noretindrona, mientras que la cantidad de etinilestradiol que se utiliza en la fase inicial es de 10 a 30 µg, en la segunda es de 20 a 40 µg y en la tercera es de 30 a 50 µg.

La Patente de Estados Unidos nº 5.010.070 está relacionada con la Patente de Estados Unidos nº 4.962.098 y desvela un kit anticonceptivo multifásico que contiene etinilestradiol y acetato de noretindrona en las composiciones de la primera, segunda y tercera fases.

45 En la Patente de Estados Unidos nº 5.898.032 se desvela un régimen anticonceptivo oral prolongado donde el estrógeno y la progestina se administran en una forma de dosificación combinada, preferentemente monofásica, durante 60 a 110 días consecutivos, seguido por un período sin administración de 3 a 10 días. La cantidad de estrógeno y progestina administrada diariamente es equivalente a aproximadamente 5-35 µg de etinilestradiol y de aproximadamente 0,025 a 10 mg de acetato de noretindrona respectivamente. En una realización particular, la forma de dosificación combinada se administra durante 84 días seguido por 7 días sin píldora. Se afirma que el seguimiento de este régimen particular comporta cuatro tratamientos y cuatro ciclos menstruales a lo largo del año.

55 Sin embargo, existen inconvenientes al utilizar un régimen anticonceptivo oral monofásico prolongado. Habitualmente, los anticonceptivos monofásicos por vía oral que se administran durante un período prolongado de tiempo tienen un mal control inicial del ciclo. Otro inconveniente es que una vez que se controla la menorragia intermenstrual, la usuaria es funcionalmente amenorreica. Psicológicamente, esto no asegura a la usuaria que no esté embarazada.

No se ha descrito ni sugerido ningún régimen de ciclo prolongado que utilice un régimen anticonceptivo multifásico. Una preocupación importante es que los regímenes multifásicos varían la proporción de estrógeno a progestágeno de tal manera que la cantidad de estrógeno y/o progestágeno que se administra en la fase final, por ejemplo en la Fase III, es mucho mayor que la cantidad de estrógeno y/o progestágeno que se administra en la fase inicial, por ejemplo, en la Fase I. En un régimen de ciclo prolongado, donde el ciclo prosigue de forma secuencial desde la primera fase hacia la fase final y se repite de nuevo empezando con la primera fase, la pronunciada disminución de los niveles de estrógeno y/o progestágeno desde la fase final a la fase inicial podrían aumentar el potencial de menorragia intermenstrual, lo que es inadmisibles.

Sería muy deseable para las usuarias un régimen anticonceptivo oral prolongado que redujera el riesgo de que la usuaria fuese funcionalmente amenorreica aprovechando al mismo tiempo los beneficios de un procedimiento anticonceptivo multifásico, por ejemplo, la reducción del riesgo de menorragia intermenstrual, la mejora del control de hemorragias y medios eficaces de anticoncepción.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso en un procedimiento anticonceptivo para mujeres en edad fértil, comprendiendo el medicamento multifásico de ciclo prolongado la administración de forma secuencial de (a) una composición de Fase I que contiene un progestágeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 mg, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 5 a aproximadamente 30 μg de etinilestradiol durante aproximadamente 4 a aproximadamente 7 días; (b) una composición de Fase II que contiene un progestágeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 mg, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 10 a aproximadamente 40 μg de etinilestradiol durante aproximadamente 8 a aproximadamente 16 días; (c) una composición de Fase III que contiene un progestágeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,3 mg, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 5 a aproximadamente 30 μg de etinilestradiol durante aproximadamente 4 a aproximadamente 7 días; y (d) de forma opcional, una composición de Fase IV que es un placebo o componente no esteroideo, tal como, por ejemplo, fumarato ferroso, durante aproximadamente 2 a aproximadamente 9 días, en el que la cantidad de estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase II es por lo menos 5 μg mayor que la cantidad de estrógeno equivalente a etinilestradiol en cada una de las composiciones de Fase I y III.

En una realización de la invención particularmente significativa, la administración de las composiciones de Fase I, II y III se repite al día siguiente de finalizar la administración de la composición de Fase III para su uso en un procedimiento anticonceptivo oral multifásico de ciclo prolongado. Preferentemente, el ciclo anticonceptivo prolongado está en un intervalo de aproximadamente 42 a aproximadamente 140 días y, preferentemente, de aproximadamente 63 a aproximadamente 120 días.

Otra realización más de la presente invención se refiere a una combinación multifásica y un kit anticonceptivo que comprende un envase que contiene las dosificaciones diarias de (a) una composición de Fase I que contiene un progestágeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 mg, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 5 a aproximadamente 30 μg de etinilestradiol; (b) una composición de Fase II que contiene un progestágeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 mg, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 10 a aproximadamente 40 μg de etinilestradiol; (c) una composición de Fase III que contiene un progestágeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 1,5 mg, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 5 a aproximadamente 30 μg de etinilestradiol; y (d) de forma opcional, una composición de Fase IV que es un placebo o componente no esteroideo, en el que la cantidad de estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase II es por lo menos 5 μg mayor que la cantidad de estrógeno equivalente a etinilestradiol en cada una de las composiciones de Fase I y III.

El kit puede diseñarse para su uso como ciclo único o como ciclo prolongado. Para su uso como ciclo único, el kit contiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 dosis de la composición de Fase I; de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 dosis de la composición de Fase II; y de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 dosis de la composición de Fase III. Para su uso como ciclo prolongado, el kit preferentemente contiene una pluralidad de grupos de dosis de las composiciones de Fase I, Fase II y Fase III. Tanto el kit de ciclo único como el de ciclo prolongado, opcional y preferentemente, pueden contener de aproximadamente 2 a aproximadamente 9 dosis de una composición de Fase IV. Por supuesto, también es posible llevar a cabo un ciclo prolongado de la presente invención al emplear una pluralidad de los kits anteriormente descritos para su uso como ciclo único.

Descripción detallada de la invención

A los efectos de la presente invención, la designación de " μg " se refiere a microgramos y "mg" a miligramos.

Al poner en práctica el régimen anticonceptivo multifásico que se describe en el presente documento, la usuaria ventajosamente mejora su control sobre la hemorragia menstrual mientras toma las composiciones anticonceptivas estrogénicas/progestogénicas de la presente invención.

5 Una característica destacable de la presente invención es que la cantidad de estrógeno que se administra en la composición de la fase intermedia (Fase II) es mayor que la cantidad de estrógeno que se administra en cada una de las composiciones de las fases inicial y final (Fase I y Fase III). Además, convendría que la cantidad de estrógeno que se administra en la composición de la fase inicial (Fase I) se correspondiese con la cantidad de estrógeno que se administra en la composición de la fase final (Fase III). En una realización particularmente preferida, la cantidad de etinilestradiol en la composición de Fase II es por lo menos 5 µg mayor, preferentemente por lo menos 10 µg mayor, que la cantidad de etinilestradiol de cada una de las composiciones de Fase I y Fase III.

10 En una realización particularmente preferida, la cantidad de estrógeno en la Fase I es equivalente a aproximadamente 20 µg de etinilestradiol, la cantidad de estrógeno en la Fase II es equivalente a aproximadamente 25 µg de etinilestradiol y la cantidad de estrógeno en la Fase III es equivalente a aproximadamente 20 µg de etinilestradiol. En otra realización particularmente preferida, la cantidad de estrógeno en la Fase I es equivalente a aproximadamente 25 µg de etinilestradiol, la cantidad de estrógeno en la Fase II es equivalente a aproximadamente 30 µg de etinilestradiol y la cantidad de estrógeno en la Fase III es equivalente a aproximadamente 25 µg de etinilestradiol.

20 Por ejemplo, el progestágeno puede seleccionarse del grupo que consiste en acetato de noretindrona, drospironona, trimegestona, noretindrona, levonorgestrel, desogestrel, 3-cetodesogestrel, gestodeno y similares. Otros progestágenos ilustrativos incluyen demegestona, didrogesterona, medrogestona y medroxiprogesterona. El progestágeno de mayor preferencia es el acetato de noretindrona. El estrógeno puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en etinilestradiol, 17-β-estradiol, acetato de estradiol, estrógenos conjugados, mestranol, estrona y sales de los mismos. Un éster ejemplar es el acetato de estradiol. El estrógeno con mayor preferencia es el etinilestradiol. La cantidad de progestágeno y estrógeno empleada en cada fase será aquella cantidad que sea equivalente en potencia a los intervalos de acetato de noretindrona y de etinilestradiol, respectivamente, que se han establecido anteriormente en el presente documento. La determinación de la potencia equivalente es bien conocida y los expertos en la materia la pueden conseguir fácilmente.

30 En el cuerpo femenino, la membrana mucosa rica en sangre que recubre al útero, conocida como endometrio, se adapta a diferentes niveles de estrógeno del cuerpo. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que al hacer cíclicas bajas cantidades de estrógeno (por ejemplo, reduciendo la cantidad de estrógeno en la fase final de la administración a niveles que se corresponden con la fase inicial), puede mantenerse la integridad del endometrio en un estado adecuado de al menos 3 a 5 mm de grosor aproximadamente, reduciendo por lo tanto los acontecimientos no deseados de menorragia intermenstrual. Al mantener la integridad del endometrio, la usuaria puede controlar la liberación de la hemorragia y prolongar su ciclo. Al variar la dosis de estrógeno, el endometrio no se acostumbra a una dosis de estrógeno constante. Se cree, sin quedar ligado a teoría alguna, que esta regulación hacia arriba y hacia abajo de los receptores estrogénicos del endometrio tiene como resultado el mantenimiento del endometrio.

40 El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso en el procedimiento anticonceptivo multifásico administra de forma secuencial, a una mujer en edad fértil: (a) una composición de Fase I que comprende un progestágeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 mg, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 5 a aproximadamente 30 µg de etinilestradiol; (b) una composición de Fase II que comprende un progestágeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 mg, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 10 a aproximadamente 40 µg de etinilestradiol; (c) una composición de Fase III que comprende un progestágeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 1,5 mg, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente a aproximadamente 5 a aproximadamente 30 µg de etinilestradiol; y (d) de forma opcional, una composición de Fase IV que es un placebo o componente no esteroideo. Además, la cantidad de estrógeno equivalente a etinilestradiol que se administra en la composición de Fase II es por lo menos aproximadamente 5 µg mayor, preferentemente al menos aproximadamente 10 µg mayor, que la cantidad de estrógeno equivalente a etinilestradiol que se administra en cada una de las Fases I y III.

55 En una realización preferida, el régimen se lleva a cabo en la forma de ciclo prolongado. En el primer ciclo, la Fase I se administra durante aproximadamente 4 a aproximadamente 7 días; la Fase II se administra durante aproximadamente 8 a aproximadamente 16 días, y la Fase III se administra de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 días. Es imprescindible que las fases se sucedan en orden creciente (es decir, que sea I, II y III). Después de completar la Fase III, la usuaria repite el ciclo de forma inmediata al comenzar con la Fase I de nuevo. Preferentemente, esto se puede repetir durante un período de aproximadamente 42 días a aproximadamente 140 días, más preferentemente, de aproximadamente 63 a aproximadamente 120 días. Cuando la usuaria decida interrumpir la régimen y que se produzca la hemorragia, puede o bien comenzar con la toma de la composición de

Fase IV, o bien no tomar ninguna píldora durante un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 9 días, preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 días. Al poner en práctica este régimen, la usuaria puede reducir el número de ciclos menstruales, llegando a tener solamente 3 por año.

5 En otra realización, la usuaria puede escoger que se produzca la hemorragia mensual para asegurarse psicológicamente de que no está embarazada. Para hacerlo, puede poner en práctica el régimen de la invención en la forma de ciclo único y después de haber completado la Fase III, o bien comenzar con la toma de la composición de Fase IV, o simplemente no tomar ninguna píldora durante aproximadamente 2 a aproximadamente 9 días. Por ejemplo, en una realización preferida del procedimiento de ciclo único, la usuaria seguiría la régimen donde la Fase I se administra durante aproximadamente 4 a aproximadamente 7 días, la Fase II se administra durante aproximadamente 8 a aproximadamente 16 días, la Fase III se administra durante aproximadamente 4 a aproximadamente 7 días, y la Fase IV se administra durante aproximadamente 2 a aproximadamente 9 días. Lo más idóneo es que esta realización del procedimiento de la invención se ponga en práctica durante un período de 28 días (ciclo menstrual). Es imprescindible que las fases se sucedan en orden creciente (es decir, que sea I, II, III y IV). Después de que se administre la composición de Fase IV, la usuaria puede comenzar de nuevo el ciclo al empezar con la composición de Fase I.

La composición de Fase IV puede servir como un período de limpieza. En la Fase IV, se puede administrar un placebo o un componente no esteroideo.

20 En una realización particularmente preferida, la composición de Fase IV es un componente no esteroideo que comprende un suplemento de hierro. Por ejemplo, los suplementos de hierro adecuados incluyen fumarato ferroso, sulfato ferroso, gluconato ferroso, hierro-polisacáridos y mezclas de los mismos. El suplemento de hierro preferido es el fumarato ferroso.

Preferentemente, el suplemento de hierro es equivalente a no más de aproximadamente 75 mg de fumarato ferroso.

25 Como se ha indicado anteriormente, es imprescindible que el medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso en un procedimiento anticonceptivo se lleve a cabo administrando las composiciones en una secuencia numérica administrando primero la composición de Fase I, después la de Fase II, etc. Si el envase y/u otros requisitos lo imponen, el medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso en el kit de procedimiento anticonceptivo descrito en el presente documento puede emplearse como parte de un plan más amplio de anticoncepción o de tratamiento de trastornos ginecológicos. Aunque la secuencia en la que se administran las combinaciones del solicitante es importante para su funcionamiento, se debe tener en cuenta que se pueden tolerar variaciones en los plazos y dosificación cuando así lo dicten consideraciones intermedias.

30 Aunque el etinilestradiol es el compuesto estrogénico que se pone como ejemplo en la presente invención, se debe entender que puede sustituirse por otros compuestos estrogénicos siempre y cuando se administre la cantidad de estrógeno equivalente. Por ejemplo, otros compuestos estrogénicos incluyen, por ejemplo, 17β-estradiol, acetato de estradiol, estrógenos conjugados, mestranol, estrona y sales de los mismos. Las sales de estrona preferidas incluyen, pero no se limitan a estas, la sal de sodio y piperato. Para los estrógenos conjugados, 1,25 mg de estrógenos conjugados es equivalente a la dosis diaria de 15 µg de etinilestradiol.

35 De forma similar, el acetato de noretindrona es el compuesto progestogénico que se pone como ejemplo en la presente invención. Sin embargo, puede sustituirse por otros compuestos progestogénicos adecuados siempre y cuando se administre la cantidad de progestágeno equivalente. Los compuestos progestogénicos adecuados incluyen, pero no se limitan a estos, levonogestrel, desogestrel, drospirenona, trimegestona, 3-cetodesogestrel, gestodeno y similares.

40 Las composiciones empleadas de acuerdo con la invención en las fases Fase I a IV tendrán más preferentemente los tiempos de administración y contenidos de fármaco que se establecen en las Tablas 1 y 2, cuando se use un sistema de cuatro fases. Cada tabla establece los valores pertinentes para cada una de las realizaciones preferidas del solicitante, o configuraciones, para la administración del sistema a las mujeres.

Tabla 1

Fase	Días	mg de acetato de noretisterona	µg de etinilestradiol	Fumarato férrico mg
I	5	1,0	25	0
II	11	1,0	30	0
III	5	1,0	25	0
IV	7	0	0	75

Tabla 2

Fase	Días	mg de acetato de noretisterona	ug de etinilestradiol	Fumarato férrico mg
I	5	1,0	20	0
II	14	1,0	25	0
III	5	1,0	20	0
IV	4	0	-	75

Debe tenerse en cuenta que estas tablas solamente se presentan con fines ilustrativos. Por ejemplo, los ciclos que se describen en la Tabla 1 y en la Tabla 2 podrían modificarse reduciendo la composición de Fase IV y administrando de forma secuencial la Fase I, II y III, y después repitiendo inmediatamente la administración de la Fase I, II y III para su uso en un procedimiento anticonceptivo oral de ciclo prolongado. En este plan se contempla que se sustituyan cantidades funcionalmente equivalentes y tipos de reactivo(s). Por ejemplo, se concibe el uso de azúcar u otro placebo en lugar de todo o de parte del fumarato ferroso.

Las composiciones que se utilizan en la presente invención se administran utilizando una forma de dosificación diaria adecuada, más preferentemente una forma de dosificación oral. Los comprimidos, píldoras, cápsulas y comprimidos oblongos son ejemplos de formas de dosificación. Además, también se contempla el uso de otros aditivos convencionales, por ejemplo, cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, puede usarse cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera en la función de los componentes activos en una o más composiciones.

Los vehículos adecuados con los que se pueden administrar las composiciones incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, utilizados en cantidades adecuadas. La lactosa es un vehículo preferido. Se pueden utilizar mezclas de vehículos.

Los términos "procedimiento" y "kit" se utilizan en el presente documento para incluir cualquier sistema de liberación de fármaco mediante el uso del cual pueda administrarse eficazmente a mujeres el esquema de 3 o 4 fases indicado anteriormente. Se pueden utilizar combinaciones de diversas formas de dosificación.

La combinación multifásica y el kit anticonceptivo de la presente invención es un envase que contiene las dosificaciones diarias de las composiciones de Fase I, II y III y, de forma opcional, las dosificaciones diarias de la composición de Fase IV para poner en práctica el procedimiento de la presente invención. Se conocen bien diversos tipos de envases para contener los anticonceptivos y se contempla que cualquiera de dichos envases puede usarse o alterarse para su uso en la práctica de la presente invención. Por ejemplo, un envase para ciclo único de la presente invención preferentemente incluiría de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 dosis de la composición de Fase I; de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 dosis de la composición de Fase II, y de aproximadamente 4 dosis a aproximadamente 7 dosis de la composición de Fase III. Una realización preferida del paquete de ciclo único también puede incluir de aproximadamente 2 a aproximadamente 9 dosis de la composición de Fase IV. Debe advertirse fácilmente que podrían usarse grupos de dosificaciones o una pluralidad de paquetes de ciclo único para poner en práctica un procedimiento anticonceptivo oral multifásico de ciclo prolongado. Los diferentes envases podrían ser iguales o diferentes. Por ejemplo, la usuaria podría tener tres o cuatro envases y que cada uno contuviera las dosis anteriormente descritas de las composiciones de Fase I, II y III. Preferentemente, el kit incluiría de aproximadamente 2 a aproximadamente 9 grupos, más preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 grupos, de dosis de las composiciones de Fase I, II y III. En otra realización, cada grupo de dosis de la composición de Fase I contiene aproximadamente 5 dosis, cada grupo de dosis de la composición de Fase II contiene de aproximadamente 11 a aproximadamente 14 dosis, y cada grupo de dosis de la composición de Fase III contiene aproximadamente 5 dosis. Si se desea, el último de los paquetes a usar en la administración de ciclo prolongado podría también contener la composición de Fase IV opcional que se toma antes de comenzar con la siguiente administración de ciclo prolongado. Por supuesto, un envase individual puede contener todas las dosis necesarias para una administración de ciclo prolongado. En este caso, habría una pluralidad de grupos de dosis de las composiciones de Fase I, II y III, y opcionalmente un último grupo de dosis de la composición de Fase IV. En dicho paquete, las dosis se tomarían de forma secuencial y agrupadas de tal forma que cada grupo de dosis se administrase de manera cíclica (por ejemplo I, II, III, I, II, III, I, II, III, II, III para un ciclo prolongado cuádruple seguido de IV opcional).

REIVINDICACIONES

1. Una combinación multifásica de ciclo prolongado y kit anticonceptivo que comprende una pluralidad de envases de ciclo único, conteniendo cada envase de ciclo único un grupo de dosis diarias de cada una de las composiciones de Fase I, II, y III, o bien un paquete único que contiene una pluralidad de grupos de dosis diarias de cada una de las composiciones de Fase I, II y III, en la que:
- 5 (a) las dosis diarias de la composición de Fase I contienen un progestágeno en una cantidad equivalente a 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente a 5 a 30 µg de etinilestradiol;
- (b) las dosis diarias de la composición de Fase II contienen un progestágeno en una cantidad equivalente a 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente a 10 a 40 µg de etinilestradiol;
- 10 y
- (c) las dosis diarias de la composición de Fase III contienen un progestágeno en una cantidad equivalente a 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente a 5 a 30 µg de etinilestradiol; y
- en la que la pluralidad de envases de ciclo único o el envase único contiene de forma opcional una composición de Fase IV que contiene un placebo o un suplemento de hierro; y
- 15 en la que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase II es por lo menos 5 µg mayor que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en cada una de las composiciones de Fase I y III; en la que dicho estrógeno está seleccionado del grupo que consiste en etinilestradiol, 17-β-estradiol, acetato de estradiol, estrógenos conjugados, mestranol, estrona y sales de los mismos; y en la que dicho progestágeno está
- 20 seleccionado del grupo que consiste en acetato de noretindrona, drospirenona, desogestrel, trimegestona, noretindrona, levonorgestrel, 3-cetodesogestrel, gestodeno, demegestona, didrogesterona, medrogestona y medroxiprogesterona.
2. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el progestágeno es acetato de noretindrona.
3. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el estrógeno está seleccionado del grupo que consiste en etinilestradiol y sales del mismo, en el que el estrógeno es, de forma opcional, etinilestradiol.
- 25 4. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el kit comprende además de 2 a 9 dosis de la composición de Fase IV.
5. El kit de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en las composiciones de Fase I, II y III es 1 mg de acetato de noretindrona.
- 30 6. El kit de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase I es 25 µg de etinilestradiol, la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase II es 30 µg de etinilestradiol, la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase III es 25 µg de etinilestradiol, y la composición de Fase IV contiene 75 mg de fumarato ferroso.
7. El kit de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase I es 20 µg de etinilestradiol, la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la
- 35 composición de Fase II es 25 µg de etinilestradiol, la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase III es 20 µg de etinilestradiol, y la composición de Fase IV contiene 75 mg de fumarato ferroso.
8. El kit de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en el que el estrógeno y el progestágeno de las composiciones de Fase I, II y III son etinilestradiol y acetato de noretindrona respectivamente.
9. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada grupo de dosis de composición de Fase I contiene de 4 a 7 dosis, cada grupo de dosis de composiciones de Fase II contiene de 8 a 16 dosis y cada grupo de dosis de composiciones de Fase III contiene de 4 a 7 dosis.
- 40 10. El kit de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el número de grupos de dosis de las composiciones de Fase I, II y III es de 2 a 9.
11. El kit de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho kit contiene un grupo de dosis de una composición de Fase IV que equivale de 2 a 9 dosis diarias.
- 45 12. El kit de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la cantidad de progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en las composiciones de Fase I, II y III es 1 mg de acetato de noretindrona.
13. El kit de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase I es 20 µg de etinilestradiol, la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la
- 50 composición de Fase II es 25 µg de etinilestradiol, y la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase III es 20 µg de etinilestradiol.
14. El kit de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la

composición de Fase I es 25 µg de etinilestradiol, la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase II es 30 µg de etinilestradiol, y la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase III es 25 µg de etinilestradiol.

5 15. El kit de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en el que el estrógeno y el progestágeno en las composiciones de Fase I, II y III son etinilestradiol y acetato de noretindrona respectivamente.

16. El kit de acuerdo con la reivindicación 15, en el que cada grupo de dosis de la composición de Fase I contiene 5 dosis, cada grupo de dosis de la composición de Fase II contiene de 11 a 14 dosis, y cada grupo de dosis de la composición de Fase III contiene 5 dosis.

10 17. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada una de las composiciones de Fase I, II y III contiene de forma independiente el progestágeno en una cantidad equivalente a 0,5 a 1,5 mg de acetato de noretindrona.

18. Un medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso en un procedimiento anticonceptivo en mujeres en edad fértil, comprendiendo el medicamento multifásico de ciclo prolongado la administración secuencial de:

15 (a) una composición de Fase I que contiene el progestágeno en una cantidad equivalente a 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y el estrógeno en una cantidad equivalente a 5 a 30 µg de etinilestradiol durante 4 a 7 días;

(b) una composición de Fase II que contiene el progestágeno en una cantidad equivalente a 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y el estrógeno en una cantidad equivalente a 10 a 40 µg de etinilestradiol durante 8 a 16 días; y

20 (c) una composición de Fase III que contiene el progestágeno en una cantidad equivalente a 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y el estrógeno en una cantidad equivalente a 5 a 30 µg de etinilestradiol durante 4 a 7 días, y

en el que el medicamento multifásico de ciclo prolongado contiene de forma opcional una composición de Fase IV que contiene un placebo o un suplemento de hierro;

25 en el que la administración secuencial de las composiciones de Fase I, II y III se repite al día siguiente de completar la administración de la composición de Fase III para proporcionar dicho medicamento multifásico de ciclo prolongado, y

en el que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase II es por lo menos 5 µg mayor que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en cada una de las composiciones de Fase I y III;

30 en el que dicho estrógeno está seleccionado del grupo que consiste en etinilestradiol, 17-β-estradiol, acetato de estradiol, estrógenos conjugados, mestranol, estrona y sales de los mismos; y en el que dicho progestágeno está seleccionado del grupo que consiste en acetato de noretindrona, drospirenona, desogestrel, trimegestona, noretindrona, levonorgestrel, 3-cetodesogestrel, gestodeno, demegestona, didrogesterona, medrogestona y medroxiprogesterona.

35 19. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el ciclo anticonceptivo prolongado es de 42 a 140 días.

20. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que la composición de Fase IV, que es un placebo o un suplemento de hierro, se administra durante 2 a 9 días tras completar el ciclo anticonceptivo prolongado.

40 21. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dicho suplemento de hierro comprende fumarato ferroso.

22. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase II es por lo menos 10 µg mayor que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en cada una de las composiciones de Fase I y III.

45 23. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en las composiciones de Fase I, II y III es 1 mg de acetato de noretindrona.

50 24. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase I es 20 µg de etinilestradiol, la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase II es 25 µg de etinilestradiol, y la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase III es 20 µg de etinilestradiol.

25. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase I es 25 µg de etinilestradiol, la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase II es 30 µg de etinilestradiol, y la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase III es 25 µg de etinilestradiol.

26. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 y 25, en el que el estrógeno y el progestágeno de las composiciones de Fase I, II y III son etinilestradiol y acetato de noretindrona respectivamente.
- 5 27. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que la composición de Fase I se administra durante 5 días en cada administración secuencial, la composición de Fase II se administra durante 11 a 14 días en cada administración secuencial, y la composición de Fase III se administra durante 5 días en cada administración secuencial.
- 10 28. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que la composición de Fase IV se administra durante 2 a 9 días hasta completar la administración secuencial repetida de las composiciones de Fase I, II y III.
- 15 29. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que, durante la administración secuencial de las composiciones de Fase I, II y III, la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase I es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 5 días, la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase II es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 11 días, la cantidad de progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase III es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 5 días, y la composición de Fase IV contiene 75 mg de fumarato ferroso y se administra durante 7 días.
- 20 30. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que, durante la administración secuencial de las composiciones de Fase I, II y III, la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase I es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 5 días, la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase II es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 14 días, la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase III es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 5 días, y la composición de Fase IV contiene 75 mg de fumarato ferroso y se administra durante 4 días.
- 25 31. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 y 30, en el que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase I es 25 µg de etinilestradiol, la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase II es 30 µg de etinilestradiol, y la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase III es 25 µg de etinilestradiol.
- 30 32. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con la reivindicación 31, en el que el estrógeno y el progestágeno en las composiciones de Fase I, II y III son etinilestradiol y acetato de noretindrona respectivamente.
- 35 33. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 y 30, en el que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase I es 20 µg de etinilestradiol, la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase II es 25 µg de etinilestradiol, y la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase III es 20 µg de etinilestradiol.
- 40 34. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con la reivindicación 33, en el que el estrógeno y el progestágeno en las composiciones de Fase I, II y III son etinilestradiol y acetato de noretindrona respectivamente.
- 45 35. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que, durante la administración secuencial de las composiciones de Fase I, II y III, la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase I es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 5 días, la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase II es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 11 días, la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase III es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 5 días, y en el que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase I es 25 µg de etinilestradiol, la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase II es 30 µg de etinilestradiol, y la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase III es 25 µg de etinilestradiol.
- 50 36. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que, durante la administración secuencial de las composiciones de Fase I, II y III, la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase I es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 5 días, la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase II es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 14 días, la cantidad del progestágeno
- 55

- 5 equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase III es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 5 días, y en el que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase I es 25 µg de etinilestradiol, la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase II es 30 µg de etinilestradiol, y la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase III es 25 µg de etinilestradiol.
37. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18, 35 o 36, en el que el progestágeno es acetato de noretindrona.
- 10 38. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18, 35 o 36, en el que el estrógeno está seleccionado del grupo que consiste en etinilestradiol y sales del mismo, en el que el estrógeno es, opcionalmente, etinilestradiol.
39. El medicamento multifásico de ciclo prolongado para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, en el que cada una de las composiciones de Fase I, II y III contiene de forma independiente el progestágeno en una cantidad equivalente a 0,5 a 1,5 mg de acetato de noretindrona.
- 15 40. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase I es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 5 días, la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase II es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 11 días, la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase III es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 5 días, y en el que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase I es 25 µg de etinilestradiol, la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase II es 30 µg de etinilestradiol, y la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase III es 25 µg de etinilestradiol.
- 20 41. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona de la composición de Fase I es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 5 días, la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase II es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 14 días, la cantidad del progestágeno equivalente a acetato de noretindrona en la composición de Fase III es 1,0 mg de acetato de noretindrona y se administra durante 5 días, y en el que la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase I es 25 µg de etinilestradiol, la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase II es 30 µg de etinilestradiol, y la cantidad del estrógeno equivalente a etinilestradiol en la composición de Fase III es 25 µg de etinilestradiol.
- 25