

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 105**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/567 (2006.01)

A61K 31/569 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2006 E 06786053 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 1898953**

54 Título: **Anticonceptivo estrogénico cuadrifásico graduado de manera continua**

30 Prioridad:

29.06.2005 US 695093 P

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

25.03.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BOISSONNEAULT, ROGER, M.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 105 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

Anticonceptivo estrogénico cuadrifásico graduado de manera continua

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

- 5 La presente invención está dirigida a un kit de anticoncepción que permite un nivel reducido de estrógeno en las fases inicial y final de un régimen anticonceptivo estrogénico/progestogénico cuadrifásico sin comprometer la eficacia anticonceptiva o el control del ciclo. La invención se refiere también a un kit anticonceptivo cuadrifásico que puede ser usado para, poner en práctica la invención.

Antecedentes de la técnica relacionada

- 10 Las composiciones anticonceptivas que contienen compuestos tanto estrogénicos como progestogénicos son bien conocidas. El componente progestogénico de la composición es principalmente responsable de la eficacia anticonceptiva de la composición, mientras que el componente estrogénico se emplea para reducir los efectos secundarios no deseados, tales como sangrado o manchado.

- 15 La primera de estas composiciones anticonceptivas estrogénicas/progestogénicas contenía un nivel relativamente alto del componente estrogénico. Un objetivo constante, sin embargo, ha sido reducir la potencia estrogénica de dichas composiciones, sin reducir la eficacia anticonceptiva ni aumentar los efectos secundarios no deseados. Tal como se describe en la patente US N° 5.888.543, en un intento de conseguir este objetivo, se han desarrollado numerosos regímenes en los que la combinación de progestágeno/estrógeno es administrada en un régimen monofásico (dosis fija) o como regímenes bifásicos o trifásicos (dosis variadas).

- 20 Una técnica particularmente ventajosa para reducir la administración estrogénica total se describe en la patente de US N° 4.962.098. Esta describe un procedimiento trifásico de anticoncepción que usa una combinación de progestágeno/estrógeno, en el que la cantidad de estrógeno se aumenta escalonadamente en tres fases. La primera fase es de 4-7 días, la segunda fase es de 5-8 días y la tercera fase es de 7-12 días. Preferentemente, la administración de las composiciones anticonceptivas para las tres fases será de 21 días, seguido de un período de 7 días de placebo. Para las tres fases, el progestágeno es de 0,5 a 1,5 mg de acetato de noretindrona, mientras que se usa aproximadamente de 10 a 30 mcg de etinil estradiol en la primera fase, se usa aproximadamente de 20 a 40 mcg de etinil estradiol en la segunda fase y se emplea de 30 a 50 mcg de etinil estradiol en la tercera fase.

- 25 El documento DE 4313926 describe un régimen anticonceptivo de 4 fases que requiere un estrógeno y una progestina en las tres primeras fases de siete días y un estrógeno en la cuarta fase de siete días. La progestina se proporciona solamente durante 21 días de un ciclo de 28 días. Además, cuando el estrógeno es etinil estradiol, se sugiere que la concentración se reduzca escalonadamente de la composición de la fase dos a la composición de la fase tres, en un intento de imitar el ciclo fisiológico de una mujer.

- 30 Sin embargo, existe un deseo continuado de reducir aún más la cantidad de componente estrogénico en una composición estrogénica/progestogénica con eficacia anticonceptiva continua mientras se evitan los efectos secundarios no deseados. La presente invención usa un bajo nivel de estrógenos en la primera fase y sustituye la fase de placebo tradicional con un bajo nivel de estrógeno para obtener la supresión folicular y reducir el potencial de producción de estrógeno endógeno.

Sumario de la invención

- 35 La presente invención está dirigida a un procedimiento de anticoncepción cuadrifásico que permite la reducción del etinil estradiol administrado sin una reducción de la eficacia anticonceptiva ni un aumento en los efectos secundarios no deseados. Esencialmente, la presente invención reemplaza el período de placebo de un régimen trifásico tradicional con una dosis diaria de etinil estradiol. La invención incluye la administración, en etapas secuenciales, a una mujer en edad fértil, de las composiciones siguientes: (a) composición I de 5 a 9 días, (b) composición II de 5 a 9 días; (c) composición III de 8 a 12 días, y (d) composición IV de 2 a 6 días y, preferentemente, de 4 a 6 días, más preferentemente, de 4 a 5 días. Las composiciones I, II y III contienen un progestágeno en una cantidad equivalente a entre 0,3 y 1,5 mg, preferentemente entre 0,5 y 1,5 mg de acetato de noretindrona. La composición I contiene un estrógeno en una cantidad equivalente a entre 2 y 9 mcg de etinil estradiol, ambas composiciones II y III contienen un estrógeno en una cantidad equivalente a entre 10 y 50 mcg de etinil estradiol y la composición IV contiene un estrógeno en una cantidad equivalente a entre 2 y 9 mcg de etinil estradiol. La composición IV está sustancialmente libre de progestágeno.

- 40 De manera significativa, la administración secuencial de las composiciones I, II, III y IV se repite después de la finalización de la administración de la composición IV. Se cree que la cantidad relativamente pequeña de estrógeno durante este período libre progestágeno permitirá un sangrado por privación adecuado y mejorará la supresión folicular. La cantidad

de estrógeno se aumenta en al menos una cantidad equivalente a 5 mcg de etinil estradiol entre la composición II y la composición III. En una realización preferente de la presente invención, el estrógeno es etinil estradiol y el progestágeno es acetato de noretindrona.

5 Otra realización adicional de la presente invención está dirigida a una combinación cuadrifásica y a un kit anticonceptivo que comprende un envase que contiene dosis diarias de: (a) una composición de la Fase I, que contiene un progestágeno en una cantidad equivalente a entre 0,3 y 1,5 mg, preferentemente, entre 0,5 y 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente a entre 2 y 9 mcg de etinil estradiol; (b) una composición de la Fase II, que contiene un progestágeno en una cantidad equivalente a entre 0,3 y 1,5 mg, preferentemente entre 0,5 y 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente a entre 10 y 50 mcg de etinil estradiol; (c) una
10 composición de la Fase III, que contiene un progestágeno en una cantidad equivalente a entre 0,3 y 1,5 mg, preferentemente entre 0,5 y 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente a entre 10 y 50 mcg de etinil estradiol; en el que la cantidad de estrógeno en la composición de la Fase III es al menos una cantidad equivalente a 5 mcg de etinil estradiol mayor que la cantidad de estrógeno en la composición de la Fase II, y (d) una
15 composición de la Fase IV, que contiene un estrógeno en una cantidad equivalente a entre 2 y 9 mcg de etinil estradiol y sustancialmente libre de progestágeno. Preferentemente, el estrógeno usado en el kit es etinil estradiol y el progestágeno es acetato de noretindrona.

Descripción detallada de la invención

La invención se practica administrando las composiciones en una secuencia numérica usando, en primer lugar, la composición de la Fase I, usando, en segundo lugar, la composición de la Fase II, etc. Si lo exige el envase y/u otros
20 requisitos, el kit descrito en la presente memoria puede ser empleado como parte de un esquema anticonceptivo más amplio. Aunque la secuencia en la que se administran las combinaciones del presente solicitante es importante para su funcionamiento, debe tenerse en cuenta que pueden tolerarse variaciones en la temporización y la dosificación cuando las consideraciones médicas así lo exijan.

De manera significativa, la presente invención prevé que la administración secuencial de las composiciones I, II, III y IV se repita después de la finalización de la administración de la composición IV. La administración diaria de las composiciones I, II, III y IV puede variar desde un período 20 días a un período de 34 días. En una realización particularmente preferente, el período de administración de las composiciones I, II y III es de 24 días, y el período de administración de todas las composiciones es de 28 días. Es particularmente ventajoso administrar un progestágeno durante un período de 24 días ya que esto proporciona una supresión consistente del desarrollo folicular con un sangrado por privación adecuado, pero más corto.
30

Los estrógenos que pueden ser usados en la presente invención incluyen, por ejemplo, etinil estradiol, 17 β -estradiol, 17 β -estradiol-3-acetato, mestranol, estrógenos conjugados, USP y estrona o sus sales. La cantidad de estrógeno usado se describe en la presente memoria como aquella que es "equivalente" en potencia estrogénica a una cantidad de etinil estradiol. La potencia estrogénica equivalente de un estrógeno con respecto a etinil estradiol puede ser determinada
35 fácilmente por una persona con conocimientos ordinarios en la materia. Se contempla que cada fase podría emplear uno o más estrógenos diferentes que proporcionan una potencia equivalente a la cantidad indicada de etinil estradiol. Se contempla también que el estrógeno usado en una fase puede ser diferente del usado en otra fase. Sin embargo, en una realización más preferente de la presente invención, el estrógeno para cada fase es etinil estradiol.

Los progestágenos que pueden ser usados en la presente invención incluyen, por ejemplo, progesterona y sus derivados tales como ésteres de 17-hidroxi progesterona y ésteres de 19-nor-17-hidroxi progesterona, 17-alfa-etinil testosterona, 17-alfa-etinil-19-nortestosterona (noretindrona), acetato de noretindrona, norgestrel, norgestamato, desogestrel y D-17-beta-acetoxi-17-beta-etil-17-alfa-etinil-gon-4-en-3-ona-oxima. Otros progestágenos ejemplares incluyen demegestona, drospirenona, didrogesterona, gestodeno, medrogestona, medroxi progesterona y sus ésteres. La cantidad de progestágeno usado se describe en la presente memoria como aquella que es "equivalente" en potencia progestogénica a una cantidad de acetato de noretindrona. La potencia equivalente progestogénica de un progestágeno con respecto a acetato de noretindrona puede ser determinada fácilmente por una persona con conocimientos ordinarios en la materia. Se contempla que cada fase podría emplear uno o más progestágenos diferentes que proporcionan una potencia equivalente a la cantidad indicada de acetato de noretindrona. Se contempla también que el progestágeno usado en una fase pueda ser diferente del usado en otra fase. Sin embargo, en una realización más preferente de la presente invención, el progestágeno para cada una de las Fases I, II y III es acetato de noretindrona y, más preferentemente, será a una concentración constante.
50

Por consiguiente, en la presente invención, las composiciones empleadas según la invención contendrán en la Fase I 0,3-1,5 mg, preferentemente 0,5-1,5 mg de acetato de noretindrona y entre 2 y 9 mcg de etinil estradiol, preferentemente entre 4 y 6 mcg de etinil estradiol, en la Fase II 0,3-1,5 mg, preferentemente 0,5-1,5 mg de acetato de noretindrona y 10-50 mcg de etinil estradiol, preferentemente 20-40 mcg de etinil estradiol, en la Fase III 0,3-1,5 mg, preferentemente 0,5-1,5 mg de acetato de noretindrona y 10-50 mcg de etinil estradiol, preferentemente 25-50 mcg de etinil estradiol, en el que la
55

cantidad de etinil estradiol se aumenta en al menos 5 mcg de la Fase II a la Fase III, y en la Fase IV 2-9 mcg de etinil estradiol, preferentemente 5 mcg de etinil estradiol.

5 Un aspecto significativo del kit de la presente invención es que las composiciones de las Fases I y IV tienen una concentración relativamente baja de estrógeno equivalente a etinil estradiol, mientras que se mantiene la eficacia anticonceptiva y se evitan o minimizan los efectos secundarios no deseados, tales como sangrado por privación. Se cree que la duración del régimen de progestágeno de la presente invención, en particular la realización preferente de 24 días de acetato de noretindrona, resulta en un sangrado por privación ventajosamente corto, por ejemplo, de aproximadamente 3 días. Se cree además que la adición tardía de estrógeno en el ciclo permite un endometrio más desarrollado y, de esta manera, una menor incidencia de amenorrea. Se cree también que la administración de un bajo nivel de estrógeno al final del régimen cuadrifásico resultará en una mayor eficacia anticonceptiva debido a una menor estimulación FSH. En una realización particularmente preferente, la cantidad de estrógeno equivalente a etinil estradiol en las composiciones de la Fase I y la Fase IV es de aproximadamente 5 mcg.

15 Las composiciones preferentes empleadas según la invención en las Fases I a IV tendrán, preferentemente, los tiempos de administración y los contenidos de fármacos establecidos en la tabla siguiente. La tabla expone los valores relevantes para una de las realizaciones preferentes del presente solicitante, o configuraciones, para la administración del sistema a mujeres.

Tabla 1

Fase	Días	Acetato de noretindrona mg	EE mcg
I	7	1,0	5
II	7	1,0	25
III	10	1,0	30
IV	4	--	5

20 El acetato de noretindrona (AN) y etinil estradiol (EE) son bien conocidos y están fácilmente disponibles. Claramente, la cantidad de AN y EE puede ser variada según la descripción de la presente invención. Por ejemplo, la cantidad de AN expuesta en la Tabla 1 podría ser ajustada fácilmente desde 1 mg a 0,5 mg o 0,4 mg.

La denominación "mcg" se refiere a microgramos y "mg" a miligramos.

Cabe señalar que la tabla se presenta con propósitos ilustrativos solamente. Se contempla la sustitución de las cantidades funcionalmente equivalentes y los tipos de reactivo(s) en estos esquemas.

25 Las composiciones usadas en la presente invención se administran usando una forma de dosificación diaria adecuada. Los comprimidos, píldoras, cápsulas y comprimidos oblongos son formas de dosificación ejemplares.

Además, se contempla también el uso de otros aditivos convencionales, por ejemplo, cargas, colorantes, aglutinantes polimérico, etc. En general, cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los componentes activos puede ser usado en una o más de las composiciones.

30 Los vehículos adecuados con los que las composiciones pueden ser administradas incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, usados en cantidades adecuadas. La lactosa es un vehículo preferente. Pueden usarse mezclas de vehículos, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina y almidón.

35 Aunque el acetato de noretindrona es preferente, tal como se ha indicado anteriormente, puede ser sustituido por un progestágeno diferente. De manera similar, aunque el componente etinil estradiol es preferente, puede ser sustituido completa o parcialmente con una o más sustancias estrogénicas convencionales, por ejemplo, mestranol.

El término "kit" se usa en la presente memoria para abarcar cualquier sistema de suministro de fármacos a través de cuyo uso el esquema de 4 fases descrito anteriormente puede ser administrado eficazmente a mujeres. Pueden usarse combinaciones de diferentes formas de dosificación.

40 Se ha descubierto un patrón de dosis única, es decir, una secuencia única de administración de una novedosa combinación de estrógeno/progestágeno que minimiza la administración de estrógenos en la primera fase y proporciona un nivel bajo de administración de estrógeno en la cuarta fase de un régimen cuadrifásico, mientras minimiza también

ciertos efectos secundarios, sobre todo el sangrado por privación, comúnmente asociados con las píldoras convencionales, de baja dosis. Se ha descubierto también que la administración de una cantidad relativamente pequeña de estrógeno después de la tercera fase permite un sangrado por privación adecuado y mejora la supresión folicular.

REIVINDICACIONES

1. Kit anticonceptivo y combinación de múltiples fases que comprende un envase que contiene dosis diarias de:
 - (a) una composición de la Fase I que contiene un progestágeno en una cantidad equivalente entre 0,3 y 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente entre 2 y 9 mcg de etinil estradiol;
 - 5 (b) una composición de la Fase II que contiene un progestágeno en una cantidad equivalente entre 0,3 y 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente entre 10 y 50 mcg de etinil estradiol;
 - (c) una composición de la Fase III que contiene un progestágeno en una cantidad equivalente entre 0,3 y 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente entre 10 y 50 mcg de etinil estradiol, en el que la cantidad de estrógeno en la composición de la Fase III es mayor que la cantidad de estrógeno en la composición de la Fase II, en al menos una cantidad equivalente a 5 mcg de etinil estradiol; y
 - 10 (d) una composición de la Fase IV sustancialmente libre de un progestágeno y que contiene un estrógeno en una cantidad equivalente entre 2 y 9 mcg de etinil estradiol.
2. Kit según la reivindicación 1, en el que el kit contiene de 5 a 9 dosis de la composición de la Fase I; de 5 a 9 dosis de la composición de la Fase II; de 8 a 12 dosis de la composición de Fase III y de 2 a 6 dosis de la composición de la Fase IV.
- 15 3. Kit según la reivindicación 2, en el que el progestágeno en cada fase es acetato de noretindrona.
4. Kit según la reivindicación 3, en el que el estrógeno en cada fase es etinil estradiol.
5. Kit según la reivindicación 4, en el que la composición de la Fase I contiene de 2 a 5 mcg de etinil estradiol, la composición de la Fase II contiene de 20 a 40 mcg de etinil estradiol, la composición de la Fase III contiene de 25 a 50 mcg de etinil estradiol y la composición de la Fase IV contiene 5 mcg de etinil estradiol.
- 20 6. Kit según la reivindicación 12, en el que la composición de la Fase I contiene 1 mg de acetato de noretindrona y 5 mcg de etinil estradiol, la composición de la Fase II contiene 1 mg de acetato de noretindrona y 25 mcg de etinil estradiol, la composición de la Fase III contiene 1 mg de acetato de noretindrona y 30 mcg de etinil estradiol y la composición de la Fase IV contiene 5 mcg de etinil estradiol.
- 25 7. Kit según la reivindicación 6, en el que el kit contiene 7 dosis de la composición de la Fase I, 7 dosis de la composición de la Fase II, 10 dosis de la composición de la Fase III y 4 dosis de la composición de la Fase IV.