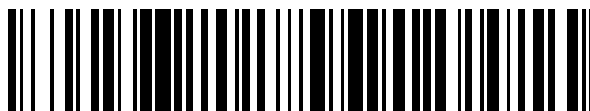


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 511 841**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/38** (2006.01)

**A61K 31/57** (2006.01)

**A61K 31/565** (2006.01)

**A61P 15/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2008** **E 08847408 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014** **EP 2217243**

54 Título: **Gestágeno en combinación con uno o varios coadyuvantes/soportes farmacéuticamente aceptables para la contracepción oral exenta de lactosa**

30 Prioridad:

**05.11.2007 EP 07021465**

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

**23.10.2014**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
(100.0%)  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**FRICKE, SABINE;  
PFEIFER, MANUELA;  
CLAUSSEN, CLAUS;  
LADWIG, RALF y  
BÜRGLLEN, BEATE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 511 841 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

Gestágeno en combinación con uno o varios coadyuvantes/soportes farmacéuticamente aceptables para la contracepción oral exenta de lactosa

5 Campo técnico

10 La invención se refiere al uso de un gestágeno en combinación con un estrógeno y uno o varios coadyuvantes/soportes farmacéuticamente aceptables para la producción de un preparado farmacéutico monofásico para la contracepción oral exenta de lactosa. Se proporciona una posibilidad para mejorar la profilaxis de la intolerancia a la lactosa en un factor eventualmente contribuyente, también en relación con complejos ensayos para la intolerancia a la lactosa.

15 Estado conocido de la técnica

20 La intolerancia a la lactosa, designada también como incompatibilidad a la lactosa, es una enfermedad que se manifiesta de forma primaria en aprox. 10 millones de personas en Alemania. Cuadros de molestias típicos de la intolerancia a la lactosa son, en función del grado de gravedad, dolores de tripa, sensación de saciedad, flatulencias, malestar y vómitos. Básicamente, se diferencia entre intolerancia a la lactosa genéticamente condicionada, por ejemplo mediante un defecto enzimático congénito o una intolerancia a la lactosa adquirida, cuyo origen es todavía ampliamente desconocido. Para el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa se ha de llevar a cabo un ensayo de respiración H<sub>2</sub> o bien una biopsia del intestino delgado. La lactosa, un disacárido y el hidrato de carbono de la leche, se disocia en azúcares individuales en el intestino delgado por medio de lactasa, después es recogido en las células de la mucosa y es transportado ulteriormente a la sangre. Si en virtud de una carencia de lactasa o de su actividad reducida, la lactosa accede al intestino grueso de forma no disociada o parcialmente disociada, entonces la lactosa es descompuesta aquí por las bacterias asentadas en ácido láctico y ácido acético, dióxido de carbono, hidrógeno y metano. Como consecuencia, se crea una presión osmótica que determina una peristáltica del intestino potenciada con diarrea. Al mismo tiempo, los gases resultantes en el intestino conducen a flatulencias o contracciones. En función del grado de gravedad de la intolerancia a la lactosa se aconseja al afectado una alimentación exenta de lactosa o bien pobre en lactosa (< 3 mg de lactosa/día). El adulto sano ingiere diariamente 20 a 30 g de lactosa en una alimentación completa. 100 g de leche de vaca corresponden a aprox. 5 g de lactosa, también diferentes tipos de panes y artículos de panadería, tipos de salchicha, mantequilla y margarina, chocolate y tabletas edulcorantes contienen lactosa tecnológicamente condicionada.

35 Consejos terapéuticos son también preparados enzimáticos con contenido en lactasa que han de ingerirse simultáneamente con la ingesta de alimentos con el fin de excitar la disociación de la lactosa.

40 El documento US 6.881.428 da a conocer la preparación de leche exenta de lactosa, añadiéndose a la leche una enzima (lactasa).

45 A partir de la tecnología farmacéutica es conocido preparar contraceptivos orales (OC – siglas inglesas) exclusivamente a base de lactosa. La lactosa como carga en las formulaciones posee, en virtud de sus extraordinarias propiedades, una idoneidad particular. Las formulaciones resultantes se distinguen por una resistencia física, buena descomposición y buena estabilidad. Las hormonas esteroides, individualmente o en combinación, están repartidas en un granulado de lactosa de manera muy favorable en las distintas clases de tamaño de granos. Segregaciones del granulado que serían perceptibles en una distribución insuficiente en el contenido de los principios activos en los núcleos de las tabletas, apenas se conocen en este caso. Se puede entonces partir del hecho de que en el caso de un OC a base de lactosa, el principio activo se presenta uniformemente distribuido también en un intervalo de dosis muy bajo (al menos 15 µg de etinilestradiol por unidad). La lactosa propiamente dicha se puede granular bien y el granulado se puede elaborar sin problemas para formar comprimidos. Una formación directa de comprimidos, que sería imaginable con una lactosa especial, no se considera hasta la fecha en virtud de irregularidades en el contenido de los principios activos en las distintas formulaciones y no se emplea en la práctica. Hasta la fecha, los OCs se preparan con una escasa dosificación de principio activo mediante granulación, subsiguiente formación de comprimidos y, en la mayoría de los casos, mediante un proceso de revestimiento.

55 El documento WO 2005030175 da a conocer una composición con acetato de noretisterona y estradiol y aglutinantes de celulosa, en donde la composición farmacéutica expuesta como ejemplo contiene hasta 45% de lactosa.

El documento WO 2005030176 da a conocer una composición con gestágenos y aglutinantes de celulosa, en donde la composición farmacéutica expuesta como ejemplo contiene asimismo acetato de noretisterona y estradiol, también hasta 45% de lactosa.

5 Descripción de la invención

10 Misión de la invención es encontrar una posibilidad de obtener un contraceptivo oral para pacientes femeninas con intolerancia a la lactosa o bien para mujeres que hasta ahora no han sido conscientes de su intolerancia a la lactosa.

Con ello, se ha de dar al mismo tiempo una posibilidad para mejorar la profilaxis de la intolerancia a la lactosa en un factor eventualmente contribuyente, también en relación con complejos exámenes en cuanto a la intolerancia a la lactosa

15 Se ha encontrado ahora que el problema se puede resolver, de acuerdo con la invención, mediante el uso en combinación con estrógenos y uno o varios coadyuvantes/soportes farmacéuticamente aceptables para la producción de un preparado farmacéutico para la contracepción oral exenta de lactosa. Preferiblemente, como gestágeno se utiliza dienogest en una concentración de 2,0 mg o 1,5 mg, o acetato de clormadinona o levonorgestrel en una dosificación equivalente y como estrógeno etilenestradiol en una dosificación de 0,030 mg o 0,020 mg o 0,015 mg o estradiol o valerato de estradiol en dosis equivalentes. El etinilestradiol puede presentarse también como clatrato.

También son imaginables otros gestágenos en la solución de acuerdo con la invención.

25 La producción de los contraceptivos orales exentos de lactosa de acuerdo con la invención tiene lugar sobre una base de celulosa. Las formulaciones se preparan mediante granulación, formación de comprimidos o, a menudo, mediante revestimiento.

30 Un modo de preparación todavía no puesto en práctica para OCs de baja dosificación es la aplicación de celulosas como carga y la granulación de los principios activos con aglutinantes. Como aglutinante se emplea preferiblemente hidroxipropilcelulosa (HPC) al 1 a 5% referido a la masa del núcleo. Se pueden utilizar, sin embargo, también hipromelosa o maltodextrina o gelatina o engrudo de almidón como agente aglutinante. Esto no fue tomado en consideración hasta la fecha, dado que en el caso de las celulosas, muy limitadas en su espectro de la granulometría, aparecían ante todo problemas en la distribución de los principios activos.

35 El problema de la invención se resuelve mediante las composiciones farmacéuticas descritas en las reivindicaciones 1 a 7.

40 El problema se resolvió también, de acuerdo con la invención, debido a que mediante la elección y eventual combinación de diferentes tipos de celulosa microcristalina (MCC – siglas en inglés), que se diferencian en la densidad aparente, tamaño de las partículas y humedad tal como Avicel PH 101 o Avicel PH 102 o Avicel PH 112 o combinaciones a base de MCC y fosfato cálcico dibásico o manitol con una elección óptima simultánea de la relación aglutinante a masa total de la formulación (1-5% a 100%) se alcanzó, sorprendentemente, una distribución idéntica de los gestágenos y estrógenos, la mayoría de las veces con una dosificación muy baja, en las fracciones de granulado individuales y, por consiguiente, en el comprimido. En el caso del EE dosificado en una concentración particularmente baja (como mínimo son posibles hasta ahora 15 µg por comprimido), el principio activo puede pulverizarse en el lecho fluido durante el proceso de granulación para una mejor distribución en forma de disolución etanólica de etinilestradiol.

50 El problema se resuelve también mediante el procedimiento para la producción de un preparado farmacéutico monofásico para la contracepción oral exenta de lactosa, utilizándose una combinación de un gestágeno y un estrógeno en nx21 unidades de dosis diarias seguidas después de nx21, como máximo 7, interrupciones de la toma o unidades de dosis diarias con contenido en placebo, y en donde n es igual a 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 17. En las reivindicaciones 18 a 27 se indican ejecuciones ventajosas de la invención.

## 55 Ejemplos de realización

### Ejemplo 1

Combinación de principios activos:

2,0 mg de dienogest (DNG)/ 0,030 mg de etinilestradiol (EE)

**Ejemplo 2**

Combinación de principios activos:

2,0 mg de acetato de clormadinona (CMA)/ 0,030 mg de EEI

**Ejemplo 3**

Combinación de principios activos:

0,125 mg de levonorgestrel (LNG)/ 0,030 mg de EE

**Ejemplo 4**

1,5 mg de DNG/ 0,015 mg de EE, de ellos 0,825 mg de DNG y 0,015 mg de EE como componente de la película.

La composición detallada de los ejemplos de realización se describe en la Tabla 1.

En la Tabla 2 se describe la comparación de diferentes recetas de celulosa en relación con la distribución del principio activo en el granulado y los núcleos del comprimido en función del tipo de celulosa y la cantidad de aglutinante.

La distribución idéntica de los principios activos se indica a través de la determinación de los contenidos en principios activos en las distintas fracciones del tamiz (grano fino, grano medio, grano grueso) y a través de la determinación del CUT de los núcleos de comprimido a través del proceso de formación de comprimidos (inicio, mitad, final).

La Figura 1 muestra los diagramas de liberación de la combinación con contenido en celulosa (2,0 mg de DNG y 0,030 mg de EE) en comparación con la combinación con contenido en lactosa (2,0 mg de DNG y 0,030 mg de EE), al igual que con el ensayo de disolución en el sistema de aparatos de liberación: Paddle utilizando agua con 37°C como medio de disolución y 100 rpm como velocidad de agitación. Se puede observar que la combinación de principios activos con contenido en celulosa, exentos de lactosa, se libera de la misma forma que la combinación de principios activos con contenidos en lactosa.

La Figura 2 muestra los diagramas de liberación de la combinación con contenido en celulosa (2,0 mg de CMA y 0,030 mg de EE) en comparación con la combinación con contenido en lactosa (2,0 mg de CMA y 0,030 mg de EE), al igual que con el ensayo de disolución en el sistema de aparatos de liberación: Paddle utilizando dodecilsulfato de sodio con 37°C como medio de disolución y 75 rpm como velocidad de agitación. Se puede observar que la combinación de principios activos con contenido en celulosa, exentos de lactosa, se libera de la misma forma que la combinación de principios activos con contenidos en lactosa.

Formulación (Núcleo)	1	2	3	4 (MR)*
Principio Activo	2 mg de DNG 0,03 mg de EE	2 mg de CMA 0,03 mg de EE	0,125 mg de LNG 0,03 mg de EE	0,0675 mg de DNG
Carga	43,52 mg de MCC	43,52 mg de MCC	45,395 mg de MCC	58,425 mg de MCC
Formador de la matriz	-----	-----	-----	9 mg de hipromelosa
Disgregante	1,95 mg de croscarmelosa sódica	1,95 mg de croscarmelosa sódica	1,95 mg de croscarmelosa sódica	15 mg de almidón de maíz
Agglutinante	2 mg de hidroxipropil-celulosa	2 mg de hidroxipropil-celulosa	2 mg de hidroxipropil-celulosa	6 mg de maltodextrina
Deslizante	0,5 mg de estearato de magnesio	0,5 mg de estearato de magnesio	0,5 mg de estearato de magnesio	0,9 mg de estearato de magnesio

\*0,825 mg de DNG y 0,015 mg de EE se aplican adicionalmente como componente de la película en una capa de principio activo

**Tabla 1**

ES 2 511 841 T3

		<b>Carga N° 550907</b>	<b>Carga N° 621007</b>	<b>Carga N° 631007</b>
<b>Composición</b>		CMA 2 mg EE 0,03 mg Avicel PH 102 44,52 mg HPC 1 mg Croscarmelosa Na 1,95 mg Estearato de Mg 0,5 mg	CMA 2 mg EE 0,03 mg Avicel PH 102 28,52 mg Avicel PH 112 15 mg HPC 2 mg Croscarmelosa Na 1,95 mg Estearato de Mg 0,5 mg	CMA 2 mg EE 0,03 mg Avicel PH 101 36,02 mg Avicel PH 112 7,5 mg HPC 2 mg Croscarmelosa Na 1,95 mg Estearato de Mg 0,5 mg
<b>Distribución de las fracciones de tamiz</b>	Grano fino	CMA 125% EE 148%	CMA 90,5% EE 104,9%	CMA 99,4% EE 107,7%
	Grano medio	CMA 92% EE 93%	CMA 114,9% EE 118,5%	CMA 97,3% EE 96,9%
	Grano grueso	CMA 79% EE 52%	CMA 125,9% EE 116%	CMA 111,9% EE 102,5%
<b>Núcleos CUT (Valor medio) Nominal: &lt; 15</b>	Inicio	CMA 2,75 EE 3,78	CMA 3,89 EE 4,20	CMA 2,27 EE 9,65
	Centro	CMA 4,59 EE 5,33	CMA 7,15 EE 8,59	CMA 3,74 EE 3,01
	Final	CMA 4,68 EE 4,62	CMA 3,58 EE 6,71	CMA 7,12 EE 9,24

Tabla 2

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición farmacéutica para la contracepción oral exenta de lactosa, que contiene un gestágeno elegido del grupo dienogest, acetato de clormadinona y levonorgestrel en combinación con un estrógeno elegido del grupo de estrógenos naturales y sintéticos, caracterizada por que está contenida una combinación de diferentes tipos de celulosas microcristalinas tales como Avicel PH 101, Avicel PH 102 y Avicel PH 112, y por que el gestágeno y el estrógeno se granulan con aglutinantes, en donde el aglutinante es hidroxipropilcelulosa en una cantidad de 1 a 5%, referida a la masa del núcleo, o hipromelosa, maltodextrina, gelatina o engrudo de almidón, y en donde no está contenida lactosa alguna.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el estrógeno es etinilestradiol, 17 $\beta$ -estradiol (estradiol) o valerato de estradiol.
- 15 3. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la dosis diaria de gestágeno es igual o menor que 2 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de clormadinona o levonorgestrel.
- 20 4. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la dosis diaria de gestágeno es 2 mg o 1,5 mg de dienogest o una cantidad equivalente de acetato de clormadinona o levonorgestrel.
- 25 5. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la dosis diaria de estrógeno es igual o menor que 0,030 mg de etinilestradiol o una cantidad equivalente de estradiol o valerato de estradiol.
- 30 6. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la dosis diaria de estrógeno es 0,030 mg o 0,020 mg o 0,015 mg de etinilestradiol o una cantidad equivalente de estradiol o valerato de estradiol.
7. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, que contiene 0,030 mg de etinilestradiol y 2 mg de acetato de clormadinona junto con 43,52 mg de celulosa microcristalina, 1,95 mg de croscarmelosa sódica, 2 mg de hidroxipropilcelulosa y 0,5 mg de estearato de magnesio.

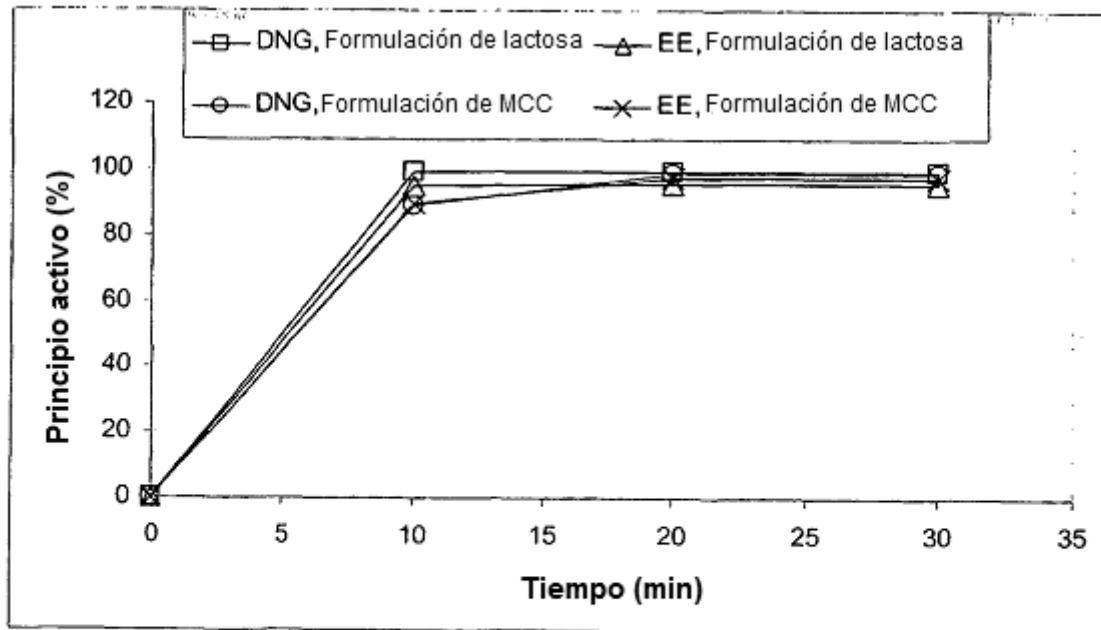


Fig. 1

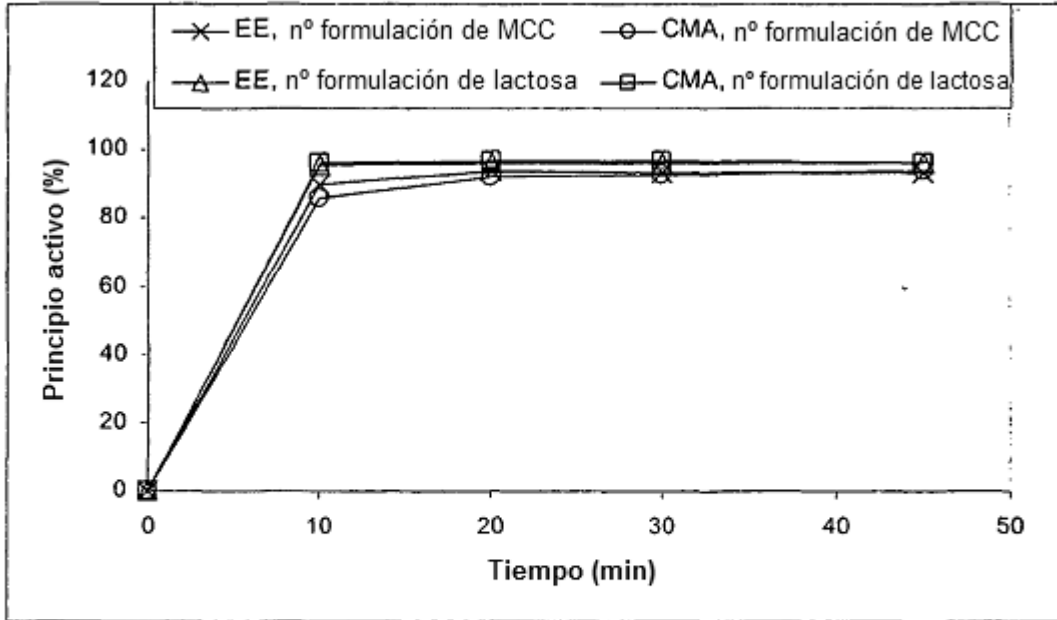


Fig. 2