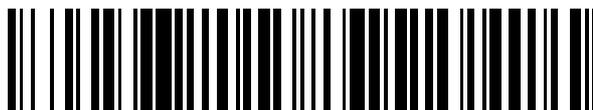


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 030**

51 Int. Cl.:

A61K 31/285 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2007 E 07750352 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 1993531**

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

30 Prioridad:

02.03.2006 US 778067 P
18.04.2006 US 792653 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.02.2016

73 Titular/es:

WARNER CHILCOTT COMPANY, LLC (100.0%)
P.O. Box 1005 Union Street Km I.I. Fajardo
Puerto Rico 00738-1005 / PR

72 Inventor/es:

ELLMAN, HERMAN

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 558 030 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

Método anticonceptivo oral multifásico de ciclo prolongado

- 5 **[0001]** Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 60/778.067, presentada el 2 de marzo de 2006, y la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 60/792.653, presentada el 18 de abril de 2006.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

Campo de la Invención

- 15 **[0002]** Esta invención se refiere a un régimen anticonceptivo estrogénico/progestogénico multifásico que puede usarse durante un período prolongado de tiempo. En el régimen multifásico de la presente invención, la cantidad de estrógeno administrada en cada fase sucesiva de las primeras tres fases es mayor que la cantidad de estrógeno administrada en la fase previa. El régimen de la invención proporciona eficacia anticonceptiva y permite a la usuaria mantener el control del ciclo menstrual. También se contempla un kit anticonceptivo multifásico que puede usarse para practicar el método de esta invención.

20 Técnica antecedente relacionada

- 25 **[0003]** Se sabe que las composiciones anticonceptivas que contienen compuestos tanto estrogénicos como progestogénicos serán altamente eficaces en el control de la ovulación y la concepción. El componente progestogénico de la composición es responsable principalmente de la eficacia anticonceptiva de la composición, mientras que el componente estrogénico se incluye para reducir los efectos secundarios no deseados, tales como la hemorragia intermenstrual o pérdida intermenstrual. En efecto, las cantidades pequeñas de estrógeno ayudan a estabilizar el endometrio y permitir una hemorragia de retirada cíclica, semejante al ciclo menstrual natural.

- 30 **[0004]** La primera de estas composiciones anticonceptivas estrogénicas/progestogénicas se administró monofásicamente (dosis fija) y contenía un nivel relativamente elevado del componente estrogénico. Para minimizar el efecto secundario negativo principal del estrógeno sobre los factores de coagulación de la sangre, la dosis de estrógeno se redujo durante el transcurso del tiempo. Sin embargo, según las dosis de estrógeno se redujeron, aumentaron generalmente las incidencias de hemorragia intermenstrual o pérdida intermenstrual.

- 35 **[0005]** Los anticonceptivos orales multifásicos se introdujeron para simular artificialmente la elevación natural de la progesterona durante el ciclo en un intento de resolver este problema. Una meta constante, sin embargo, ha sido reducir la potencia estrogénica de dichas composiciones sin reducir la eficacia anticonceptiva ni aumentar los efectos secundarios no deseados.

- 40 **[0006]** En la Patente de Estados Unidos Nº 5.888.543, se desvelan diversos regímenes en los que una combinación de progestina y estrógeno se administra en regímenes monofásicos o multifásicos (en una dosis variada, por ejemplo, bifásica o trifásica). En una realización, se administra una combinación de una composición de progestina y una composición de estrógeno de tal forma que la dosis diaria de la progestina de la segunda fase sea mayor que la dosis diaria de la progestina en la primera fase y la dosis diaria del estrógeno de la segunda fase sea mayor que o igual a la dosis diaria del estrógeno en la primera fase.

- 50 **[0007]** Una técnica particularmente ventajosa para reducir la administración estrogénica total se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 4.962.098. Esto describe un método trifásico de anticoncepción que usa una combinación de progestógeno/estrógeno en la que la cantidad de estrógeno se aumenta de manera gradual durante las 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. Preferiblemente, la administración de las composiciones anticonceptivas para las tres fases será de 21 días seguida de un período de placebo de 7 días. Para la totalidad de las tres fases, el progestógeno es de 0,5 a 1,5 mg de acetato de noretindrona, mientras que se usa de aproximadamente 10 a 30 mcg de etinil estradiol en la primera fase, se usa de aproximadamente 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.

- 55 **[0008]** La Patente de Estados Unidos Nº 5.010.070 se refiere a la Patente de Estados Unidos Nº 4.962.098 y desvela un kit anticonceptivo multifásico que contiene etinil estradiol y acetato de noretindrona en las composiciones de primera, segunda y tercera fase.

[0009] Recientemente, se han vuelto conocidos en la técnica numerosos regímenes anticonceptivos orales que extienden el tratamiento a los tres ciclos. Uno de dichos regímenes anticonceptivos orales prolongados se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.898.032, donde el estrógeno y la progestina se administran en una forma de dosificación combinada, preferiblemente monofásicamente, durante 60 a 110 días consecutivos, seguido de una administración de un período libre de 3 a 10 días. La cantidad de estrógeno y progestina administrada diariamente son equivalentes a aproximadamente 5-35 mcg de etinil estradiol y aproximadamente de 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 de 7 días libres de píldoras. El seguimiento de este régimen particular se dice que conduce a cuatro tratamientos y ciclos menstruales durante el año.

[0010] Todavía otro régimen anticonceptivo oral prolongado se desvela en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2005/113350 A1, que proporciona un tratamiento hormonal continuo durante un período deseado de tiempo mayor de 21-28 días. Aquí, una primera composición que contiene una progestina y estrógeno se administra en los primeros 21-28 días seguida de una segunda composición de progestina y estrógeno en una cantidad más elevada que la cantidad de la primera composición, que comprende una secuencia de una sola fase o multifásica de dosificaciones. El régimen preferido comprende las dosis administradas durante una duración de 84-112 días.

[0011] Sin embargo, existen desventajas con respecto al uso de un régimen anticonceptivo oral monofásico. Típicamente, los anticonceptivos orales monofásicos administrados durante un período prolongado de tiempo tienen un control deficiente del ciclo inicial.

[0012] Además, aunque quizás se reduzca el número de periodos a cuatro por año, otra desventaja de los regímenes anticonceptivos orales monofásicos convencionales prolongados sobre tres ciclos es la hemorragia intermenstrual excesiva que se produce frecuentemente. La hemorragia intermenstrual, o la pérdida intermenstrual, es la hemorragia no deseada que algunas veces ocurre entre los períodos de hemorragia intermenstrual regular. Se cree que la hemorragia intermenstrual es cada vez más difícil de suprimir de manera eficaz ya que las duraciones del tratamiento se extienden más allá de un mes. Con muchos regímenes de tres ciclos, se produce la hemorragia irregular con una frecuencia creciente cuando el tratamiento empieza a interrumpirse hasta que el anticonceptivo oral se retira al final del tercer ciclo, dando como resultado la aparición de la hemorragia intermenstrual esperada. Aunque la hemorragia intermenstrual excesiva puede reducirse usando una dosis más elevada de estrógeno, está solución inevitablemente conlleva el riesgo de efectos secundarios negativos del estrógeno elevado sobre los factores de coagulación de la sangre. Finalmente, una vez que la hemorragia intermenstrual está bajo control, la usuaria se vuelve funcionalmente amenorreica. Psicológicamente, esto no asegura a la usuaria que no esté embarazada.

[0013] Por consiguiente, existe actualmente la necesidad de un régimen anticonceptivo oral prolongado que reduzca significativamente la aparición de la hemorragia intermenstrual asociada comúnmente a los regímenes de ciclo prolongado de tres meses mientras que al mismo tiempo aumentando únicamente de manera gradual la dosificación del estrógeno administrada durante el curso del tratamiento.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0014] La presente invención se refiere a un método multifásico de anticoncepción que proporciona la administración consecutiva a una mujer en edad fértil de (a) una composición de Fase I que contiene un progestógeno en una cantidad equivalente de 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente de 5 a 15 mcg de etinil estradiol durante aproximadamente 7 a 14 días; (b) una composición de Fase II que contiene un progestógeno en una cantidad equivalente de 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente de 10 a 25 mcg de etinil estradiol durante 14 a 22 días; (c) una composición de Fase III que contiene un progestógeno en una cantidad equivalente de 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente de 15 a 35 mcg de etinil estradiol durante 20 a 31 días; y (d) una composición de Fase IV que contiene (i) un estrógeno en una cantidad equivalente de 5 a 20 mcg de etinil estradiol, o (ii) un placebo o un componente no esteroideo, o (iii) una combinación de (i) e (ii), durante 2 a 8 días, donde la cantidad equivalente de etinil estradiol del estrógeno en cada una de las Fases II y III sucesivas es al menos 5 mcg mayor que la cantidad equivalente de etinil estradiol del estrógeno en la fase inmediatamente anterior.

[0015] La administración secuencial de las composiciones de Fase I, II, III y IV se continúa a través de la finalización de la administración de la composición de Fase IV, para proporcionar un método anticonceptivo oral

multifásico de ciclo prolongado. El ciclo anticonceptivo prolongado, que incluye la composición de Fase IV, está en un intervalo de 54 a 62 días, preferiblemente de 55 a 57 días, y mucho más preferiblemente 56 días.

[0016] Todavía otra realización de esta invención se refiere a una combinación multifásica y un kit anticonceptivo que comprende un envase que contiene: (a) de 7 a 14 dosificaciones diarias de una composición de Fase I que contiene un progestógeno en una cantidad equivalente de 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente de 5 a 15 mcg de etinil estradiol; (b) de 14 a 22 dosificaciones diarias de una composición de Fase II que contiene un progestógeno en una cantidad equivalente de 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente de 10 a 25 mcg de etinil estradiol; (c) de 20 a 31 dosificaciones diarias de una composición de Fase III que contiene un progestógeno en una cantidad equivalente de 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente de 15 a 35 mcg de etinil estradiol; y (d) de 2 a 8 dosificaciones diarias de una composición de Fase IV, que contiene (i) un estrógeno en una cantidad equivalente de 5 a 20 mcg de etinil estradiol, o (ii) un placebo o un componente no esteroideo, o (iii) una combinación de i. e ii., donde la cantidad equivalente de etinil estradiol de estrógeno en cada una de las Fases II y III sucesivas es al menos 5 mcg mayor que la cantidad equivalente de etinil estradiol de estrógeno en la fase inmediatamente anterior. La composición de Fase IV está sustancialmente libre de progestógeno, es decir, no hay ninguna cantidad terapéuticamente eficaz presente.

[0017] El kit está diseñado para un uso de ciclo prolongado. El kit contiene de 7 a 14 dosificaciones de la composición de Fase I; de 14 a 22 dosificaciones de la composición de Fase II; de 20 a 31 dosificaciones de la composición de Fase III, junto con de 2 a 8 dosificaciones de la composición de Fase IV.

[0018] Una ventaja de la presente invención es que reduce el número de hemorragias de retirada en aproximadamente un 50 %, a aproximadamente 6 a 7 por año, mientras que adicionalmente minimiza la cantidad de la hemorragia intermenstrual común a los regímenes anticonceptivos orales prolongados.

[0019] Otra ventaja de la presente invención es que extiende el régimen anticonceptivo a un período de dos meses más práctico, evitando de esta manera la mayoría del sangrado irregular asociado comúnmente a los regímenes prolongados de tres ciclos.

[0020] Aún otra ventaja de la presente invención es la opción que ésta proporciona para variar la composición en la cuarta fase final para comprender una dosis inferior de estrógeno, un placebo en solitario, o alguna combinación de las dos, dependiendo de las necesidades individuales de una mujer en edad fértil que usa el método como se describe en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0021] Para los fines de esta invención, la designación "mcg" se refiere a microgramos y "mg" a miligramos.

[0022] Al practicar el método anticonceptivo multifásico desvelado en el presente documento, una usuaria mejora ventajosamente el control de la hemorragia intermenstrual, algunas veces llamada hemorragia menstrual, mientras que reduce el número de tales hemorragias intermenstruales a entre 6 y 7 por año, mientras que se toman las composiciones anticonceptivas estrogénicas/progestogénicas de la invención.

[0023] Una característica notable de la invención es que la cantidad de estrógeno administrada en cada una de las composiciones de Fase II y III sucesivas es mayor que la cantidad de estrógeno administrado en las composiciones de la fase inmediatamente anterior, durante las primeras tres fases. Además, en la cuarta fase (Fase IV), la cantidad de estrógeno se reduce entonces desde la fase inmediatamente anterior (Fase III) en al menos el equivalente de 5 mcg del etinil estradiol, preferiblemente al menos 10 mcg, y mucho más preferiblemente al menos 15 mcg. La cantidad de etinil estradiol en las composiciones de Fase II y III sucesivas es al menos 5 mcg mayor, preferiblemente al menos 10 mcg mayor, que la cantidad de etinil estradiol en la composición de la fase inmediatamente anterior.

[0024] En una realización particularmente preferida, la cantidad de estrógeno en la Fase I es equivalente a 10 mcg de etinil estradiol, la cantidad de estrógeno en la Fase II es equivalente a 20 mcg de etinil estradiol, la cantidad de estrógeno en la Fase III es equivalente a 30 mcg de etinil estradiol, y la cantidad de estrógeno en la Fase IV es equivalente a 15 mcg de etinil estradiol. Aún en otra realización particularmente preferida, la cantidad de estrógeno en la Fase I es equivalente a 10 mcg de etinil estradiol, la cantidad de estrógeno en la Fase II es equivalente a 20 mcg de etinil estradiol, y la cantidad de estrógeno en la Fase III es equivalente a 30 mcg de etinil

estradiol, sin administrar ningún estrógeno en la Fase IV.

[0025] El progestógeno puede seleccionarse, por ejemplo, entre el grupo que consiste en acetato de noretindrona, drospirenona, trimegestona, noretindrona, levonorgestrel, desogestrel, 3-cetodesogestrel, gestodeno y similares. Otros progestógenos ejemplares incluyen demegestona, didrogestrona, medrogestona, medroxi progesterona y ésteres de las mismas. El progestógeno más preferido es acetato de noretindrona. El estrógeno puede seleccionarse, por ejemplo, entre el grupo que consiste en etinil estradiol, 17- β -estradiol, acetato de estradiol, estrógenos conjugados, mestranol, estrona y profármacos de ésteres y/o sales de los mismos. Un éster ejemplar es acetato de estradiol. El estrógeno más preferido es etinil estradiol. La cantidad de progestógeno y estrógeno empleada en cada fase será aquella cantidad que sea equivalente en potencia a los intervalos de acetato de noretindrona y etinil estradiol, respectivamente, que se exponen en el presente documento. La determinación de la potencia equivalente se entiende bien y se realiza fácilmente por los expertos en la técnica.

[0026] En el cuerpo de la mujer, la membrana de la mucosa rica en sangre que reviste el útero, conocida como el endometrio, se adapta a los niveles variables de estrógeno en el cuerpo. La mayoría de la hemorragia asociada a la mayoría de los anticonceptivos orales convencionales se cree que resulta de la sobreestimulación con el estrógeno exógeno al inicio del ciclo. Sin desear queda ligado a la teoría, se cree que ciclando la cantidad de estrógeno para administrar una dosificación pequeña al inicio del tratamiento seguida de un aumento progresivo, gradual, hasta niveles de dosificación más elevados, el endometrio se soporta hasta que el estrógeno se retira al final del tratamiento (por ejemplo, reduciendo la cantidad de estrógeno en la Fase IV a niveles similares a los de la Fase I o un valor inferior).

[0027] Estimulando el endometrio con el estrógeno exógeno durante un intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 60 días a través de un incremento gradual en la cantidad de dosificación para evitar la sobreestimulación prematura, se cree que la integridad del endometrio puede mantenerse en un estado adecuado de al menos aproximadamente 3 a 5 mm de espesor, reduciendo de este modo la incidencia no desea de hemorragia intermenstrual. Cuando la mujer es capaz de mantener la integridad de su endometrio durante aproximadamente un período de dos meses, la mujer puede mejorar a su vez el control del sangrado y extender su ciclo. Aumentando gradualmente la dosis de estrógenos hasta la retirada impide que el endometrio se aclimate a una dosis de estrógenos constante que, junto con la extensión de la terapia anticonceptiva oral durante aproximadamente dos ciclos, reduce el número de hemorragias intermenstruales a aproximadamente seis por año. Se cree, nuevamente sin quedar ligado a la teoría, que esta regulación ascendente y descendente de los receptores de estrógeno da como resultado el soporte del endometrio y la reducción de la hemorragia intermenstrual.

[0028] Un método multifásico de anticoncepción administra consecutivamente, a una mujer en edad fértil (a) una composición de Fase I que contiene un progestógeno en una cantidad equivalente de 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente de 5 a 15 mcg de etinil estradiol durante 7 a 14 días; (b) una composición de Fase II que contiene un progestógeno en una cantidad equivalente de 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente de 10 a 25 mcg de etinil estradiol durante 14 a 22 días; (c) una composición de Fase III que contiene un progestógeno en una cantidad equivalente de 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente de 15 a 35 mcg de etinil estradiol durante 20 a 31 días; y (d) una composición de Fase IV que contiene: (i) un estrógeno en una cantidad equivalente de 5 a 20 mcg de etinil estradiol, o (ii) un placebo o un componente no esteroideo, o (iii) una combinación de (i) e (ii), durante 2 a 8 días, donde la cantidad equivalente de etinil estradiol de estrógeno en cada una de las Fases II y III sucesivas es al menos 5 mcg mayor que la cantidad equivalente de etinil estradiol de estrógeno en la fase inmediatamente anterior.

[0029] El régimen se practica en una manera de ciclo prolongado. La Fase I se administra durante 7 a 14 días, la Fase II se administra durante 14 a 22 días, la Fase III se administra durante 20 a 31 días, y la Fase IV se administra durante 2 a 8 días. Es esencial que las fases se sucedan entre sí en orden creciente (es decir, I, II, III y IV). Esto se continúa durante un período de 54 a 58 días, incluso más preferiblemente durante 55 a 57 días, mucho más preferiblemente durante 56 días. Cuando la usuaria desea detener el régimen, y experimenta una hemorragia, empezará a administrar la composición de Fase IV o no tomara la píldora durante un período de 2 a 8 días, preferiblemente de 4 a 8 días. Por la práctica de este régimen, la usuaria puede reducir el número de ciclos menstruales que tendrá a un valor tan pequeño como seis por año.

[0030] En la presente invención, la composición de Fase IV constituye una fase final del ciclo prolongado durante la cual el estrógeno se administra a una dosificación reducida (por ejemplo, al menos la cantidad de estrógeno equivalente a 5 μ g de etinil estradiol menor que la dosificación de estrógeno de la Fase III) o, como alternativa, puede servir como un período de limpieza. En esta fase puede administrarse un placebo o un

componente no esteroideo.

- [0031]** En la Fase IV, están disponibles tres opciones de tratamiento distintas. Como una fase final del ciclo prolongado, la cantidad de estrógeno puede reducirse a una cantidad equivalente de 5 a 20 mcg de etinil estradiol durante 2 a 4 días, seguido de un placebo durante 2 a 4 días. Como alternativa, la cantidad de estrógeno puede ser equivalente de 5 a 20 mcg de etinil estradiol a lo largo de toda la duración completa de la Fase IV de 2 a 8 días, sin ningún placebo. Como una tercera opción, puede no haber estrógeno administrado durante la Fase IV con solamente el placebo tomado durante 2 a 8 días.
- 10 **[0032]** En una realización preferida, la cantidad de estrógeno en la composición de Fase IV es equivalente a 15 mcg de etinil estradiol, administrado durante un período de 2 a 4 días, junto con un placebo administrado durante cualquiera de los días durante la Fase IV que el estrógeno no se administra.
- 15 **[0033]** En otra realización preferida, la cantidad de estrógeno en la composición de Fase IV es equivalente a 15 mcg de etinil estradiol, administrados durante un período de 2 a 8 días.
- [0034]** Aún en otra realización preferida, una composición de Fase IV de un placebo en solitario se administra durante un período de 2 a 8 días, sin ningún equivalente de estrógeno.
- 20 **[0035]** En una realización preferida particularmente, el placebo en la composición de Fase IV es un componente no esteroideo que comprende un complemento de hierro. Los complementos de hierro adecuados incluyen, por ejemplo, fumarato ferroso, sulfato ferroso, gluconato ferroso, polisacáridos de hierro, y mezclas, de los mismos. El complemento de hierro preferido es fumarato ferroso.
- 25 **[0036]** Preferiblemente, el complemento de hierro es equivalente a no más de aproximadamente 75 mg de fumarato ferroso.
- [0037]** Como se ha señalado anteriormente, es esencial que el método sea practicado por la administración de las composiciones en una secuencia numérica con la composición de Fase I administrada en primer lugar, la composición de Fase II administrada en segundo lugar, etc. Si el envase y/u otros requerimientos lo exigen, el método y el kit descritos en el presente documento pueden emplearse como una parte de un esquema más grande para la anticoncepción o el tratamiento de desordenes ginecológicos. Aunque la secuencia en la que las combinaciones del Solicitante se administran es importante para su funcionamiento, se debe tener en cuenta que las variaciones en la temporización y la dosificación pueden tolerarse cuando las consideraciones médicas así lo dicten.
- 35 **[0038]** Aunque el etinil estradiol es el compuesto estrogénico ilustrado en esta invención, se debe entender que otros compuestos estrogénicos pueden sustituirse siempre que se administre la cantidad equivalente de estrógenos.
- 40 **[0039]** De forma análoga, el acetato de noretindrona es el compuesto progestogénico ilustrado en esta invención.
- [0040]** Las composiciones empleadas de acuerdo con la invención en las Fases I a IV tendrán más preferiblemente los tiempos de administración y el contenido de fármacos expuestos en la Tabla I, cuando se usa un sistema de cuatro fases. La tabla expone los valores relevantes para una de las realizaciones preferidas del Solicitante, o las configuraciones, para la administración del sistema a las mujeres.

Tabla 1

Día	1	2	3	4	5	6	7
Composición	A	A	A	A	A	A	A
Día	8	9	10	11	12	13	14
Composición	A	A	A	B	B	B	B
Día	15	16	17	18	19	20	21
Composición	B	B	B	B	B	B	B
Día	22	23	24	25	26	27	28

Composición	B	B	B	B	B	B	B
Día	29	30	31	32	33	34	35
Composición	C	C	C	C	C	C	C
Día	36	37	38	39	40	41	42
Composición	C	C	C	C	C	C	C
Día	43	44	45	46	47	48	49
Composición	C	C	C	C	C	C	C
Día	50	51	52	53	54	55	56
Composición	C	C	C	E	E	P	P
El día 1 es el primer día de la hemorragia. A = 1,0 miligramos de acetato de noretindrona y 10 microgramos de etinil estradiol B = 1,0 miligramos de acetato de noretindrona y 20 microgramos de etinil estradiol C = 1,0 miligramos de acetato de noretindrona y 30 microgramos de etinil estradiol E = 15 microgramos de etinil estradiol P = Placebo							

[0041] En otra realización de la Tabla 1, el etinil estradiol en A es 5 microgramos, el etinil estradiol en B es 10 microgramos, el etinil estradiol en C es 15 microgramos y el etinil estradiol en E es 5 microgramos.

5 **[0042]** Ha de apreciarse que está tabla se presenta únicamente con fines ilustrativos. Por ejemplo, los ciclos descritos en la Tabla 1 podrían modificarse, por ejemplo, sustituyendo únicamente un placebo a través de la totalidad de cuatro días de la Fase IV sin ningún estrógeno. Se contempla la sustitución de las cantidades funcionalmente equivalentes y tipos de reactivo o reactivos en estos esquemas. Por ejemplo, se prevé el uso de azúcar u otro placebo en lugar de la totalidad o parte del fumarato ferroso.

10 **[0043]** Las composiciones usadas en está invención se administran usando una forma de dosificación diaria adecuada, mucho más preferiblemente una forma de dosificación oral. Los comprimidos, píldoras, cápsulas y comprimidos encapsulados son formas de dosificación ejemplares. Además, también se contempla el uso de otros aditivos convencionales, por ejemplo, cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, puede
 15 usarse en una o más de las composiciones cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los componentes activos.

[0044] Los vehículos adecuados con los que las composiciones pueden administrarse incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, usados en las cantidades adecuadas. La lactosa es un vehículo
 20 preferido. Las mezclas de vehículos son operativas.

[0045] Los términos "método" y "kit" se usan en el presente documento para incluir cualquier sistema de administración de fármacos por medio del uso de los cuales el esquema de 4 fases que se ha descrito anteriormente puede administrarse eficazmente a mujeres humanas. Las combinaciones de diversas formas de dosificación son
 25 operativas.

[0046] La combinación multifásica y el kit anticonceptivo de está invención es un envase que contiene las dosificaciones diarias de las composiciones de Fase I, II y III y IV, para practicar está invención. Se conocen bien diversos tipos de envases para contener anticonceptivos y se contemplan de modo que pueda usarse o alterarse
 30 cualquiera de dichos envases para su uso en la práctica de la presente invención. Por ejemplo, un envase de ciclo prolongado de la presente invención incluirá preferiblemente de 7 a 14 dosificaciones de la composición de Fase I; de 14 a 22 dosificaciones de la composición de Fase II; y de 20 a 31 dosificaciones de la composición de Fase III. El envase de ciclo extendido también incluye de 2 a 8 dosificaciones de la composición de Fase IV. En otra realización, el envase puede incluir de 2 a 8 dosificaciones de Fase IV tanto del estrógeno en una cantidad equivalente de 5 a
 35 20 mcg de etinil estradiol, así como el placebo o un componente no esteroideo.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación multifásica y un kit anticonceptivo que comprende un envase que contiene:
- 5 (a) de 7 a 14 dosificaciones diarias de una composición de Fase I que contiene un progestógeno en una cantidad equivalente de 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente de 5 a 15 mcg de etinil estradiol;
- (b) de 14 a 22 dosificaciones diarias de una composición de Fase II que contiene un progestógeno en una cantidad
10 equivalente de 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente de 10 a 25 mcg de etinil estradiol;
- (c) de 20 a 31 dosificaciones diarias de una composición de Fase III que contiene un progestógeno en una cantidad
15 equivalente de 0,3 a 1,5 mg de acetato de noretindrona y un estrógeno en una cantidad equivalente de 15 a 35 mcg de etinil estradiol; y
- (d) de 2 a 8 dosificaciones diarias de una composición de Fase IV, que contiene
- i. un estrógeno en una cantidad equivalente de 5 a 20 mcg de etinil estradiol, o
20 ii. un placebo o un componente no esteroideo, o
iii. una combinación de i. e ii.,
- donde la cantidad equivalente de etinil estradiol de estrógeno en cada una de las Fases II y III sucesivas es al
25 y donde las dosificaciones combinadas de las composiciones de Fase I, II, III y IV en el kit son de 54 a 58.
2. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el progestógeno se selecciona entre el grupo que
consiste en acetato de noretindrona, drospirenona, trimegestona, noretindrona, levonorgestrel, desogestrel, 3-
30 cetodesogestrel, gestodeno, demegestona, didrogesterona, medrogestona, medroxí progesterona, ésteres y mezclas
de los mismos; en el que el progestógeno es, opcionalmente, acetato de noretindrona.
3. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el estrógeno se selecciona entre el grupo que
consiste en etinil estradiol, 17-β-estradiol, estrógenos conjugados, mestranol, estrona, y ésteres, profármacos y sales
35 de los mismos; en el que el estrógeno es, opcionalmente, etinil estradiol.
4. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad equivalente de acetato de noretindrona
del progestógeno en las composiciones de Fase I, II y III es de 1 mg de acetato de noretindrona.
5. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad equivalente de etinil estradiol del
40 estrógeno en la composición de Fase I es de 10 mcg de etinil estradiol, la cantidad equivalente de etinil estradiol del
estrógeno en la composición de Fase II es de 20 mcg de etinil estradiol, la cantidad equivalente del etinil estradiol del
estrógeno en la composición de Fase III es de 30 mcg de etinil estradiol, y la composición de Fase IV contiene
75 mg de fumarato ferroso.
- 45 6. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad equivalente de etinil estradiol del
estrógeno en la composición de Fase I es de 10 mcg de etinil estradiol, la cantidad equivalente de etinil estradiol del
estrógeno en la composición de Fase II es de 20 mcg de etinil estradiol, la cantidad equivalente de etinil estradiol del
estrógeno en la composición de Fase III es de 30 mcg de etinil estradiol, y la composición de Fase IV es de 15 mcg
50 de etinil estradiol.
7. El kit de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en el que el estrógeno y el progestógeno en las
composiciones de Fase I, II y III son, respectivamente, etinil estradiol y acetato de noretindrona.
8. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el kit contiene la composición de Fase IV de 2 hasta
55 8 dosificaciones de un estrógeno en una cantidad equivalente a 15 mg de etinil estradiol, así como de 2 a 8
dosificaciones del placebo o componente no esteroideo.