

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 823**

51 Int. Cl.:

A61K 31/567 (2006.01)

G04F 1/00 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61J 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2011 E 11727199 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2585024**

54 Título: **Método de anticoncepción una vez al mes**

30 Prioridad:

29.06.2010 US 359580 P

28.06.2010 EP 10305697

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

01.03.2016

73 Titular/es:

LABORATOIRE HRA PHARMA (100.0%)

15, rue Béranger

75003 Paris, FR

72 Inventor/es:

ULMANN, ANDRÉ;

GAINER, ERIN y

LEVY, DELPHINE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 561 823 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 de anticoncepción una vez al mes

Se describe un método para proporcionar anticoncepción en mujeres, caracterizado porque el anticonceptivo, aunque de acción corta, se administra solamente una vez al mes.

5 Antecedentes técnicos de la invención

10 La anticoncepción hormonal se considera hoy el método más fiable de anticoncepción reversible. Ella requiere la toma continua de píldoras, en general, todos los días. La píldora debe tomarse todos los días preferiblemente a la misma hora. La inmensa mayoría de los anticonceptivos orales consisten en una combinación de una progestina y un estrógeno que se administran concurrentemente durante 21 días, seguido o por un intervalo de 7 días libres de píldora o por la administración de un placebo durante 7 días en cada ciclo de 28 días. Sin embargo, la ingesta diaria de la píldora es limitante para las mujeres que a menudo la olvidan y un mal cumplimiento puede tener consecuencias dramáticas, incluyendo un embarazo no deseado.

15 Los anticonceptivos orales de combinación han actuado tradicionalmente por supresión de las gonadotropinas. Además, parece que el componente progestina es el principal responsable de la eficacia anticonceptiva a través de la inhibición de la ovulación y otros efectos periféricos que incluyen cambios en la mucosidad del cuello uterino (lo que aumenta la dificultad de entrada de espermatozoides en el útero) y en el endometrio (lo que reduce la probabilidad de implantación). Sin embargo los estrógenos y las progestinas no carecen de efectos adversos, incluyendo cambios en el sangrado vaginal, dismenorrea, y efectos cardiovasculares, trastornos gastrointestinales, náuseas, aumento de peso, etc.

20 Se han descrito inyecciones de anticonceptivos hormonales una vez al mes.

La solicitud de patente US 2001/0006963 describe una inyección una vez al mes con una combinación de un componente estrogénico y un componente gestagénico, cada uno con una acción suficientemente prolongada para alcanzar un efecto anticonceptivo durante un período de un mes.

25 La solicitud de patente internacional WO 00/03678 describe un método para proporcionar anticoncepción a una mujer que comprende la administración subcutánea de un progestágeno tal como acetato de medroxiprogesterona, combinado opcionalmente con un estrógeno.

La solicitud de patente europea EP 0 129 947 describe composiciones inyectables que comprenden derivados de levonorgestrel y que tienen propiedades anticonceptivas de acción prolongada.

30 La patente de Estados Unidos. US 4.780.460 describe una inyección intramuscular una vez al mes de un glicóster de estradiol que se puede co-administrar con un gestágeno de acción prolongada.

Sin embargo, estos métodos son todavía insatisfactorios, ya que incluyen altas dosis de estrógenos que se asocian con efectos secundarios, y acción prolongada de los progestágenos.

Sumario de la invención

35 La invención proporciona ahora un método para proporcionar anticoncepción en una mujer, en donde la mujer recibe la administración oral de una composición anticonceptiva solamente de progestágeno una vez al mes entre el primero y el décimo día del ciclo menstrual de la mujer.

Este método satisface una necesidad largamente sentida por las mujeres en edad fértil.

En una realización preferida, el progestágeno es levonorgestrel.

40 La composición anticonceptiva se administra por vía oral. En una realización particular, la composición anticonceptiva comprende 1,5 mg de levonorgestrel para administración oral.

Otro objeto de la invención es un sistema utilizado como una ayuda para recordar a las mujeres que tienen que tomar la composición anticonceptiva oral. Un ejemplo de dicho sistema es un dispositivo temporizador electrónico que produce un sonido o una señal luminosa una vez al mes, a un punto predeterminado de tiempo en el ciclo menstrual de la mujer.

45 Breve descripción de los dibujos

La invención se comprenderá mejor con la ayuda de la descripción que sigue, dada únicamente a modo de ejemplo a la vez que se hace referencia al dibujo adjunto en el cual la Figura es una representación esquemática de un

sistema para recordar a una mujer que tiene que tomar una composición anticonceptiva, según una realización de la invención.

Descripción detallada de la invención

5 Los inventores han demostrado que el levonorgestrel administrado a las mujeres en una etapa temprana del ciclo menstrual bloquea el desarrollo del ovocito y en consecuencia evita la ovulación.

Sobre esta base, los inventores proponen utilizar progestágenos como anticonceptivos hormonales regulares para ser tomados una vez al mes, en lugar de todos los días como las píldoras anticonceptivas hormonales habituales.

10 Según la invención, una composición de progestágeno solo, se administra a una mujer entre el 1º y el 10º día del ciclo menstrual de la mujer, preferiblemente entre el 4º y el 10º día del ciclo menstrual de la mujer y más preferiblemente entre el 6º y el 10º día.

Composición de progestágeno solo

La composición anticonceptiva es un anticonceptivo "de progestágeno solo", lo que significa que el agente progestágeno no está combinado con ningún agente anticonceptivo no progestágeno, tal como un estrógeno. En una realización preferida, el progestágeno es el único ingrediente activo de la composición.

15 El progestágeno de interés se puede seleccionar de progesterona y sus derivados tales como, por ejemplo, ésteres de 17-hidroxi-progesterona, ésteres de 19-nor-17-hidroxi-progesterona, 17 α -etinilttestosterona y sus derivados, 17 α -etinil-19-nor-testosterona y sus derivados, noretindrona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, didrogesterona, acetato de medroxiprogesterona, noretinodrel, alilestrenol, linoestrenol, acetato de fuingestanol, medrogestona, norgestrienona, dimetideroma, etisterona, acetato de ciproterona, levonorgestrel, DL-norgestrel, oxima de D-17 α -acetoxi-13 β -etil-17 α -etinil-gon-4-en-3-ona, gestodeno, desogestrel, norgestimato, nestorona, noretisterona, trimegestona, clormadiona, desogestrel, medrogestona, promegestona, etonogestrel y drospirenona, utilizados solos o en combinación entre ellos.

20

En una realización preferida, el agente progestágeno es levonorgestrel.

El levonorgestrel es D-(-)-etil-13 β -etinil-17 α -hidroxi-17- gon-4-en-3-ona.

25 Administración una vez al mes

El sujeto puede ser cualquier mujer en edad fértil que necesite una anticoncepción regular. Generalmente, las mujeres pueden estar entre aproximadamente 12 y aproximadamente 50 años de edad. La invención proporciona una "anticoncepción una vez al mes", lo que significa que la mujer tiene que tomar (es decir, recibir la administración de) la composición de progestágeno solo, en una única ocasión cada mes, más precisamente en una única ocasión durante cada ciclo menstrual. En una realización preferida, la mujer tiene un ciclo menstrual regular, por ejemplo, un ciclo de 28, 29, 30 o 31 días.

30

La mujer tiene que tomar la composición de progestágeno solo, durante la fase folicular tardía del ciclo menstrual. Durante la fase folicular tardía, el nivel de estradiol aumenta debido a la estimulación previa por la hormona folículo estimulante (FSH) a nivel del ovario. Este aumento del nivel de estrógenos estimula la producción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que aumenta la producción de la hormona luteinizante (LH). La hormona luteinizante induce la síntesis de andrógenos por las células tecales, estimula la proliferación, la diferenciación y la secreción de células tecales foliculares y aumenta también la expresión del receptor de LH en las células de la granulosa. Dos o tres días después de que el nivel de la hormona luteinizante comienza a aumentar, uno de los folículos precedentes reclutados, que contiene un ovocito, ha emergido como dominante. El rápido aumento de LH va seguido normalmente por la ovulación. El alto nivel de estrógenos inicia también la formación de una nueva capa de endometrio en el útero.

35

40

La composición de progestágeno solo, se administra en una única dosis cada mes, y durante ese período particular de tiempo (desde el 1º al 10º día del ciclo menstrual) bloquea el desarrollo del ovocito.

45 Según la invención, se administra a la mujer la dosis única de la composición de progestágeno solo, entre el 1º (inclusive) y el 10º día (inclusive) del ciclo menstrual de la mujer, preferiblemente entre el 4º (inclusive) y el 10º día (inclusive), y más preferiblemente entre el 6º (inclusive) y el 10º día (inclusive).

El 1er día del ciclo menstrual de la mujer es el primer día de su período.

Vías de administración

Para una breve revisión de los métodos actuales para la administración de fármacos, véase, Langer, Science 249: 1527-1533 (1990). Los métodos para preparar compuestos administrables son conocidos o son evidentes para los expertos en la técnica y se describen en más detalle, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Science, 17th Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), y que de aquí en adelante se denomina "Remington".

- 5 Según la invención, el anticonceptivo de progestágeno solo, es una formulación de liberación inmediata. La composición anticonceptiva de la invención no contiene ninguna hormona de acción prolongada. Su acción se basa en el efecto rápido de un agente progestágeno antes de la ovulación.

En el contexto de la invención, la composición se administra oralmente.

- 10 Las formas farmacéuticas orales son preferiblemente comprimidos o cápsulas. Los procedimientos para la producción y fabricación de comprimidos son bien conocidos por los expertos en la técnica (véase Remington). Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas, que utilizan preferiblemente una cubierta de gelatina dura o blanda como un recipiente para la mezcla del agente progestágeno y los ingredientes inertes. Los procedimientos para la producción y fabricación de cápsulas de gelatina dura y cápsulas elásticas blandas son bien conocidos en la técnica (véase Remington).

- 15 Dosis

La dosis unitaria del agente progestágeno por ejemplo levonorgestrel a ser administrada una vez al mes puede estar comprendida entre $0,10 \pm 0,2$ mg y $3 \pm 0,2$ mg, preferiblemente entre $0,75 \pm 0,2$ mg y $2,50 \pm 0,2$ mg, preferiblemente entre $1,50 \pm 0,2$ mg y $2 \pm 0,2$ mg, preferiblemente $1,50 \pm 0,2$ mg.

- 20 El progestágeno de la invención está en la forma de una forma farmacéutica oral, tal como un comprimido o una cápsula, preferiblemente un comprimido.

Según una realización preferida, la composición, preferiblemente en forma de un comprimido, comprende entre $0,10 \pm 0,2$ mg y $3 \pm 0,2$ mg de levonorgestrel, preferiblemente entre $0,75 \pm 0,2$ mg y $2,50 \pm 0,2$ mg, preferiblemente entre $1,50 \pm 0,2$ mg y $2 \pm 0,2$ mg, preferiblemente $1,50 \pm 0,2$ mg.

Las dosis de agente progestágeno son superiores para una mujer obesa.

- 25 En el caso de una mujer obesa, la dosis unitaria de levonorgestrel es superior a 1,5 mg, por ejemplo, está comprendida entre 1,5 mg y 3 mg.

Según la invención, la expresión una mujer obesa se utiliza en su sentido más general, pero se debe considerar con respecto a los criterios estándar para determinar la obesidad.

- 30 La obesidad se define como una condición de acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo, hasta el punto que la salud puede verse afectada. El índice de masa corporal (BMI; kg/m^2) proporciona la medida más útil, aunque rudimentaria, de la obesidad, a nivel de la población. La obesidad ha sido definida también utilizando la clasificación de la OMS de las clases de BMI para adultos: peso bajo (<18,5), peso normal (18,5 a 24,99), sobrepeso (25 a 29,99), obesidad grado I (30 a 34,99), obesidad grado II (35 a 39,99), obesidad grado III y más (≥ 40). Véase WHO, Global database on Body Mass Index, http://apps.who.int/index.jsp?introPage=intor_3/html.

- 35 A las mujeres con sobrepeso y con obesidad hasta grado III y más (BMI>25) se les administra una única dosis de progestágeno a una dosis superior a la de las mujeres con un BMI inferior a 25.

Dispositivo electrónico

- 40 Se describe además un sistema para recordar a una mujer que tiene que tomar la composición anticonceptiva, que comprende medios para producir una alarma a la expiración de un tiempo de respuesta preprogramado y una composición anticonceptiva, en donde dicha composición anticonceptiva es una composición de sólo progestágeno a ser administrada una vez al mes entre el primero y el décimo día del ciclo menstrual de la mujer, y en donde dichos medios para producir una alarma comprenden un temporizador, en donde el temporizador debe ser activado a un punto de tiempo predeterminado del ciclo menstrual de la mujer y debe activar dicha alarma, al menos una vez durante el período desde el 1º al 10º día del ciclo menstrual de la mujer.

- 45 La alarma puede ser una señal, por ejemplo, un sonido o una señal luminosa, o puede ser un mensaje escrito en una pantalla o enviado a una dirección electrónica predeterminada en un correo electrónico.

El sistema puede comprender además un accionador automático preprogramado para activar periódicamente dicho temporizador a dicho punto de tiempo predeterminado del ciclo menstrual de la mujer.

El sistema puede comprender además un accionador para ser controlado por dicha mujer para activar dicho temporizador a dicho punto de tiempo predeterminado del ciclo menstrual de la mujer y/o para desactivar dicho temporizador una vez que ha tomado dicha composición anticonceptiva.

5 En una realización particular, dichos medios para producir una alarma del sistema pueden comprender un dispositivo portátil con una carcasa que contiene:

- una fuente de alimentación,
 - medios de alarma temporizada para producir una señal,
 - una unidad de control que tiene un dispositivo temporizador electrónico para activar dichos medios de alarma temporizada a la expiración de dicho tiempo preprogramado de respuesta, y
- 10 - un receptáculo para incluir dicha composición anticonceptiva.

La única figura muestra esquemáticamente un sistema para recordar a una mujer que tiene que tomar una composición anticonceptiva, según una realización particular de la invención. Comprende medios 10, por ejemplo un dispositivo portátil, para producir una alarma a la expiración de un tiempo de respuesta preprogramado y una composición anticonceptiva 12, por ejemplo un comprimido o una cápsula.

15 Dichos medios 10 comprenden una carcasa 14, una fuente de alimentación 16, medios de alarma temporizada 18 para producir una señal (por ejemplo, un sonido), una unidad de control 20 que tiene un dispositivo temporizador electrónico 22 para activar dichos medios de alarma temporizada 18 a la expiración de un tiempo de respuesta, medios indicativos 24 en la carcasa 14 que están conectados a la unidad de control 20 para mostrar la información, y un receptáculo 26 para incluir la composición anticonceptiva 12.

20 La unidad de control 20 puede estar preprogramada y/o ser programable por la usuaria para activar el dispositivo temporizador electrónico 22 a un punto de tiempo predeterminado del ciclo menstrual de la usuaria. Dicho punto de tiempo predeterminado se puede definir repetidamente como el primer día de cada ciclo menstrual, la duración del cual (28, 29... días) también puede estar preprogramada y/o ser programable por la usuaria.

25 El tiempo de respuesta del dispositivo temporizador electrónico 22 también puede estar preprogramado y/o ser programable por la usuaria de uno a diez días después de la activación del dispositivo temporizador electrónico 22.

Como consecuencia, se puede considerar que el sistema comprende un accionador automático preprogramado para activar periódicamente dicho temporizador a un punto de tiempo predeterminado del ciclo menstrual de la mujer.

30 Dichos medios 10 pueden comprender además un primer accionador 28, por ejemplo un órgano operativo en la carcasa 14 que está conectado a la unidad de control 20, para ser controlado por la usuaria para activar manualmente el dispositivo temporizador electrónico 22 en el caso de que la periodicidad del ciclo menstrual no sea tan regular como la preprogramada por el accionador automático. La activación manual se puede considerar entonces una prioridad sobre la activación automática.

35 Finalmente, dichos medios 10 pueden comprender además un segundo accionador 30, por ejemplo un órgano operativo en la carcasa 14 que está conectado a la unidad de control 20, para ser controlado por la usuaria para desactivar manualmente el dispositivo temporizador electrónico 22 una vez que ha tomado dicha composición anticonceptiva 12.

En una realización preferida de la invención, la unidad de control 20 y dichos medios indicativos 24 están dispuestos para visualizar gráficamente los días del ciclo menstrual de la mujer y de tal manera que la ingesta de la composición anticonceptiva (por ejemplo, la píldora) se indica mediante un punto de parpadeo.

40 En otra realización (no ilustrada), dichos medios 10 para producir una alarma a la expiración de un tiempo de respuesta preprogramado pueden estar incrustados en un servidor remoto y pueden ser programables por la usuaria por Internet a través de una interfaz de página web para producir dicha alarma. En ese caso, la alarma puede ser un mensaje enviado por correo electrónico o por cualquier otro canal de telecomunicaciones.

El siguiente ejemplo se proporciona a modo de ilustración solamente y no a modo de limitación.

45 **Ejemplo:** Efecto de una ingesta de levonorgestrel, dentro de diferentes etapas del ciclo menstrual, sobre los embarazos de las mujeres

1117 mujeres (de 24,9 +/- 6,5 años de edad) recibieron levonorgestrel (1,5 mg) en forma de un único comprimido oral durante diferentes etapas de su ciclo menstrual.

Los resultados se presentan en la Tabla 1. La referencia (día 0) es la ovulación. El periodo fértil se extiende desde cinco días antes de la ovulación hasta un día después de la ovulación.

Tabla 1. Efecto de una ingesta de levonorgestrel dentro de diferentes etapas del ciclo menstrual sobre los embarazos de las mujeres.

| Etapa del ciclo menstrual | levonorgestrel | |
|-------------------------------------|----------------|-------------------------|
| | % de mujeres | % de embarazos (fallos) |
| < - 5 días | 17 % | 0 % |
| > + 1 día | 48 % | 44 % |
| Entre -5 y +1 días (período fértil) | 35 % | 56 % |

- 5 No se observó ningún embarazo en las mujeres que habían tomado levonorgestrel al menos cinco días antes de la ovulación.

REIVINDICACIONES

1. Un método para proporcionar anticoncepción a una mujer, en donde se administra a la mujer oralmente una composición de anticoncepción con progestágeno solo, una vez al mes entre el 1º y el 10º día del ciclo menstrual de la mujer.
- 5 2. El método de la reivindicación 1, en donde la composición se administra entre el 4º y el 10º día del ciclo menstrual de la mujer.
3. El método de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición se administra entre el 6º y el 10º día del ciclo menstrual de la mujer.
- 10 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el progestágeno se selecciona del grupo que consiste en ésteres de 17-hidroxi-progesterona, ésteres de 19-nor-17-hidroxi-progesterona, 17α-etinilttestosterona y sus derivados, 17α-etinil-19-nor-testosterona y sus derivados, noretindrona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, didrogesterona, acetato de medroxiprogesterona, noretinodrel, alilestrenol, linoestrenol, acetato de fuingestanol, medrogestona, norgestrienona, dimetideroma, etisterona, acetato de ciproterona, levonorgestrel, DL-norgestrel, oxima de D-17α-acetoxi-13β-etil-17α-etinil-gon-4-en-3-ona, gestodeno, desogestrel, norgestimato, nestorona, noretisterona, trimegestona, clormadiona, desogestrel, medrogestona, promegestona, etonogestrel y drospirenona.
- 15 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el progestágeno es levonorgestrel.
6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición se administra a una dosis entre $0,10 \pm 0,2$ mg y $3 \pm 0,2$ mg de progestágeno.
- 20 7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición se administra a una dosis de $1,50 \pm 0,2$ mg de progestágeno.
8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición es una formulación de liberación inmediata.
- 25 9. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición se administra en forma de un comprimido.
10. Un sistema para recordar a una mujer que tiene que tomar una composición anticonceptiva, que comprende medios para producir una alarma a la expiración de un tiempo de respuesta preprogramado y una composición anticonceptiva oral, en donde dicha composición anticonceptiva es una composición de sólo progestágeno a ser administrada oralmente una vez al mes entre el 1º y el 10º día del ciclo menstrual de la mujer, y en donde dichos 30 medios para producir una alarma comprenden un temporizador para ser activado a un punto de tiempo predeterminado del ciclo menstrual de la mujer y para activar dicha alarma, al menos una vez durante el período desde el 1º y el 10º día del ciclo menstrual de la mujer.
11. El sistema de la reivindicación 10, que comprende además un accionador automático preprogramado para activar periódicamente dicho temporizador a dicho punto de tiempo predeterminado del ciclo menstrual de la mujer.
- 35 12. El sistema de la reivindicación 10 u 11, que comprende además al menos un accionador para ser controlado por dicha mujer para activar dicho temporizador a dicho punto de tiempo predeterminado del ciclo menstrual de la mujer y/o para desactivar dicho temporizador una vez que ella ha tomado dicha composición anticonceptiva oral.
13. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde dichos medios para producir una alarma comprenden un dispositivo portátil con una carcasa que contiene:
 - 40 - una fuente de alimentación,
 - medios de alarma temporizada para producir una señal,
 - una unidad de control que tiene un dispositivo temporizador electrónico para activar dichos medios de alarma temporizada a la expiración de dicho tiempo preprogramado de respuesta, y
 - un receptáculo para incluir dicha composición anticonceptiva.

45

