

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 688**

51 Int. Cl.:

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2000** **E 08168565 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016** **EP 2020236**

54 Título: **Método anticonceptivo a base de un progestágeno y un estrógeno**

30 Prioridad:

25.10.1999 WO PCT/FR99/02587

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

06.04.2016

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Schlüsselstrasse 12
8645 Jona, CH**

72 Inventor/es:

**THOMAS, JEAN-LOUIS y
PARIS, JACQUES**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 565 688 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 a base de un progestágeno y un estrógeno

5 Entre los métodos anticonceptivos más utilizados y más eficaces se encuentran las asociaciones hormonales que actúan mediante 3 mecanismos diferentes que son, por orden de importancia:

- 10 – la inhibición de la función gonadotrópica que detiene la secreción de FSH y LH desde la hipófisis e impide, de esta forma, la maduración del folículo ovárico y la aparición del pico ovulatorio de LH indispensable para la ovulación;
- las modificaciones de la secreción y las propiedades físico-químicas del moco cervical, que la convierten en impermeable a los espermatozoides;
- la inhibición del desarrollo de la mucosa uterina, que se vuelve inadecuada para la anidación.

15 Hasta el momento, en las combinaciones de estroprogestágenos utilizados como anticonceptivo, la inhibición de la función gonadotrópica se debía principalmente a la fracción estrogénica constituida por un estrógeno sintético: el etinil-estradiol. Gracias a la utilización simultánea de derivados de la 19-nor-testosterona, la fracción progestagénica refuerza esta inhibición de la ovulación, y garantiza además los efectos anticonceptivos periféricos sobre el moco cervical y el endometrio.

20 Sin embargo, el uso de asociaciones anticonceptivas de estroprogestágenos actualmente disponibles tiene inconvenientes importantes.

25 El etinil-estradiol tiene un fuerte impacto sobre la función hepática; lo que se traduce esencialmente en problemas en la síntesis de factores de coagulación y en anomalías del perfil plasmático lipídico (BONNAR et al, 1987; MEADE, 1988; LINDBERG et al, 1989; VON SHOULTZ et al, 1989; DALY y BONNAR, 1990; BURKMAN, 1997; SPITZER, 1997). De este modo, el uso de los anticonceptivos de estroprogestágenos es un problema en mujeres en riesgo (mujeres que padecen trastornos circulatorios, mujeres en perimenopausia, mujeres fumadoras...). Esto es aún más importante porque la fracción de progestágeno puede aumentar adicionalmente el efecto perjudicial del etinil-estradiol debido a una actividad androgénica residual que aparece con frecuencia (BONNAR, 1987; SABRA y BONNAR, 1983; BONNAR et al, 1987).

30 La fracción progestagénica de los anticonceptivos de estroprogestágenos actualmente disponibles está constituida, lo más frecuentemente, por un derivado de la 19-nortestosterona que tiene, análogamente al etinil-estradiol, un efecto negativo sobre la función hepática, el perfil lipídico y los vasos. Aunque no se haya demostrado de forma definitiva, se sospecha que los derivados de 19-nor-testosterona más modernos, los denominados progestágenos de 3ª generación, inducen un aumento de los accidentes tromboembólicos (O'BRIEN, 1999).

35 Para evitar los inconvenientes del etinil-estradiol, algunas veces los derivados de la 19-nortestosterona se utilizan en solitario para la anticoncepción, de acuerdo con dos modalidades diferentes:

- 40 - bien a baja dosis y, en ese caso, la acción anticonceptiva queda garantizada solamente por los únicos efectos periféricos del progestágeno; es decir, la inhibición de la ovulación no es constante ya que la baja dosis de progestágeno permite muy a menudo el desarrollo de los folículos ováricos y, en algunos casos, un aumento de la secreción endógena de estradiol;
- 45 - bien a dosis altas, de forma que se inhiba, de forma segura, la ovulación, pero con el riesgo de ocasionar una hipoestrogenia, lo que limita su uso en las mujeres jóvenes.

50 En resumen, parece muy útil disponer de una asociación de estroprogestágenos tan eficaz como las que están actualmente disponibles que no tenga sus efectos secundarios negativos. Para ello, sería fácil:

- 55 - sustituir el etinil-estradiol (EE) por la hormona secretada por el ovario, el 17-beta estradiol (E2) mucho menos tóxico que el EE (BUCKMAN et al, 1980; BERGINK et al, 1981; LINDBERG et al, 1989) pero poco antigonadotrópico (HIRVONEN, 1995). Se han realizado muchos intentos, pero ninguno ha conseguido proponer un producto a las mujeres. En general, se obtenía un buen efecto antiovulatorio, pero los numerosos fracasos se debían, en la mayoría de casos, a un mal control del ciclo menstrual, con aparición de manchado y sangrado intermenstrual, lo que hacía que el método fuera inaceptable.

60 Así, las asociaciones de estrógenos naturales con desogestrel (WENZL, 1993; KIVINEN y SAURE, 1996; CSEMICZKY et al, 1996), con acetato de ciproterona (HIRVONEN et al, 1988; HIRVONEN et al, 1995), con noretisterona (ASTEDT et al, 1977; ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 1980; SERUP et al, 1981) han mostrado ser anticonceptivas, pero los sangrados recurrentes, el manchado y la mala calidad de las reglas no eran aceptables. En algunos casos, los motivos de estos fracasos se encontraban en una estimulación estrogénica insuficiente debida a la mala biodisponibilidad del estradiol o de sus ésteres; conduciendo el efecto progestágeno demasiado intenso a una inhibición parcial de la proliferación endometrial y, por tanto, a hemorragias anárquicas (HIRVONEN et al, 1995; CSEMICSKY et al, 1996). Solamente una asociación proporcionó resultados satisfactorios en lo que respecta al control del ciclo menstrual; se trata de la asociación de valerato de estradiol con dienogest

(OETTEL et al 1999; HOFFMAN et al, 1999). De acuerdo con estos autores, los resultados positivos se deberían a una disociación intensa entre la actividad central (antiovlutoria) y la actividad periférica (endometrial), en beneficio de esta última actividad, del dienogest. En resumen, el conjunto de datos publicados muestra que el resultado depende en gran medida del efecto antigonadotrópico del progestágeno, de la biodisponibilidad del estradiol o de sus derivados en la formulación utilizada, y de una relación óptima entre los estímulos de estrógeno y progestágeno.

- sustituir el derivado de 19-nortestosterona por un progestágeno sintético intensamente antigonadotrópico y conocido por no afectar la función hepática, el metabolismo glúcido-lipídico y los factores de coagulación.

10 **Efecto anticonceptivo de la asociación entre acetato de nomegestrol y estradiol**

El objeto de la presente invención es una nueva formulación anticonceptiva oral para mujeres en edad fértil (joven o perimenopáusica); esta formulación se basa en la combinación:

1. de un progestágeno sintético desprovisto de cualquier efecto metabólico secundario, el nomegestrol o sus ésteres, cuyo efecto antigonadotrópico, de forma inesperada, está potenciado por el estradiol o sus ésteres;
2. el estradiol o uno de sus derivados éter o éster para compensar la hipoestrogenia inducida por el progestágeno administrado en forma prolongada durante el ciclo;
3. y el uso de una relación ponderal óptima entre la fracción estrogénica y la fracción progestagénica para garantizar un buen control del ciclo menstrual.

El compuesto estrogénico se refiere al estradiol o a uno de sus ésteres como por ejemplo valerianato, benzoato, enantato..., calculándose las dosis utilizadas en equivalentes de estradiol. Las dosis están en un intervalo de 0,5 a 2 mg al día. De acuerdo con los datos de la bibliografía (HIRVONEN, 1995), se requiere una dosis de 4 mg para garantizar la inhibición de la ovulación, pero se corresponde con la dosis utilizada para compensar los estados de hipoestrogenia. Por ejemplo, en la mujer menopáusica, la dosis recomendada para compensar los estados de hipoestrogenia es de aproximadamente 1,5 mg. El componente progestágeno se refiere al acetato de nomegestrol. El intervalo de dosificación está comprendido entre 0,625 y 1,25 mg al día. Con estas dosis tan bajas, el acetato de nomegestrol asociado al estradiol inhibe tanto la ovulación como la maduración folicular en el 100 % de los casos cuando ambos principios activos se administran conjuntamente del primer al 21º día del ciclo, con frecuencias aceptables de hemorragia por privación y de sangrado recurrente.

El intervalo de la relación ponderal de las dosis de estradiol con respecto a las dosis de acetato de nomegestrol es de aproximadamente 0,5 a 5 y esta relación está preferentemente comprendida entre aproximadamente 1 y 3.

La asociación entre acetato de nomegestrol y estradiol se administra diariamente, con la misma dosis, a partir del primer día del ciclo, durante un período que puede ser de 21 a 28 días. A continuación, las mujeres toman diariamente un comprimido de placebo durante el tiempo necesario para completar el ciclo de 28 días (de 0 a 7 días).

El acetato de nomegestrol es un progestágeno potente, activo por vía oral y que tiene un perfil farmacológico original:

- análogamente a los derivados de 19-nortestosterona, el acetato de nomegestrol tiene una actividad antigonadotrópica intensa, pero a diferencia de los primeros, no manifiesta ninguna actividad androgénica y estrogénica residual, y tiene una actividad antiestrogénica intensa.
- análogamente a los derivados de 17-alfa-hidroxiprogesterona, tiene un perfil farmacológico puro, pero a diferencia de éstos, tiene un efecto antigonadotrópico intenso.

Pertenece a la clase de progestágenos considerados híbridos (OETTEL et al, 1999) que no incluyen efectos metabólicos adversos derivados de la ausencia de función 17 α -etinilo y que combinan las ventajas de los derivados de progesterona con los derivados más modernos de la 19-nortestosterona.

Un ensayo clínico similar a la prueba de KAUFMANN permite mostrar que se obtiene una transformación endometrial con una dosis diaria de 1 mg de acetato de nomegestrol, es decir, 10 mg para el conjunto del ciclo. Se había mostrado anteriormente (BAZIN et al, 1987) que la inhibición de la ovulación y la ausencia de desarrollo folicular se obtenían en la mujer con una dosis diaria de 2.5 mg de acetato de nomegestrol. La relación entre la actividad inhibidora de la ovulación en mujeres (en mg/día) con respecto a la actividad de luteinización endometrial (en mg/ciclo) como la definida en NEUMANN (1977) es, por tanto, de aproximadamente 0,2, es decir, cercana a aproximadamente el acetato de ciproterona y del acetato de clormadinona; muestra una intensa actividad central (OETTEL et al, 1999). En este sentido, se distingue claramente del dienogest cuya actividad está desplazada hacia la actividad periférica. En consecuencia, los resultados observados con una asociación anticonceptiva de valerato de estradiol / dienogest no sugieren de forma alguna, y no evidencian, los resultados observados con la asociación de estradiol / acetato de nomegestrol de acuerdo con la invención.

El estudio de la capacidad antiovlutoria de la asociación de acetato de nomegestrol / estradiol muestra una potenciación inesperada de los efectos antigonadotrópicos del acetato de nomegestrol debida al estradiol ya que la

inhibición de la ovulación y el desarrollo folicular se consigue con una dosis baja, cercana a 0,625 mg. Este resultado no puede derivarse de un efecto antigonadotrópico del estradiol, ni siquiera de una adición de efectos entre los dos principios activos en la medida en que las dosis de estradiol utilizadas son muy inferiores a las dosis conocidas para inhibir la ovulación (HIRVONEN et al, 1995). En consecuencia, esta confirmación inesperada es el signo de una

5 innovación verdadera, ya que permite el uso de dosis inferiores de progestágeno y, por tanto, una tolerancia mejor; se distingue del objeto de la patente francesa 2.754.179 que pertenece a la empresa solicitante, donde el intervalo de dosis del acetato de nomegestrol podía estar comprendido entre 1,5 y 5 mg.

La presente invención se refiere por tanto a un agente de estroprogestágeno administrado de forma monofásica desde el primer día del ciclo durante 21 a 28 días. Se diferencia de las reivindicaciones de numerosas patentes en que describen la asociación de estradiol o de un éster de estradiol administrado de acuerdo con formas polifásicas con dosis modificadas del estrógeno y/o del progestágeno de una fase a otra y, algunas veces incluso, cambio del progestágeno de una fase a otra. A este respecto, se citarán, como ejemplo, las patentes EP 770338, WO 9741868, WO 9909993, WO 9835682, WO US9817288, WO 9602486, WO 9707074, WO 9707083, WO 9707084, WO 9707085, WO 9707089, WO 9712785, WO 9712785, WO 9712785, WO 9712786, WO 9712787, WO 9712788, WO 9712789, WO 23228, WO 9741868, WO 9913882, EP 491438, EP 491415, WO 9004330, EP 3092263, US 4628051, EP 0911029 A2, EP0770388 A1 y DE 3229612, así como las publicaciones de HIRVONEN et al (1988, 1995) que describen un método anticonceptivo bifásico con la asociación de valerato de estradiol / acetato de ciproterona o la de HOFFMANN et al (1998) que describe un método anticonceptivo bifásico con la asociación de valerato de estradiol / dienogest.

20 La presente invención incluye un método anticonceptivo que asocia el 17 β -estradiol o uno de sus ésteres a nomegestrol o uno de sus ésteres, preferentemente acetato de nomegestrol. Este método anticonceptivo es innovador si se compara con las patentes y las publicaciones dedicadas a las asociaciones de estroprogestágenos de estradiol (o uno de sus ésteres) con un progestágeno administrados de forma monofásica, ya que el conjunto de la bibliografía muestra que el resultado clínico global es totalmente dependiente de la naturaleza del progestágeno utilizado, de su perfil farmacológico, de sus efectos sobre el eje hipotálamo-hipofisario con respecto a la potencia "central"/potencia "periférica" y de la relación de actividad estrogénica y progestagénica. Por estos motivos, los métodos anticonceptivos monofásicos descritos en las patentes, como por ejemplo el documento WO 95/17194, WO 9912531 y EP 0253607 y publicaciones tales como las que, por ejemplo, tratan de las asociaciones de noretisterona / estradiol (ASTEDT et al, 1977; Task force on oral contraception, 1980; SERUP et al, 1981), las que tratan de las asociaciones de desogestrel / estradiol (WENZL et al, 1993; CSEMICKY et al, 1996) o de las asociaciones de dienogest y de estradiol (HOFFMANN et al, 1998) no se pueden aplicar a la asociación de acetato de nomegestrol / estradiol porque no solamente se han validado para el estrógeno y el progestágeno reivindicados. Se añade el hecho de que la potencialización encontrada entre el estradiol y el acetato de nomegestrol no permite extrapolaciones de dosis a partir del perfil farmacológico. Además, el acetato de nomegestrol nunca se ha citado como progestágeno que pudiera utilizarse. Las patentes EP 309263 y WO 9004330 citan la posibilidad de utilizar la 17alfa-19-norprogesterona y sus ésteres, pero hay que aclarar, por una parte, que el acetato de nomegestrol no es un éster de 17alfa19-norprogesterona y, por otra parte, que los ésteres de 17alfa-19-norprogesterona tienen propiedades antidiuréticas que los convierten en inadecuados para su uso en mujeres (PARIS et al, 1987).

35 Una composición preferida será aquella que tenga 0,625 mg de acetato de nomegestrol y 1 mg de estradiol o 0,625 mg de acetato de nomegestrol y 1,5 mg de estradiol o incluso 0,625 mg de acetato de nomegestrol y 2 mg de estradiol.

45 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas adecuadas para la vía digestiva, especialmente en forma de comprimidos sin recubrir o recubiertos con película, grageas, cápsulas, cápsulas blandas, píldoras, sellos o polvos aromatizados o no aromatizados. Incluyen un agente diluyente y/o una sustancia de carga y/o un adyuvante de compresión y/o un agente lubricante y/o un agente de estallido. Como agente de recubrimiento pelicular, se puede citar la hidroxipropilmetilcelulosa (Hypromellose) o el acetato de celulosa.

50 Como aglutinante, se puede utilizar polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa reticulada, celulosa microcristalina, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa o un almidón modificado químicamente o no modificado. Como sustancia de carga, se puede citar carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato de magnesio, arcillas, zeolitas, y tierra de diatomeas, etc. Como adyuvantes de compresión, se pueden citar lactosa o azúcar en polvo. Como agente lubricante, se puede citar talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, sílice coloidal. Como agente de estallido, se puede citar manitol, carboximetilalmidón o polivinilpirrolidona.

55 De una manera general, el peso de las composiciones de acuerdo con la invención está comprendido en un intervalo entre 40 y 100 mg y la composición contiene de 80 a 99 % de diluyentes y excipientes con respecto a de 1 a 20 % de principios activos. El acetato de nomegestrol y el estradiol se pueden administrar simultáneamente combinados en una única formulación o, por el contrario, presentarse en dos formas farmacéuticas a tomar de forma sucesiva o simultánea. La posología diaria será de 1 a 2 tomas, y la duración del tratamiento se llevará a cabo durante todo el mes. En total, la dosis media mensual de acetato de nomegestrol está comprendida en un intervalo de 8 mg a 75 mg. Las dosis se toleran perfectamente.

Ejemplo 1: ejemplos de formulaciones

La asociación de acetato de nomegestrol y estradiol se presenta en forma de comprimidos sin recubrir o recubiertos con película. En estas composiciones, el estradiol se introduce ventajosamente en la mezcla final en forma de premezcla que contiene de 2 a 5 % de estradiol en povidona (10 a 25 %) y lactosa (c.s. a 100 %) como, por ejemplo:

FORMULACIONES	EN MG/1 COMPRIMIDO	EN %
Estradiol	1,00	2,50
Povidona	6,00	15,00
Lactosa	33,00	82,50
Alcohol isopropílico	Aproximadamente 6,14	Aproximadamente 15,35
H2O desmineralizada	Aproximadamente 1,06	Aproximadamente 2,67
TOTAL EN SECO	40,00	100,00

Esta premezcla se introduce en la mezcla final para obtener un comprimido por compresión directa. Los comprimidos terminados, sin recubrir, pesan de forma general de 60 a 90 mg y tienen la fórmula general siguiente:

Formulación de comprimidos sin recubrir

<u>Composición</u>	<u>en mg/por comprimido</u>
- Premezcla de estradiol c.s.	0,5 a 1,5
- Acetato de nomegestrol	0,300 a 2,500
- Sílice coloidal	0,300 a 1,500
- Crospovidona	2,500 a 5,000
- Lactosa	4,000 a 40,000
- Celulosa	6,000 a 40,000
- Ácido esteárico	0,900 a 3,00
- Talco	0,450 a 1,500 mg

Como ejemplo, se pueden citar los comprimidos, de 90 mg de peso, de la siguiente fórmula:

Ejemplos de formulaciones (FU = formulación unitaria) comprimidos de 90 mg

FORMULACIÓN*	FU mg/1 cp 90 mg	% FU
Premezcla de estradiol al 2,5 %	40,000	44,45
Acetato de nomegestrol	0,300	0,33
Sílice coloidal (Aérosil 200)	0,495	0,55
Crospovidona (Polyplasdone XL)	3,240	3,60
Lactosa	26,000	28,89
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	17,265	19,18
Ácido esteárico AC68/50VG	1,800	2,00
Talco	0,900	1,00
TOTAL	90,000	100,00
FORMULACIÓN*	FU mg/1 cp 90 mg	% FU
Premezcla de estradiol al 2,5 %	40,000	44,45
Acetato de nomegestrol	2,500	2,77
Sílice coloidal (Aérosil 200)	0,495	0,55
Crospovidona (Polyplasdone XL)	3,240	3,60
Lactosa	24,900	27,67
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	16,165	17,96
Ácido esteárico AC68/50VG	1,800	2,00
Talco	0,900	1,00
TOTAL	90,000	100,00

FORMULACIÓN*	FU mg/1 cp 90 mg	% FU
Premezcla de estradiol al 2,5 %	60,000	66,67
Acetato de nomegestrol	0,300	2,77
Sílice coloidal (Aérosil 200)	0,495	0,55
Crospovidona (Polyplasdone XL)	3,240	3,60
Lactosa	12,215	8,91
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	13,050	14,50
Ácido esteárico AC68/50VG	1,800	2,00
Talco	0,900	1,00
TOTAL	90,000	100,00
FORMULACIÓN	FU mg/1 cp 90 mg	% FU
Premezcla de estradiol al 2,5 %	60,000	66,67
Acetato de nomegestrol	0,625	0,69
Kollidon 25	9,000	10,00
Sílice coloidal (Aérosil 200)	0,495	0,55
Crospovidona (Polyplasdone XL)	3,240	3,60
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	13,050	14,50
Ácido esteárico AC68/50VG	1,800	2,00
Talco	0,900	1,00
Lactosa	0,890	0,99
TOTAL	90,000	100,00

* fuera de la invención

También se pueden fabricar comprimidos sin recubrir con un peso de 60 mg de la siguiente fórmula:

5 **Ejemplos de formulaciones (FU = formulación unitaria) comprimidos de 60 mg**

FORMULACIÓN*	FU mg/1 cp 60 mg	FU %
Premezcla de estradiol al 4,0 %	25,000	41,67
Acetato de nomegestrol	0,300	0,50
Sílice coloidal (Aérosil 200)	0,324	0,54
Crospovidona (Polyplasdone XL)	3,000	5,00
Lactosa	16,076	26,79
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	13,500	22,50
Ácido esteárico AC68/50VG	1,200	2,00
Talco	0,600	1,00
TOTAL	60,000	100,00
FORMULACIÓN*	FU mg/1 cp 60 mg	FU %
Premezcla de estradiol al 4,0 %	25,000	41,67
Acetato de nomegestrol	2,500	4,17
Sílice coloidal (Aérosil 200)	0,324	0,54
Crospovidona (Polyplasdone XL)	3,000	5,00
Lactosa	14,976	24,96
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	12,400	20,66
Ácido esteárico AC68/50VG	1,200	2,00
Talco	0,600	1,00
TOTAL	60,000	100,00
FORMULACIÓN*	FU mg/1 cp 60 mg	% FU
Premezcla de estradiol al 4,0 %	37,500	62,50
Acetato de nomegestrol	0,300	4,17
Sílice coloidal (Aérosil 200)	0,324	0,54
Crospovidona (Polyplasdone XL)	3,000	5,00
Lactosa	7,076	16,08
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	10,000	8,71
Ácido esteárico AC68/50VG	1,200	2,00
Talco	0,600	1,00
TOTAL	60,000	100,00

FORMULACIÓN*	FU mg/1 cp 60 mg	% FU
Premezcla de estradiol al 4,0 %	25,000	41,67
Acetato de nomegestrol	2,500	4,17
Sílice coloidal (Aérosil 200)	0,324	0,54
Crospovidona (Polyplasdone XL)	3,000	5,00
Lactosa	14,976	24,96
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	12,400	20,66
Ácido esteárico AC68/50VG	1,200	2,00
Talco	0,600	1,00
TOTAL	60,000	100,00
FORMULACIÓN	FU mg/1 cp 60 mg	% FU
Premezcla de estradiol al 4 %	37,500	62,50
Acetato de nomegestrol	0,625	1,04
Kollidon 25	7,000	11,67
Sílice coloidal (Aérosil 200)	0,324	0,54
Crospovidona (Polyplasdone XL)	3,000	5,00
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	8,213	13,69
Ácido esteárico AC68/50VG	1,200	2,00
Talco	0,600	1,00
Lactosa	1,538	2,56
TOTAL	60,000	100,00

* fuera de la invención

Estos comprimidos se pueden revestir con una película de, por ejemplo:

- 5 - agentes peliculares a base de poli(alcohol vinílico) de tipo OPADRY PVA "barrera de humedad" poli(alcohol vinílico), dióxido de titanio, talco purificado, lecitina, goma xantana, pigmentos, lacas), o
- agentes peliculares a base de celulosa de tipo SEPIFILM L.P. [H.P.M.C. (hidroxipropilmetilcelulosa)], celulosa microcristalina, ácido esteárico, pigmentos, lacas).

10 **Ejemplo II: potenciación del efecto antigonadotrópico del acetato de nomegestrol por el estradiol**

Se evaluó la acción antiovlatoria de la combinación estradiol-acetato de nomegestrol en un ensayo aleatorizado doblemente enmascarado en 38 mujeres durante el periodo de actividad ovárica, voluntarias, de buena salud, con edades entre 18 y 35 años, donde se había comprobado que tenían ciclos menstruales ovulatorios mediante dosificación de progesterona y el trazado de una curva de temperatura.

Las mujeres se sometieron a seguimiento durante dos ciclos consecutivos: el primero fue un ciclo testigo sin tratamiento; durante el ciclo siguiente (ciclo bajo tratamiento), recibieron un tratamiento hormonal administrado diariamente por vía oral del primer al vigésimo primer día del ciclo. De acuerdo con la aleatorización:

- 20 • 9 mujeres recibieron 1,5 mg de estradiol + 0,625 mg de acetato de nomegestrol (grupo A),
- 10 más, 1,5 mg de estradiol + 1,25 mg de acetato de nomegestrol (grupo B),
- las otras 10, 1,5 mg de estradiol + 2,5 mg de acetato de nomegestrol (grupo C),
- 25 • y las otras 9, se trataron mediante acetato de nomegestrol solo a la dosis de 2,5 mg (grupo D).

Durante el ciclo testigo, los parámetros hormonales no fueron significativamente diferentes en los cuatro grupos. La *tabla 1* indica, para cada parámetro hormonal, las concentraciones medias observadas durante los 21 días de tratamiento.

30 En todas las mujeres, e independientemente de las dosis administradas, los ciclos bajo tratamiento fueron anovulatorios, con una desaparición del pico medio-cíclico de LH y una tasa de progesterona plasmática inferior a 1 ng/ml.

35 La comparación de los parámetros hormonales de los grupos C y D ha permitido mostrar que la asociación del estradiol con el acetato de nomegestrol no solo aumenta significativamente las tasas plasmáticas de estradiol, sino que también refuerza el efecto antigonadotrópico del progestágeno. Efectivamente, en presencia de estradiol, las tasas de LH y de FSH se encontraron estadísticamente inferiores a las observadas cuando se administró en solitario el acetato de nomegestrol.

40 Cuando el acetato de nomegestrol está asociado con el estradiol, ejerce efectos antigonadotrópicos incluso a dosis bajas (0,625 y 1,25 mg), ya que los parámetros hormonales no fueron significativamente diferentes en los grupos A, B y C. Este efecto sinérgico del estradiol fue confirmado por la comparación de los resultados de este estudio con los de otro ensayo clínico realizado con la misma metodología, pero con el progestágeno solo. Esta comparación

muestra, efectivamente, que para una dosis de 1,25 mg de acetato de nomegestrol, la adición de estradiol no tiene ninguna influencia significativa sobre las tasas plasmáticas de progesterona y gonadotropinas (LH y FSH). En cambio, la adición de estradiol rebaja en aproximadamente un 300 % la tasa plasmática del estradiol administrado 24 horas después de la toma del medicamento, parámetro que es un buen reflejo de la secreción endógena del ovario (tabla 11).

Se sabe que el acetato de nomegestrol administrado solamente a razón de 1,25 mg por día suprime la ovulación e impide la formación del cuerpo lúteo, conllevando al mismo tiempo un aumento en el estradiol plasmático, lo que demuestra un desarrollo folicular sin ovulación, como el que aparece con la micropíldora sin progestágeno.

De este modo, los estudios han mostrado que la adición de una dosis de estradiol, insuficiente para bloquear la ovulación por sí misma, refuerza los efectos antiovulatorios del progestágeno e inhibe de forma general la foliculogénesis, y mantiene tasas de estradiol netamente inferiores a 100 pg/ml, lejos de la toma del medicamento. Cuando se asocia con el estradiol, es posible observar los efectos antiovuladores con dosis de acetato de nomegestrol más bajas que las inicialmente utilizadas; esto confirma, en el nuevo estudio, los resultados con 0,625 mg de acetato de nomegestrol (NOMAC) al día, asociados a estradiol.

En este estudio, la toma de muestra de sangrados genitales permitió evaluar la influencia de la asociación estradiol / acetato de nomegestrol sobre el ciclo. En el conjunto de las mujeres tratadas mediante la combinación estroprogestagénica, se ha comprobado de esta forma que la duración del ciclo no superaba 1 mes en el 50 % de los casos, que los manchados estaban totalmente ausentes en una mujer de cada dos, y que la hemorragia por privación tras la interrupción del tratamiento tuvo una duración promedio de 5,4 días y no sobrepasó los 7 días en el 86 % de las mujeres. Estos datos no se diferencian entre los grupos. Ya que se trata del primer ciclo de tratamiento, esto se traduce en una tolerancia satisfactoria; es sabido, en efecto, que la calidad de los ciclos obtenidos con este tipo de asociación mejora después de algunos ciclos de tratamiento.

Tabla I: Concentraciones plasmáticas medias (m ± sem) de las gonadotropinas (LH y FSH) y los esteroides ováricos (estradiol y progesterona) durante un ciclo bajo tratamiento con 3 asociaciones de estradiol/acetato de nomegestrol (E2/NOMAC). Comparación con el tratamiento con acetato de nomegestrol solamente.

Parámetro hormonal	GRUPO A (n=9) 1,5 mg E2 + 0,625 mg NOMAC	GRUPO B (n=10) 1,5 mg E2 + 1,25 mg NOMAC	GRUPO C (n=10) 1,5 mg E2 + 2,5 mg NOMAC	GRUPO D (n=9) 2,5 mg NOMAC	p (ANOVA)	
					Comparación A, B, C	Comparación C y D
LH (mUI/ml)	4,1 ± 0,51	3,0 ± 0,51	2,7 ± 0,49	5,6 ± 0,62	0,135	0,002
FSH (mUI/ml)	6,2 ± 0,42	6,6 ± 0,52	5,4 ± 0,75	7,6 ± 0,28	0,318	0,019
Progesterona ng/ml	0,11 ± 0,031	0,07 ± 0,024	0,03 ± 0,009	0,07 ± 0,014	0,068	0,056
Estradiol pg/ml	62,0 ± 7,90	57,6 ± 4,53	47,2 ± 5,61	31,9 ± 3,91	0,225	0,043

Tabla II: Concentraciones medias (m ± sem) de las gonadotropinas (LH y FSH) y el estradiol en plasma con 1,25 mg de acetato de nomegestrol asociadas o no al estradiol

Parámetro hormonal	Ciclo	NOMAC 1,25 mg (n=3) ¹	NOMAC 1,25 mg + E2 1,5 mg (n=10) ²
LH (mUI/ml)	Testigo	4,5 (4,0-5,0)	7,1 ± 0,82
	Tratado	3,1 (2,6-3,7)	3,0 ± 0,51
FSH (mUI/ml)	Testigo	4,3 (4,0-4,5)	6,6 ± 0,28
	Tratado	3,3 (2,5-4,2)	6,9 ± 0,48
Estradiol pg/ml	Testigo	112,0 (64,8-203,8)	132,9 ± 10,57
	Tratado	158,8 (99,5-201,7)	47,2 ± 5,61

E2 = estradiol; NOMAC = acetato de nomegestrol
1 = m (ampliado); 2 = m ± sem

Ejemplo III: efecto de la asociación de acetato de nomegestrol / estradiol sobre el endometrio

Se llevó a cabo un estudio para probar los efectos sobre el endometrio de varias dosis de acetato de nomegestrol asociadas a una dosis de estradiol por vía oral equivalente a 1,5 mg.

5 Durante este estudio, 179 mujeres que habían tenido la menopausia al menos 3 años antes recibieron diariamente de forma continua 2 mg de valerato de estradiol combinados con cuatro dosis diferentes de acetato de nomegestrol: 5 mg (n=47), 2,5 mg (n=42), 1,25 mg (n=43) y 0,625 mg (n=47).

10 Se evaluó el impacto de estas cuatro asociaciones sobre el endometrio por medida del espesor del endometrio mediante ecografía endovaginal y realización de una biopsia de endometrio antes y después del tratamiento.

15 La *tabla IV* indica los resultados de la exploración ecográfica. Después del tratamiento, el espesor medio del endometrio sigue siendo inferior, o cercano, a 4 mm. El aumento del espesor con el tratamiento es de 0,39 mm de media para la dosis más baja de acetato de nomegestrol (0,625 mg/d). Este aumenta un poco con la dosis, pero sigue siendo inferior a 1,5 mm con 2,5 mg/d.

20 Las biopsias examinadas al finalizar el estudio (*tabla V*) no revelaron ningún aspecto proliferativo o hiperplásico de la mucosa uterina después de 6 meses de tratamiento. Es precisamente para las dosis más bajas de acetato de nomegestrol que se observado el mayor número de endometrios atrofiados.

25 Estos resultados indican que dosis bajas de acetato de nomegestrol administradas de forma continua con el estradiol pueden impregnar suficientemente el endometrio e impedir a largo plazo el crecimiento de la mucosa uterina.

Tabla III: Espesor endometrial después de 6 meses de tratamiento mediante varias asociaciones combinadas continuas basadas en estradiol (2 mg de valerato de estradiol) y acetato de nomegestrol (NOMAC) en varias dosis

Dosis de NOMAC (mg/d)	0,625 (n = 35)	1,25 (n = 33)	2,5 (n = 34)	5 (n = 41)
Espesor medio al finalizar el tratamiento (mm)	3,18 (1,65)	4,05 (3,75)	3,93 (2,10)	3,83 (2,72)
Aumento medio del espesor con el tratamiento (mm)	0,39 (1,67)	1,12 (3,67)	1,36 (1,54)	1,57 (2,39)
() = desviación estándar				

30

Tabla IV: Aspecto histológico del endometrio después de 6 meses de tratamiento mediante varias asociaciones combinadas continuas basadas en estradiol (2 mg de valerato de estradiol) y acetato de nomegestrol (NOMAC) en varias dosis

Dosis de NOMAC (mg/d)	0,625 (n = 32)	1,25 (n = 33)	2,5 (n = 34)	5 (n = 40)
Ausencia de endometrio	5 (15,6)	10 (30,3)	3 (8,8)	3 (7,5)
Endometrio atrófico	19 (59,4)	10 (30,3)	8 (23,5)	3 (7,5)
Endometrio de secreción	8 (25,0)	12 (36,4)	22 (64,7)	34 (85,0)
Pólipo	0	1 (3,0)	1 (2,9)	0
() = porcentaje Ningún endometrio resultó proliferativo o hiperplásico				

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método anticonceptivo para mujeres en edad fértil, que comprende la administración diaria de una composición que contiene una dosis de acetato de nomegestrol que varía de 0,625 mg a 1,25 mg, y de una dosis de estradiol o de un éster del mismo, expresado como estradiol, que varía de 0,5 mg a 2 mg, durante 21 a 28 días, estando la relación ponderal de la dosis de estradiol con respecto a la dosis de acetato de nomegestrol comprendida en el intervalo de 0,5 y 5, preferentemente de 1 a 3.
- 10 2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición contiene 0,625 mg de acetato de nomegestrol y 0,5 mg de estradiol.
- 15 3. Método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición contiene 0,625 mg de acetato de nomegestrol y 1 mg de estradiol.
- 20 4. Método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición contiene 0,625 mg de acetato de nomegestrol y 1,5 mg de estradiol.
- 25 5. Método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición contiene 0,625 mg de acetato de nomegestrol y 2 mg de estradiol.
- 30 6. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, donde la composición contiene igualmente un transportador o un diluyente adecuado para la administración por vía digestiva.
- 35 7. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, donde la composición está en la forma de comprimidos sin recubrir o recubiertos con película, grageas, cápsulas, cápsulas blandas, píldoras, sellos o polvos.
- 40 8. Uso de una composición que contiene una dosis de acetato de nomegestrol que varía de 0,625 mg a 1,25 mg, y una dosis de estradiol o de un éster del mismo, expresado como estradiol, que varía de 0,5 mg a 2 mg, como agente anticonceptivo, estando la relación ponderal de la dosis de estradiol con respecto a la dosis de acetato de nomegestrol comprendida en el intervalo de 0,5 a 5, preferentemente de 1 a 3.
- 45 9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde la composición contiene 0,625 mg de acetato de nomegestrol y 0,5 mg de estradiol.
- 50 10. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde la composición contiene 0,625 mg de acetato de nomegestrol y 1 mg de estradiol.
11. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde la composición contiene 0,625 mg de acetato de nomegestrol y 1,5 mg de estradiol.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde la composición contiene 0,625 mg de acetato de nomegestrol y 2 mg de estradiol.
13. Artículo de envasado que comprende de 21 a 28 comprimidos que contienen una dosis de acetato de nomegestrol que varía de 0,625 a 1,25 mg, y una dosis de estradiol o de un éster del mismo, expresado como estradiol, que varía de 0,5 mg a 2 mg, estando la relación ponderal de la dosis de estradiol con respecto a la dosis de acetato de nomegestrol comprendida en el intervalo de 0,5 a 5, preferentemente de 1 a 3.
14. Artículo de envasado de acuerdo con la reivindicación 13, que adicionalmente comprende de 0 a 7 comprimidos que contienen un placebo.