

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 914**

51 Int. Cl.:

A61K 9/36 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2005 PCT/EP2005/005762**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2005 WO05115350**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2005 E 05743447 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 1758560**

54 Título: **Preparación hormonal que contiene una combinación de etinilestradiol y acetato de clormadinona**

30 Prioridad:

28.05.2004 DE 102004026679

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

24.11.2016

73 Titular/es:

**RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest, HU**

72 Inventor/es:

**SCHRAMM, GEORG y
HENSKE, RAINER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 590 914 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

Preparación hormonal que contiene una combinación de etinilestradiol y acetato de clormadinona

- 5 La presente invención se refiere al uso de una combinación consistente en 5 a 50 µg de etinilestradiol y 1 a 5 mg de acetato de clormadinona para la preparación de un medicamento para la administración oral monofásica de unidades-día durante un tiempo de al menos 120 días y, eventualmente, para la subsiguiente administración durante 3 a 7 días de unidades-día libres de hormonas para el tratamiento de dismenorrea y/o de trastornos dependientes del ciclo de la menstruación tal como el síndrome pre-menstrual tales como dolores de cabeza/migraña y/o enfermedades influidas por el ciclo de la menstruación tales como depresión y/o para la reducción del número de sangrados tales como sangrados de privación y/o sangrados entre periodos.
- 10 A los contraceptivos hormonales se les establece cada vez con mayor frecuencia por parte de las mujeres el requisito de que no se produzcan en la medida de lo posible muchos sangrados tales como sangrados de privación o sangrados entre periodos, dado que con la supresión de sangrados se garantizan menos trastornos menstruales, una mejor higiene, una mayor calidad de vida y una menor pérdida de sangre o bien carencia de hierro.
- 15 A partir del documento DE 698 04 918 se conoce ya un contraceptivo hormonal, de baja dosificación, que comprende una administración monofásica de unidades-día con una combinación a base de estrógeno y progestina a lo largo de 60 a 110 días consecutivos, seguido de una pausa de toma durante 3 a 7 días, siendo la cantidad diaria de estrógeno o bien gestágeno equivalente a 5 a 35 µg de etinilestradiol o bien 0,025 a 10 mg de acetato de noretisterona.
- 20 Además de ello, existe otra demanda de continuar reduciendo el número de sangrados tales como sangrados de privación y/o sangrados entre periodos, con el fin de conseguir una mejora de la calidad de vida de las mujeres, así como, entre otros, tratar de manera permanente trastornos o bien enfermedades dependientes de andrógenos.
- Por lo tanto, era misión de la presente invención proporcionar un medicamento hormonal que, entre otros, posibilite una reducción esencial con respecto al estado de la técnica del número de sangrados, en particular de sangrados de privación y/o sangrados entre periodos.
- 25 Este problema se resuelve mediante la provisión del medicamento hormonal de acuerdo con la invención para la administración oral ininterrumpida a mujeres, que se caracteriza porque se compone de al menos de 120 unidades-día con contenido en hormona que contienen 5 a 50 µg de etinilestradiol y 1 a 5 mg de acetato de clormadinona, y eventualmente de 3 a 7 unidades-día libres de hormonas.
- 30 En una forma de realización de acuerdo con la invención, el medicamento hormonal puede prever unidades-día con contenido en hormonas para una administración ininterrumpida durante un tiempo de 120 días hasta varios años, preferiblemente hasta 2 años, de manera particularmente preferida hasta un año, eventualmente seguido de 7 a 3 unidades-día libres de hormonas.
- 35 Mediante la toma monofásica del medicamento hormonal a largo plazo de acuerdo con la invención se alcanza una reducción del número de sangrados, en particular de sangrados de privación y/o sangrados entre periodos esencial con respecto al estado de la técnica.
- Además de ello, la toma ininterrumpida del medicamento hormonal puede tener lugar también por motivos terapéuticos tales como, p. ej., para el tratamiento de dismenorrea y/o en el caso de trastornos dependientes del ciclo de la menstruación tal como el síndrome pre-menstrual, en particular de dolores de cabeza/migraña y/o de enfermedades influidas por el ciclo de menstruación tal como la depresión.
- 40 Además, mediante la toma del medicamento hormonal de acuerdo con la invención se puede conseguir también un alivio de síntomas típicos en la pre- y peri-menopausia. Por lo tanto, el medicamento hormonal de acuerdo con la invención es particularmente adecuado, en especial también para mujeres con una edad superior a 35 años, es decir, mujeres en la pre- y peri-menopausia.
- 45 Síntomas típicos en la pre- y peri-menopausia son, por ejemplo, un ciclo de menstruación irregular, trastornos vasomotores tales como sofocos, sudoraciones y/o insomnio. Además, también muchas mujeres en la pre- y peri-menopausia padecen los síntomas dependientes de andrógenos precedentemente indicados, en particular, en el período de edad de más de 35 años puede producirse, condicionados por oscilaciones hormonales, la formación de barba de mujer, una voz profunda, impurezas en la piel y/o alopecia.
- 50 Entre otros, también mediante la toma del medicamento hormonal de acuerdo con la invención puede alcanzarse, a lo largo de al menos 120 días, al menos un alivio de los síntomas dependientes de andrógenos en la pre- y peri-menopausia.
- Otro objeto de la presente invención es, por lo tanto, también el uso de una combinación de etinilestradiol y acetato de clormadinona para la preparación de un medicamento para la administración ininterrumpida monofásica oral a mujeres de unidades-día con contenido en hormonas durante un tiempo de al menos 120 días, preferiblemente de

120 días a varios años, de manera particularmente preferida hasta 2 años, de manera muy particularmente preferida hasta un año y eventualmente hasta 3 a 7 unidades-día consecutivas libres de hormonas para el tratamiento de dismenorrea, de trastornos dependientes del ciclo de la menstruación tal como el síndrome pre-menstrual, tales como dolores de cabeza/migraña y/o de enfermedades influidas por el ciclo de menstruación tal como la depresión, y/o para la reducción del número de sangrados tales como sangrados de privación y/o sangrados entre períodos.

El medicamento hormonal de acuerdo con la invención contiene etinilestradiol como estrógeno y acetato de clormadinona como gestágeno. Mediante la toma de esta combinación a base de etinilestradiol y acetato de clormadinona a lo largo de al menos 120 días se alcanza con el medicamento de acuerdo con la invención una reducción esencial con respecto al estado de la técnica del número de sangrados, tanto sangrados de privación como sangrados entre períodos, y un bienestar mejorado.

Además, es posible el tratamiento terapéutico de los trastornos o bien enfermedades precedentemente señalados.

Cada una de las dosis diarias hormonales del medicamento hormonal de acuerdo con la invención contiene preferiblemente 1 a 5 mg de acetato de clormadinona y 5 a 50 µg de etinilestradiol, preferiblemente 1 a 3 mg de acetato de clormadinona y 15 a 30 µg de etinilestradiol, de manera particularmente preferida 1 a 2 mg de acetato de clormadinona y 20 a 30 µg de etinilestradiol.

De acuerdo con una forma de realización conforme a la invención, el medicamento hormonal de acuerdo con la invención puede contener 15 µg, 20 µg o 30 µg de etinilestradiol y 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg o 5 mg de acetato de clormadinona.

Todas las unidades-día con contenido en hormonas del medicamento monofásico de acuerdo con la invención contienen preferiblemente en cada caso la misma cantidad de acetato de clormadinona. Esto es válido también para la cantidad de etinilestradiol.

El número de sangrados tales como sangrados de privación y/o sangrados entre períodos se reduce mediante la toma del medicamento de acuerdo con la invención durante un tiempo de al menos 120 días a varios años cuando las unidades-día contengan preferiblemente 1 a 5 mg, de manera particularmente preferida 1 a 3 mg de acetato de clormadinona y de 5 a 50 µg, de manera particularmente preferida 20 a 30 µg de etinilestradiol.

Preferiblemente, cada una de las unidades-día contiene cuantitativamente la misma combinación de hormonas.

A la fase de toma ininterrumpida durante un tiempo de al menos 120 días hasta varios años, preferiblemente hasta 2 años, de manera muy particularmente preferida hasta un año de unidades-día con contenido en hormonas se puede agregar una pausa de toma de 3 a 7 días o una toma de 7 a 3 unidades-día libres de hormonas antes de que se comience con la toma de otro medicamento hormonal de acuerdo con la invención.

El medicamento de acuerdo con la invención puede presentarse también como un kit que comprende varios blísteres de medicamento de acuerdo con la invención, en cada caso para la administración ininterrumpida de al menos 120 unidades-día con contenido en hormonas, que en cada caso contienen 5 a 50 µg de etinilestradiol y 1 a 5 mg de acetato de clormadinona, y eventualmente 7 a 3 unidades-día libres de hormonas, en donde la administración ininterrumpida del siguiente blíster de medicamento del kit se une directamente a la administración de las unidades-día libres de hormonas o bien a una pausa de toma correspondientemente larga. Preferiblemente, las unidades-día con contenido en hormonas contienen cuantitativamente la misma combinación de hormonas.

Las unidades-día del medicamento hormonal de acuerdo con la invención pueden presentarse preferiblemente en forma de comprimidos. Métodos de fabricación de unidades-día de este tipo son conocidos por el experto en la materia. Como aditivos junto a la combinación de acetato de clormadinona y etinilestradiol pueden utilizarse eventualmente coadyuvantes conocidos. Preferiblemente, los comprimidos se envasan en blísteres como unidades-día y se caracterizan para la toma diaria.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Composición

	Por comprimido
Etinilestradiol	0,020 mg
Acetato de clormadinona	2,000 mg
Povidona K30	3,000 mg

ES 2 590 914 T3

Lactosa	31,980 mg
Almidón de maíz	12,000 mg
Estearato de magnesio	0,500 mg
Dióxido de silicio muy disperso	0,500 mg

- 5 Etinilestradiol (EE) y Povidona K30 (polivinilpirrolidona) se disolvieron en 600 ml de etanol. Acetato de clormadinona (tamaño de partículas 90% < 50 µm), lactosa y almidón de maíz se mezclaron en un mezclador/granulador (Diosna P25) durante 5 min y, a continuación, se humedecieron a fondo y se mezclaron con la disolución etanólica de EE/PVP. La masa húmeda se hizo pasar a través de un tamiz de 3 mm y se secó en un armario de secado en vacío.
- 10 El granulado seco se desaglomeró a través de un tamiz de 0,6 mm, se mezcló con estearato de magnesio y dióxido de silicio muy disperso y se prensó en una prensa para comprimidos con troqueles de 5 mm para formar comprimidos con un peso de 50 mg.

Los comprimidos se revistieron con un barniz a base de metilhidroxipropilcelulosa (p. ej., Opadry YS-1-2184 del fabricante Colorcon); masa de revestimiento 2 mg por comprimido y se envasaron en un blíster como medicamento con 120 unidades-día.

15 **Ejemplo 2:**

Composición

	Por comprimido
Etinilestradiol	0,03 mg
20 <u>Acetato de clormadinona</u>	<u>2,000 mg</u>
Povidona K30	3,000 mg
Lactosa	31,970 mg
Almidón de maíz	12,000 mg
Estearato de magnesio	0,500 mg
25 Dióxido de silicio muy disperso	0,500 mg

- Etinilestradiol (EE) y Povidona K30 (PVP) se disolvieron en 600 ml de etanol. Acetato de clormadinona (tamaño de partículas 90% < 50 µm), lactosa y almidón de maíz se mezclaron en un mezclador/granulador (Diosna P25) durante 5 min y, a continuación, se humedecieron a fondo y se mezclaron con la disolución etanólica de EE/PVP. La masa húmeda se hizo pasar a través de un tamiz de 3 mm y se secó en un armario de secado en vacío. El granulado seco se desaglomeró a través de un tamiz de 0,6 mm, se mezcló con estearato de magnesio y dióxido de silicio muy disperso y se prensó en una prensa para comprimidos con troqueles de 5 mm para formar comprimidos con un peso de 50 mg.
- 30

Los comprimidos se revistieron con un barniz a base de metilhidroxipropilcelulosa con la siguiente composición (masa de revestimiento 2 mg por comprimido)

Metilhidroxipropilcelulosa 6 mPa·s,	0,1351 kg
Polietilenglicol 6000	0,0395 kg
Propilenglicol	0,0054 kg
Agua purificada	1,6200 kg

- 40 Estos comprimidos se envasaron en un blíster en cada caso para formar un medicamento con 189 dosis diarias y se reunieron en un kit con varios blísteres de medicamentos, estando prevista entre dos ciclos de administración de en cada caso 189 dosis diarias en cada caso una pausa de toma de 7 días.

Ejemplo 3:

Composición

	Por comprimido	
5	Etinilestradiol	0,015 mg
	<u>Acetato de clormadinona</u>	<u>2,000 mg</u>
	Povidona K30	4,000 mg
	Lactosa	63,485 mg
	Almidón de maíz	10,000 mg
10	Estearato de magnesio	0,500 mg

15 Etinilestradiol (EE) y Povidona K30 (PVP) se disolvieron en 950 ml de etanol. Acetato de clormadinona (tamaño de partículas 90% < 50 µm), lactosa y almidón de maíz se mezclaron en un mezclador/granulador (Diosna P25) durante 5 min y, a continuación, se humedecieron a fondo y se mezclaron con la disolución etanólica de EE/PVP. La masa húmeda se hizo pasar a través de un tamiz de 3 mm y se secó en un armario de secado en vacío. El granulado seco se desaglomeró a través de un tamiz de 0,6 mm, se mezcló con estearato de magnesio y se prensó en una prensa para comprimidos con troqueles de 6 mm para formar comprimidos con un peso de 80 mg.

Los comprimidos se revistieron con un barniz a base de metilhidroxipropilcelulosa con la siguiente composición (masa de revestimiento 2 mg por comprimido)

20	Metilhidroxipropilcelulosa 6 mPa·s,	0,1351 kg
	Polietilenglicol 6000	0,0395 kg
	Propilenglicol	0,0054 kg
	Agua purificada	1,6200 kg

25 Los comprimidos se envasaron en cada caso para formar un medicamento con 365 dosis diarias. Un kit que comprende varios blísteres de medicamentos prevé en cada caso una pausa de toma de 7 días.

Ejemplo 4:

Composición

	Por comprimido	
30	Etinilestradiol	0,030 mg
	<u>Acetato de clormadinona</u>	<u>5,000 mg</u>
	Povidona K30	4,500 mg
	Lactosa	60,470 mg
	Almidón de maíz	10,000 mg
35	Estearato de magnesio	0,500 mg

40 Etinilestradiol (EE) y Povidona K30 (PVP) se disolvieron en 950 ml de etanol. Acetato de clormadinona (tamaño de partículas 90% < 50 µm), lactosa y almidón de maíz se mezclaron en un mezclador/granulador (Diosna P25) durante 5 min y, a continuación, se humedecieron a fondo y se mezclaron con la disolución etanólica de EE/PVP. La masa húmeda se hizo pasar a través de un tamiz de 3 mm y se secó en un armario de secado en vacío. El granulado seco se desaglomeró a través de un tamiz de 0,6 mm, se mezcló con estearato de magnesio y se prensó en una prensa para comprimidos con troqueles de 6 mm para formar comprimidos con un peso de 80 mg.

ES 2 590 914 T3

Los comprimidos se revistieron con un barniz a base de metilhidroxipropilcelulosa con la siguiente composición (masa de revestimiento 1 mg por comprimido)

	Metilhidroxipropilcelulosa 6 mPa·s,	0,068 kg
5	Polietilenglicol 6000	0,020 kg
	Propilenglicol	0,002 kg

Como medicamento, los comprimidos revestidos se envasaron en un blíster como 150 dosis diarias para la administración ininterrumpida. Un kit a base de varios blísteres de medicamentos prevé entre 2 ciclos de toma en cada caso una pausa de toma de 4 días.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una combinación consistente en 5 a 50 µg de etinilestradiol y 1 a 5 mg de acetato de clormadinona para la preparación de un medicamento para la administración monofásica oral de unidades-día durante un tiempo de al menos 120 días y eventualmente para la subsiguiente administración durante 3 a 7 días de unidades-día libres de hormonas para el tratamiento de dismenorrea y/o de trastornos dependientes del ciclo de la menstruación tal como el síndrome pre-menstrual, tales como dolores de cabeza/migraña y/o de enfermedades influidas por el ciclo de menstruación tal como la depresión, y/o para la reducción del número de sangrados tales como sangrados de privación y/o sangrados entre períodos.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado por que la combinación se compone de 20 a 30 µg de etinilestradiol y 1 a 3 mg de acetato de clormadinona.
3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que todas las unidades-día con contenido en hormonas contienen cuantitativamente la misma combinación de hormonas.
- 15 4. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que las unidades-día con contenido en hormonas presentan en cada caso la misma cantidad de etinilestradiol o bien en cada caso la misma cantidad de acetato de clormadinona.
5. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que las unidades-día se presentan en forma de comprimidos.
6. Uso según la reivindicación 5, caracterizado por que los comprimidos se fabrican, junto a la combinación de acetato de clormadinona y etinilestradiol, a partir de coadyuvantes conocidos.
- 20 7. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que las unidades-día con contenido en hormonas para una administración ininterrumpida duran un tiempo de 120 días hasta varios años, preferiblemente hasta 2 años, de manera particularmente preferida hasta un año, y eventualmente unidades-día libres de hormonas duran una administración de 3 a 7 días.
8. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 7 para el tratamiento de mujeres en la pre- o peri-menopausia.