

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 999**

51 Int. Cl.:

A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 31/585 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2005 PCT/EP2005/004777**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2017 WO05105103**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2005 E 05740127 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 1747001**

54 Título: **Tratamiento de hemorragia por disrupción en regímenes anticonceptivos hormonales prolongados**

30 Prioridad:

30.04.2004 US 566443 P
28.05.2004 US 575024 P
07.06.2004 US 577199 P
27.12.2004 US 638380 P
10.03.2005 US 660068 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2019

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

SACHSE, ANDREAS y
SULAK, PATRICIA J.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 704 999 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

Tratamiento de hemorragia por disrupción en regímenes anticonceptivos hormonales prolongados

La presente invención se refiere al uso de 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona para la fabricación de un medicamento para anticoncepción oral femenina que comprende un régimen flexible y prolongado tal como se define en las reivindicaciones, así como 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona para su uso en el tratamiento de sangrado inaceptable, que es hemorragia o manchado por disrupción, durante la anticoncepción oral femenina que comprende dicho régimen flexible y prolongado. la presente divulgación se refiere a un régimen de uso prolongado para un anticonceptivo hormonal útil para tratar problemas de sangrado asociados con el uso prolongado fijo de anticonceptivos hormonales que se practica actualmente, p. ej., Seasonale®, y a un envase farmacéutico que contiene el anticonceptivo hormonal para su uso en dicho régimen prolongado.

Antecedentes

La idea de utilizar anticonceptivos orales (OC) durante 21 días, seguidos de un descanso sin píldoras de 7 días para permitir la hemorragia por disrupción se basó primariamente en el deseo de imitar el ciclo menstrual natural, dando lugar a 13 menstruaciones al año. En una encuesta telefónica holandesa (Contraception, 1999; 59:357-362) se verificó que la mayoría de las mujeres preferiría una frecuencia de hemorragias inferior a una por mes o una eliminación completa mediante el uso prolongado de anticonceptivos orales. Además, la mayoría de las mujeres (80,5 %) prefería tener periodos menos dolorosos, más breves o menos abundantes o incluso deseaban una amenorrea completa.

El primer gran estudio sobre un régimen de anticonceptivos orales prolongado fijo (90 días, 84 días de píldoras activas seguidos de 6 (píldoras placebo desprovistas de hormona) fue publicado por Loudon y sus colaboradores en 1977 (British Medical Journal, 1977; 2:487-490). En este estudio se usó un OC monofásico [50 µg de Etinil estradiol (EE)/2,5 mg de linestrenol]. Las hemorragias por disrupción disminuyeron con cada ciclo de tres meses, y no se mencionó ninguna hemorragia por disrupción al cabo de 9 meses de uso. Las hemorragias entre menstruaciones representaron el 11 % de abandono del estudio.

Diecisiete años después, Kovacs y col. (The British Journal of Family Planning, 1994; 19:274-275) publicaron un estudio prospectivo sobre el uso continuo de 30 µg de EE + 150 µg de LNG (Nordette®) durante 84 días, seguido de una semana de placebo. De las 203 mujeres que participaron en el estudio, solamente 59 (29,1 %) completaron 12 meses de tratamiento (4 x 84 + 7 días). Las causas más frecuentes de interrupción fueron hemorragias por disrupción en 73 pacientes (50,7 %) y dolor de mamas y cefaleas en 31 pacientes (21,5 %) para cada causa. La tasa de abandonos fue máxima durante el primer ciclo prolongado (13 semanas), en el que el 34,5 % (n = 70) de las mujeres reclutadas abandonaron, mientras que la tasa de abandonos desde el segundo al cuarto ciclo prolongado (26, 39 + 52 semanas) ascendió al 21,8 % (43); 12,3 % (25) y 3,0 % (6) respectivamente. Los autores afirman que aun cuando la capacidad de disminuir la incidencia de las menstruaciones fue apreciada por muchas mujeres, el hecho fue contrarrestado en cierta medida por la elevada incidencia de hemorragias por disrupción.

Hodgen reveló un régimen fijo para el uso de anticonceptivo oral que mantiene la eficacia a la vez que suministra mayor control de la hemorragia endometrial (Patente estadounidense 5.898.032). Además de la disminución de la hemorragia menstrual y de la anemia de la paciente, se enumeran como ventajas de este procedimiento mayores tasas de observancia y mayor comodidad en la vida diaria de las pacientes. De acuerdo con las reivindicaciones, se administra una combinación monofásica de un estrógeno y progestina continuamente durante 60 — 110 días consecutivos, seguidos de 3 - 10 días sin administración (duración fija, predeterminada). Las cantidades diarias reivindicadas de estrógeno y progestina son equivalentes a 5 - 35 µg de EE y a 0,025 - 10 mg de noretindrona acetato (NETA). También se describen otras progestinas, como levonorgestrel (LNG) y desogestrel.

Hesch (Patente estadounidense 6.500.814) desvela un régimen/producto de ciclo prolongado fijo con dosis bajas que, de acuerdo con el autor de la invención, asegura sorprendentemente una elevada fiabilidad anticonceptiva y previene las hemorragias entre menstruaciones. Además, se describen una reducción de los efectos secundarios relacionados con OC (p. ej., trombosis) y un efecto favorable sobre el síndrome premenstrual (PMS). Asimismo, con el producto de acuerdo con la invención, es posible la profilaxis y el tratamiento del cáncer de mama. Hesch reivindica la administración continua e ininterrumpida de un anticonceptivo hormonal combinado durante un período de más de 110 días. Se describen diversos estrógenos y progestinas naturales y sintéticos. Cuando se usa EE, la dosis reivindicada está entre 1-20 µg/día.

Kulmann (WO 02/22110) desvela otro procedimiento para la anticoncepción hormonal que reduce el número de hemorragias de privación, asegurando a la vez anticoncepción fiable. El procedimiento se caracteriza por una secuencia de ciclos prolongados sucesivos ("períodos de consumo") con duración creciente. Así, p.ej., la paciente puede comenzar con un período de consumo de 21 comprimidos activos, seguido por 7 de placebo (21/7), que va seguido de un período de consumo de n x 42/7. Con excepción del último período de consumo, la duración de todos los períodos anteriores está predeterminada (fija). De acuerdo con la invención, también es posible reducir sucesivamente la dosis hormonal (se enumeran diversas progestinas y/o estrógenos) entre los distintos períodos de toma.

Sulak y col. (Am J Obstet. Gynecol, 2002; 186:1142-1149) hicieron un estudio retrospectivo sobre la aceptación del uso de ciclos prolongados en un mayor número de pacientes con síntomas por privación hormonal. Las razones en un principio para considerar un régimen OC prolongado fueron: disminuir los síntomas de cefaleas (35 %), dismenorrea (21 %), hipermenorrea (19 %) y síntomas premenstruales (13 %). Las pacientes fueron autorizadas a alterar su régimen normal de 21 + 7 extendiéndolo un número específico de semanas, como 6, 9 o 12 o extendiéndolo hasta la aparición de hemorragias de disrupción o de pequeños manchados, interrumpir durante 3-7 días y reanudar. Si completaban las 12 semanas de píldoras activas y deseaban continuar sin un descanso sin hormonas, se las autorizó a hacerlo. No se fijó un límite para el número de días que una paciente podría extender el régimen. Todas las pacientes habían utilizado previamente píldoras y habían consumido píldoras monofásicas con 30-35 µg de etinil estradiol y uno de las siguientes progestinas: noretindrona, levonorgestrel, norgestimato o desogestrel. De las 267 pacientes que iniciaron el régimen de ciclo prolongado, 57 (21 %) optaron por dejar de usar OC por diversas razones, tales como intensificación de efectos secundarios, incluyendo náuseas, cefaleas, acné, calambres en las piernas, hipertensión arterial, infecciones por levaduras, hemorragias de disrupción PMS (24 pacientes) y deseo de embarazo (13 pacientes). De las 210 pacientes que continuaron usando OC, 38 (18 %) optaron por volver al régimen normal 21/7, siendo el motivo más frecuente la hemorragia de disrupción (11 pacientes), el manchado por disrupción (9) y las hemorragias abundantes por privación (2 pacientes). El patrón típico de uso prolongado del OC en las pacientes fue de 12 ± 12 semanas (media ± DE) de píldoras activas con una mediana de 9 semanas y un límite de hasta 104 semanas. Se reportó que el descanso sin píldoras típico fue de 6 ± 2 días con una mediana de 5 días y límites de 0-7 días.

Recientemente, Anderson y col. (Contraception, 2003; 68:89-96) han publicado los resultados de un ensayo clínico de fase III multicéntrico de un año con un régimen OC prolongado fijo con un ciclo de 91 días frente a uno con ciclo normal de 28 días (21 días píldoras activas + 7 píldoras placebo). El régimen de ciclo prolongado de acuerdo con Hodgen (Patente estadounidense 5.898.032) resultó efectivo para prevenir el embarazo y presentó un perfil de seguridad similar al del régimen de 28 días (30 µg EE/150 µg LNG cada uno). No obstante, las pacientes del régimen con ciclo prolongado notificaron un mayor número de hemorragias no previstas (hemorragias de disrupción) que ascendieron a 37,8 días, en comparación con los 18,3 días registrados con el régimen de 28 días. El total de días de hemorragia no prevista + prevista (= hemorragia menstrual) durante el año del estudio (364 días) fue de 48,2 días con el ciclo prolongado, en comparación con 50,8 días con el ciclo estándar. Se notificó que la hemorragia de disrupción con ciclo prolongado (BIB) fue disminuyendo en cada ciclo sucesivo (84 + 7 cada una), desde una mediana de 12 días durante el ciclo 1 a una mediana de 4 días durante el ciclo 4.

Las causas más frecuentes alegadas para interrumpir el estudio fueron hemorragia, aumento de peso, cambios del humor y acné (= reacciones adversas). Las interrupciones debido a hemorragias inaceptables representaron el 7,7 % de las pacientes con régimen de 91 días, en comparación con el 1,8 % en el grupo con régimen de 28 días. Las tasas totales de abandono ascendieron al 40,6 % y al 28,8 %, respectivamente.

El producto analizado en este estudio fue lanzado en los Estados Unidos en septiembre de 2003 (Seasonale®, Barr Laboratories). En el prospecto del producto se afirma que las pacientes en tratamiento con el ciclo de 91 días deben esperar inicialmente más hemorragias o manchados entre sus periodos menstruales que si estuvieran consumiendo el ciclo de tratamiento de 28 días. Por último, se señala que el consumo de Seasonale® no debe interrumpirse debido a la hemorragia.

En la revisión clínica de la NDA 21-544 (septiembre 4, 2003) de Seasonale® se notifican resultados adicionales para Seasonale® Ultra-Lo (20 µg EE/100 µg LNG diarios). Se observó que el régimen prolongado fijo (84 + 7 días) con una dosis menor de EE tiene como resultado un control aún más deficiente de la hemorragia. Siendo así, las tasas de abandono con Seasonale® Ultra-Lo debido a problemas hemorrágicos aumentaron al 13,8 %, frente al 7,7 % para Seasonale® (Tabla 23). En comparación, se notifica que la tasa de abandonos con el ciclo normal (21 + 7 días) correspondiente para el producto Levlite® en el mismo estudio, asciende tan solo a 0,9%.

Entre los eventos adversos relacionados con hemorragias notificados con mayor frecuencia, la menorragia fue el más habitual. Los valores correspondientes ascienden a: 11,6 % con Seasonale®; 14,9 % con Seasonale® Ultra-Lo y 2,6 % con Levlite® (tabla 24). Debe señalarse que el término MedDRA de menorragia que se usó en este estudio incorpora una serie de eventos adversos relacionados con hemorragias vaginales como intermitentes, inesperadas por disrupción, etc.

Se pueden extraer conclusiones similares de la comparación entre Loestrin 30 (30 µg EE /1,5 mg NETA) y Loestrin 20 (20 µg EE / 1,0 mg NETA). Loestrin 30 es un anticonceptivo oral ampliamente usado que suministra un excelente control del ciclo. Se sabe perfectamente que Loestrin 30 es adecuado para su administración en un régimen de uso prolongado. Loestrin 20 suministra un control del ciclo muy deficiente (Szarewski 1991, Szarewski & Guiltebeud 1994, 1998, 2000, 2002. Wilkinson & Szarewski 2003) y por lo tanto no se puede recomendar para el uso prolongado fijo (procedimiento de oposición contra la patente europea EP 0911 029 B1, Declaración de Anne Szarewald, par. 9-11).

Spona y col. (Patente estadounidense RE37.564 E) da a conocer un producto combinado para la anticoncepción oral que comprende 23 o 24 unidades de dosis, cada una con un estrógeno (20 µg EE) y una progestina (2,5 a 3,0 mg de drospironona o 1 a 2 mg ciproterona acetato) y 5 o 4 blancos o placebos hasta completar el ciclo de 28 días.

Dichos productos tienen como resultado una pronunciada supresión ovárica sin frecuentes maduraciones foliculares.

Hodgen (Patente estadounidense 5.552.394) describe un procedimiento de anticoncepción femenina que aborda el problema del aumento de los problemas hemorrágicos con los OC de ciclo normal (régimen de 28 días) con dosis bajas (estrógeno + progestágeno) durante los primeros meses de uso. Por tanto, han aumentado los casos de problemas de control de hemorragia para OC al reducir las dosis tal como lo refleja el aumento de las hemorragias por disrupción (pérdidas y manchados irregulares). Administrando una combinación monofásica de un estrógeno y progestina durante 23-25 días consecutivos, seguidos de un período de 2-5 días sin de píldoras, sorprendentemente, se pudo observar una reducción de la incidencia de hemorragias de disrupción después del primer ciclo de 28 días. Las cantidades diarias reivindicadas de estrógeno y progestágeno son equivalentes a aproximadamente 1-35 µg de EE y aproximadamente 0,025-10 mg de NETA, respectivamente, donde la relación de peso entre estrógeno y progestágeno es de al menos 1:45, calculada como relación EE a NETA. Cuando se usan otros estrógenos o progestinas, es necesario ajustar las cantidades utilizadas de acuerdo con sus potencias relativas. Por ejemplo, 3,5 mg de NETA equivalen aproximadamente a 1 mg de LNG o desogestrel o a 0,7 mg de gestodene.

Sillem y col. (203) (the European Journal of Contraception and Reproductive Health Care; 8:162-169) desvelan el uso de un anticonceptivo oral que contiene drospirenona y etinil estradiol en un régimen prolongado fijo, conteniendo el anticonceptivo oral al menos 30 µg de etinil estradiol. Sillem da a conocer que las dosis de menos de 30 µg de etinil estradiol pueden tener como resultado hemorragias por disrupción no deseadas.

De acuerdo con la técnica anterior en el campo de los regímenes de ciclo prolongado (véase lo anterior), se daba por sentado que se podían obtener y mantener ciclos prolongados estables (es decir, con ausencia de hemorragias entre menstruaciones) de duración fija incluso con bajas dosis anticonceptivos hormonales (estrógeno) durante el primer año de administración. Sin embargo, los datos clínicos publicados no respaldan estas reivindicaciones. Por el contrario, se observó en grandes estudios clínicos controlados que la administración de una composición de estrógeno en dosis bajas (<30 µg de EE) dentro de un régimen fijo de ciclo prolongado lleva a un gran aumento de las complicaciones hemorrágicas, y por ende a mayores tasas de abandono en la práctica clínica, en comparación con los regímenes de ciclo prolongado con dosis más altas de EE (≥ 30 µg). Cabe destacar sobre todo que las complicaciones hemorrágicas en los regímenes de ciclo prolongado fijo fueron generalmente mucho mayores que con los correspondientes regímenes de ciclo normal (21 +7 días).

En una revisión reciente de las composiciones y procedimientos disponibles para OC prolongados realizada por Henzl y Polan se llegó a la conclusión de que deben buscarse vías de administración alternativas a la vía oral o el uso de agentes hormonales diferentes de los usados en los productos existentes con el fin de mejorar algunas de las deficiencias de los esquemas actuales, en particular las hemorragias y el manchado por disrupción (Journal of Reproductive Medicine 2004; 49; 162-174).

Por lo tanto, existe una clara necesidad de un régimen OC prolongado que reduzca o elimine los problemas de las molestas hemorragias entre menstruaciones (hemorragia de disrupción y/o manchado) que se observan con los regímenes prolongados fijos. Dicho régimen debe permitir satisfacer el deseo de la mayoría de las mujeres, que preferirían una frecuencia de hemorragias inferior a la de una hemorragia mensual, o bien su completa eliminación mediante el uso prolongado de anticonceptivos orales. Existe además la necesidad de que dicho régimen prolongado sea preferentemente un régimen con dosis bajas (especialmente de estrógeno).

El aspecto de dosis bajas reviste una especial importancia en dichos regímenes de administración continua, para tratar de reducir al mínimo la exposición hormonal total (anual) para compensar la administración de hormona adicional debido al reducido número de fases in hormona en comparación con el ciclo normal (21 +7 días).

Al permitir descansos de píldoras más breves, dicho régimen prolongado deberá además minimizar las hemorragias entre menstruaciones y/o menstruales y, adicionalmente, disminuir los trastornos que aparecen durante el intervalo sin hormonas como, por ejemplo, los síntomas relacionados con el PMS (síndrome premenstrual), incluyendo cefaleas, dismenorrea y dolor pelviano, hipermenorrea y acné (es decir trastornos relacionados con la menstruación).

Asimismo, dicho régimen OC prolongado debe ofrecer flexibilidad en cuanto a su duración, para permitir a las pacientes adaptar el régimen (es decir, momento y frecuencia de la menstruación) a sus necesidades biológicas, médicas e individuales específicas.

Además, dicho régimen OC prolongado flexible debe permitir potencialmente una mayor reducción de la dosis de estrógeno y/o progestina en comparación con los productos existentes para ciclos estándar (p. ej., 21 + 7 o 24 + 4 días).

Por último, dicho régimen anticonceptivo debe ofrecer a las pacientes beneficios terapéuticos adicionales (p. ej., una influencia positiva sobre la endometriosis, PMS, PMDD, el síndrome de ovario poliquístico (PCOS)), que no se relacionan directamente con los trastornos hemorrágicos. En consecuencia, dicho régimen debe ser adecuado también para el tratamiento de la endometriosis, PMS, PMDD o síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

Descripción detallada de la invención

5 Se pudo demostrar que puede evitarse el problema de las hemorragias entre menstruaciones durante el uso prolongado fijo de anticonceptivos orales en la mujer sorprendentemente con un nuevo procedimiento anticonceptivo (combinación o régimen estrógeno/progestina) que comprende la administración a la mujer de un anticonceptivo monofásico que contiene 3 mg de drospirenona y 20 µg de etinil estradiol durante al menos un primer periodo mínimo de 24 días hasta que la mujer observe una hemorragia inaceptable tras lo cual la mujer inicia una fase sin hormonas voluntario de una duración de 4 días (= hemorragia tratada).

10 La divulgación se refiere a un procedimiento para la anticoncepción hormonal femenina que comprende la administración continua de una preparación monofásica de etinil estradiol en una cantidad de 20 µg y drospirenona en una cantidad anticonceptiva de 3 mg para la mujer durante un primer periodo mínimo de 24 horas durante tanto tiempo como desee la mujer o hasta que se observe hemorragia inaceptable, momento en el cual la mujer inicia un descanso activo de la preparación, p. ej., en adelante denominado en la presente "descanso sin píldoras", de 4 días y en el que el descanso sin píldoras va seguido por al menos un ciclo posterior de administración de al menos la duración del primer periodo mínimo. (En la descripción que sigue, el término píldora se utiliza solamente para mayor facilidad. La divulgación incluye otros modos de administración (es decir, vías de aplicación + tipo de preparaciones farmacológicas) tal como se menciona en el presente documento).

En particular, la invención se refiere al uso de 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona para la fabricación de un medicamento para la anticoncepción oral femenina que comprende un régimen prolongado flexible, comprendiendo dicho régimen:

20 (a) administración a dicha mujer dichos 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona diariamente durante un primer periodo de administración de 24 días;
(b) a continuación, administración a dicha mujer de dichos 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona diariamente durante un segundo periodo de:

25 - 96 días, en el que inmediatamente tras dichos 96 días dicha mujer inicia una fase sin hormonas de 4 días; o
- menos de 96 días si la mujer observa durante dicho segundo periodo de administración tres días consecutivos de hemorragia o manchado por disrupción, en el que inmediatamente tras dichos tres días consecutivos dicha mujer inicia una fase sin hormonas de 4 días;

(c) tras dicha fase sin hormonas, administración de dichos 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona a dicha mujer de acuerdo con (a) y (b) anteriores.

30 Asimismo, la invención se refiere a 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona para su uso en el tratamiento de hemorragia inaceptable, que es una hemorragia o manchado por disrupción, durante la anticoncepción oral femenina que comprende un régimen prolongado flexible, comprendiendo dicho régimen:

35 (a) administración a dicha mujer dichos 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona diariamente durante un primer periodo de administración de 24 días;
(b) a continuación, administración a dicha mujer de dichos 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona diariamente durante un segundo periodo de:

40 - 96 días, en el que inmediatamente tras dichos 96 días dicha mujer inicia una fase sin hormonas de 4 días; o
- menos de 96 días si la mujer observa durante dicho segundo periodo de administración tres días consecutivos de hemorragia o manchado por disrupción, en el que inmediatamente tras dichos tres días consecutivos dicha mujer inicia una fase sin hormonas de 4 días;

(c) tras dicha fase sin hormonas, administración de dichos 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona a dicha mujer de acuerdo con (a) y (b) anteriores.

45 El enfoque de la hemorragia controlada significa que el descanso sin píldoras (= fase sin hormonas o descanso activo de la preparación) se inicia en el momento de aparecer hemorragias inaceptables que se caracterizan por resultar molestas para las mujeres que se someten a un régimen de ciclo prolongado. La forma más frecuentemente observada de hemorragia inaceptable es la de manchado (que no requiere protección sanitaria) que no se resuelve espontáneamente. Alternativa/adicionalmente puede aparecer hemorragia de disrupción (que requiere protección sanitaria). En el caso de dichas hemorragias molestas, las mujeres pueden iniciar un descanso sin píldoras transcurridos 3 días consecutivos de hemorragia entre menstruaciones.

50 El descanso sin píldoras acertado de 4 días lleva a una reducción ulterior de las hemorragias entre menstruaciones y/o menstruales y de los trastornos relacionados con la menstruación como, por ejemplo, cefaleas, PMS, PMDD, dismenorrea, hipermenorrea y endometriosis.

55 Los descansos sin píldoras (es decir, no se consume píldoras ni píldoras de placebo (inactivas) son de 4 días. En una realización preferente, el descanso sin píldoras debido a hemorragia inaceptable se inicia solo se inicia después de que se haya iniciado el sangrado por disrupción.

El período mínimo de consumo activo oscila es 24 días.

Después de un descanso sin píldoras (fase sin hormonas), la paciente tiene volver a empezar utilizando las píldoras activas durante al menos el período mínimo de consumo de 24 días antes de tomarse el siguiente descanso.

5 En casos preferentes, estos ciclos subsiguientes se pueden extender durante períodos más prolongados (duración no predeterminada) que la duración del ciclo precedente, debido a la estabilización del endometrio. No obstante, en caso de hemorragia inaceptable durante el período mínimo de consumo o debido a otras consideraciones, la mujer puede optar por no extender el ciclo subsiguiente, manteniéndose en cambio con el período mínimo de consumo (es decir 24 días) durante varios ciclos consecutivos.

10 En un aspecto de la divulgación, si no aparecen problemas de hemorragias, el ciclo se puede extender tanto como lo desee la mujer, lo cual representa la duración máxima del ciclo. En casos preferentes, se adoptará un descanso sin píldoras únicamente una vez que la mujer desee inducir la menstruación, p.ej., para asegurarse de la ausencia de embarazo. Normalmente, la mujer deberá consultar con su médico/profesional sanitario en lo que se refiere a la duración adecuada del ciclo, quien le dará instrucciones en consecuencia teniendo en cuenta la situación y las necesidades individuales de la paciente y el correspondiente intervalo que se indique en la etiqueta del producto.

15 La duración máxima del ciclo prolongado se puede alcanzar usualmente a los 2 años de iniciar el régimen de hemorragia controlada. En casos preferentes, la duración máxima del ciclo se alcanza ya a los 6 a 12 meses. Debido a requisitos legales/regulatorios, la duración máxima del ciclo puede estar limitada a un máximo fijo (p. ej., 120 días), dependiendo de los datos disponibles de seguridad (preclínica y/o clínica) a largo plazo.

De acuerdo con la invención, el ciclo de consumo activo máximo es 120 días.

20 Dichos regímenes de acuerdo con la invención tendrán como resultado tasas de abandono en situaciones clínicas por problemas hemorrágicos notablemente menores en comparación, p. ej., con Seasonale®. En consecuencia, dichos regímenes llevarán también a una elevada observancia y aceptación por parte de las pacientes que apliquen este procedimiento anticonceptivo.

25 De acuerdo con la invención, el estrógeno es etinil estradiol (EE) en una cantidad diaria de 20 µg. De acuerdo con la divulgación, es posible emplear también como estrógeno estradiol y sus ésteres. Asimismo, se divulgan estrógenos sintéticos que se pueden utilizar a dosis equivalentes de 20 µg EE (es decir, equivalente con respecto a la inhibición de gonadotropinas y ovulación, así como los efectos proliferativos en el endometrio y el epitelio vaginal).

Como progestina de acuerdo con la invención se utiliza drospirenona.

30 Entre las progestinas divulgadas se incluyen drospirenona, dienogest, levonorgestrel, gestoden, desogestrel, 3-cetodesogestrel, noretindrona acetato, norgestimato, norelgestromin, trimegeston, ciproterona acetato o etonogestrel.

Entre ellos, drospirenona, que tiene un pronunciado efecto sobre los síntomas premenstruales, PMDD, dismenorrea y en el acné y dienogest, que ejerce un excelente control de ciclo y también tiene un pronunciado efecto sobre el acné, dismenorrea y endometriosis se utilizan en regímenes prolongados de acuerdo con la invención.

35 Las dosis de progestina para su administración diaria son las cantidades conocidas como eficaces para la anticoncepción. De acuerdo con la invención, la dosis de progestina para drospirenona es 3 mg. Para las progestinas mencionadas específicamente estas cantidades de dosis diaria son: drospirenona 1,0 a 4,0 mg, preferentemente 2,5 a 3,5 mg; dienogest 0,5 a 3,0 mg, preferentemente 1,0 a 2,5 mg; levonorgestrel 0,050 a 0,15 mg; gestodene 0,04 a 0,1 mg; desogestrel 0,075 a 0,15 mg; 3-cetodesogestrel (etonogestrel) 0,075 a 0,15 mg; 40 noretindrona acetato 0,5 a 1 mg; norgestimato 0,1 a 0,25 mg; norelgestromin 0,075 a 0,15 mg; trimegeston 0,1 a 0,5 mg o ciproterona acetato 1 a 2 mg.

De acuerdo con la invención, el producto para su administración se formulará y se administrará según lo convencional para la ruta de administración.

45 El producto para su utilización de acuerdo con el procedimiento de acuerdo con la invención se suministra en un envase cuya forma sustenta el enfoque de hemorragia controlada y asegura la observancia. En casos preferentes, se utilizan medios en dicha solución de envasado para recordar a la mujer el consumo de la píldora. El envase de dicho producto incluye una información especial para la paciente sobre cómo usar el producto de acuerdo con el procedimiento reivindicado.

Ventajas

50 Las ventajas del procedimiento de hemorragia controlada en comparación con productos para los regímenes de ciclo prolongado fijo y/o de ciclo normal (p.ej., 21 +7 o 24 + 4) de acuerdo con la invención incluyen:

- obtención de una frecuencia de hemorragias mejorada globalmente (= reducción del número total de días de hemorragia), incluso durante el primer año de administración, y/o

- reducción de las hemorragias entre menstruaciones (hemorragias y/o manchado de disrupción), y/o
- mayor observancia / menor tasa de abandonos, y/o
- mayor flexibilidad del régimen en relación con las necesidades de la usuaria y/o
- reducción de trastornos asociados con el ciclo y/o la menstruación, tales como PMS, PMDD, cefaleas (migraña), dismenorrea y dolor pelviano, hipermenorrea, endometriosis, PCOS y acné, y/o
- reducción de los efectos secundarios (p. ej., náuseas, cefaleas, acné, hipertensión arterial, alteraciones del humor, aumento de peso, hemorragia) y/o
- mejor calidad de vida.

Los siguientes ejemplos explicarán la invención con mayor detalle:

10 **Ejemplo 1**

Para analizar el perfil de hemorragias obtenido con el enfoque de hemorragia controlada de la presente invención, se puede usar el siguiente protocolo clínico. Se propone este protocolo para demostrar que un régimen OC de ciclo prolongado con bajas dosis de EE tiene propiedades superiores sobre las hemorragias, en comparación con las de un régimen de ciclo prolongado fijo. Por razones prácticas (es decir, la duración del estudio), la duración máxima del ciclo en el protocolo está normalizada a un valor fijo entre 112-140 días, que se establece antes de iniciar el estudio (p.ej., 120 días).

Se realizó un estudio comparativo de un año, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de grupos paralelos en mujeres jóvenes fértiles de 18-35 años con un OC que contenía 20 µg de etinil estradiol como beta ciclodextrina citrato y 3 mg de drospirenona. Se aplicaron los criterios estándar de inclusión y exclusión para estudios de OC.

20 En el presente protocolo se compara un régimen con ciclo prolongado fijo con un régimen flexible (hemorragia controlada) que prevé un descanso sin píldoras de 4 días en el caso de 3 días consecutivos de hemorragia o manchado de disrupción, después de consumir las píldoras durante un mínimo de 24 días. Después de cada descanso sin píldoras, se inicia un nuevo ciclo prolongado con una duración mínima de 24 días y una duración máxima de, p. ej., 120 días. Adicionalmente, se incluye un ciclo OC normal (24 + 4) con fines comparativos.

25 El patrón de hemorragias y los parámetros de control del ciclo se evalúan a través de un diario electrónico o en papel. Se evalúa el número de embarazos no buscados (Índice de Pearl, análisis de tabla vital).

Además se estudian los parámetros de seguridad de los OC.

El número de pacientes se determina de acuerdo con criterios biométricos, incluyendo en cada ramificación del estudio como mínimo a 150 pacientes.

30 **Ejemplo 2**

Posible etiqueta para el producto analizado de acuerdo con el Ejemplo 1:

El "Producto" debe consumirse diariamente durante un mínimo de 24 días, y puede ser consumido diariamente hasta un máximo de 120 días antes de iniciar un descanso sin píldoras de 4 días. En el caso de hemorragias inaceptables (en cualquier momento) entre el día 25 y la finalización programada del consumo de los comprimidos (día 120), se puede iniciar un descanso sin píldoras de 4 días. Después del descanso sin píldoras de 4 días, se inicia un nuevo ciclo y el producto debe tomarse nuevamente durante un mínimo de 24 días y hasta un máximo de 120 días antes del siguiente descanso sin píldoras de 4 días.

Ejemplo 3 (referencia)

40 El siguiente protocolo clínico se usa para demostrar las propiedades superiores que tiene un régimen OC de ciclo prolongado con dosis bajas de EE y LNG sobre las hemorragias, en comparación con el correspondiente OC de ciclo normal. Por razones prácticas (es decir, la duración del estudio) la duración máxima del ciclo se normaliza en el protocolo a un número fijo entre 77 y 128, que se establece antes de iniciar el estudio (p. ej., 84 días).

45 Se realiza un estudio comparativo de un año, multicéntrico, abierto, aleatorizado, con grupos paralelos en mujeres jóvenes fértiles de 18 – 40 años con un OC que contiene 20 µg de etinil estradiol y 100 µg de levonorgestrel. Se aplican los criterios estándar de inclusión y exclusión para estudios de OC.

50 En el presente protocolo se compara un régimen flexible (hemorragia controlada) de acuerdo con la invención con un régimen correspondiente de ciclo normal (21 + 7, p. ej., Alesse®). El régimen de hemorragia controlada permite un descanso sin píldoras de 3–4 días en el caso de producirse 1 a 10 días consecutivos de hemorragia o manchado por disrupción, después de consumir las píldoras activas durante un mínimo de 21 días. Después de cada descanso sin píldoras, se inicia un nuevo ciclo prolongado con una duración mínima de 21 días y una duración máxima de, p.ej., 84 días.

El patrón de hemorragias y los parámetros de control del ciclo se evalúan a través de un diario electrónico o de papel. Se evalúa el número de embarazos no buscados (Índice Pearl, análisis de tabla vital). Además se estudian los

parámetros de seguridad de los OC.

Se determina el número de pacientes de acuerdo con criterios biométricos, incluyendo en cada ramificación del estudio como mínimo a 150 pacientes.

Ejemplo comparativo

- 5 Las usuarias que usan OC son asesoradas por sus médicos ginecólogos u obstetras sobre la extensión del intervalo con píldoras activas de los OC normales con un consumo mínimo de 21 días y un descanso sin píldoras acortado (sin píldoras activas) de 3-4 días para controlar las hemorragias (es decir, cuando aparecen molestas hemorragias de disrupción o manchado) si así lo desean. Se usan píldoras monofásicas con 35 µg de EE o menos y diversas progestinas (noretindrona, levonorgestrel, desogestrel, norgestimato + drospirenona).
- 10 Aproximadamente el 95 % de las pacientes asesoradas eligen alterar su régimen de ciclo normal de 21+7 días por diversas razones, que incluyen: síntomas premenstruales (45 %), dismenorrea/dolor pelviano (40 %), hemorragias de privación abundantes (36 %), cefaleas asociadas a la menstruación (35 %), comodidad (13 %), acné asociado con la menstruación (10 %) y otras (15 %).
- 15 Aproximadamente el 70 % de las pacientes que inician un régimen OC prolongado lo continúan más de dos años. Entre ellas, aproximadamente el 50 % adoptan un patrón prolongado de 13 semanas o más de píldoras activas, de las cuales un 88 % usa un descanso sin píldoras inferior a 4 días.
- 20 Por la otra parte, el 25 % abandona el uso OC por una o más razones, que incluyen: efectos secundarios (23 %), deseo de quedar embarazadas (23 %), patologías (12 %), histerectomía (12 %) y otros (30 %). El efecto secundario más frecuente en este grupo es la hemorragia o manchado por disrupción (= 60 %, o 3,5 % del número total de pacientes que originalmente pasaron a régimen prolongado).
- Solamente el seis por ciento de las pacientes que inician un régimen OC prolongado retoman el régimen normal 21 + 7, principalmente a causa de los efectos secundarios (60 %). El efecto secundario más frecuente es la hemorragia o manchado por disrupción (35 %, o 1,2 % del número total de pacientes que toman el ciclo prolongado).
- 25 En total, solamente el 4,7 % de las pacientes que intentaron un régimen de ciclo prolongado usando el enfoque de hemorragia controlada interrumpieron por hemorragias molestas.

REIVINDICACIONES

1. Uso de 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona para la fabricación de un medicamento para anticoncepción oral femenina que comprende un régimen prolongado y flexible, comprendiendo el régimen:
- 5 (a) administración a dicha mujer dichos 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona diariamente durante un primer período de administración de 24 días;
- (b) a continuación, administración a dicha mujer dichos 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona diariamente durante un segundo período de administración de:
- 10 - 96 días, en el que inmediatamente tras dichos 96 días dicha mujer inicia una fase sin hormonas de 4 días; o
- menos de 96 días si la mujer observa durante dicho segundo período de administración tres días consecutivos de hemorragia o manchado por disrupción, en el que inmediatamente tras dichos tres días consecutivos dicha mujer inicia una fase sin hormonas de 4 días; y
- (c) tras dicha fase sin hormonas, administración de dichos 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona a dicha mujer de acuerdo con (a) y (b) anteriores.
- 15 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha mujer inicia dicha fase sin hormonas cuando se produce una hemorragia por disrupción.
3. 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona para su uso en el tratamiento de hemorragia inaceptable que es hemorragia o manchado por disrupción, durante la anticoncepción oral femenina que comprende un régimen prolongado y flexible, comprendiendo el régimen:
- 20 (a) administración a dicha mujer dichos 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona diariamente durante un primer período de administración de 24 días;
- (b) a continuación, administración a dicha mujer dichos 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona diariamente durante un segundo período de administración de:
- 25 - 96 días, en el que inmediatamente tras dichos 96 días dicha mujer inicia una fase sin hormonas de 4 días; o
- menos de 96 días si la mujer observa durante dicho segundo período de administración tres días consecutivos de hemorragia o manchado por disrupción, en el que inmediatamente tras dichos tres días consecutivos dicha mujer inicia una fase sin hormonas de 4 días; y
- (c) tras dicha fase sin hormonas, administración de dichos 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona a dicha mujer de acuerdo con (a) y (b) anteriores.
- 30 4. 20 µg de etinil estradiol y 3 mg de drospirenona para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicha mujer inicia dicha fase sin hormonas cuando se produce hemorragia por disrupción.