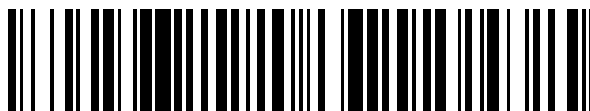


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 636**

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/EP2005/005763**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2005 WO05115351**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2005 E 05750711 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 1753408**

54 Título: **Anticonceptivo hormonal que contiene una combinación de etinilestradiol y cloromadinonacetato**

30 Prioridad:

28.05.2004 DE 102004026670

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

03.07.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KLOSE, JANINE;
BARTHOLOMÄUS, JOHANNES;
WILSMANN, KLAUS-MICHAEL y
SCHRAMM, GEORG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 718 636 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

Anticonceptivo hormonal que contiene una combinación de etinilestradiol y cloromadinonacetato

La presente invención se refiere a un anticonceptivo hormonal de 21 a 25 unidades diarias que contienen hormonas, para la administración a mujeres de una combinación de un estrógeno y un gestágeno por unidad diaria y 7 a 3 unidades diarias libres de hormonas, caracterizado porque las unidades diarias que tienen hormonas contienen una combinación de etinilestradiol en una cantidad de 10 a 20 µg y cloromadinonacetato en una cantidad de 1 a 4 mg.

Los anticonceptivos son administrados comúnmente por unidad diaria en una combinación de un estrógeno y un gestágeno, en la que la cantidad de estrógeno debiera mantenerse tan baja como sea posible.

Para todas las mujeres, en particular sin embargo para mujeres con más de 35 años y en particular para mujeres en la pre- y perimenopausia, es deseable un anticonceptivo hormonal con una cantidad tan baja como sea posible de estrógeno, puesto que desde la edad de los 35 años las mujeres tienen un elevado riesgo de sufrir complicaciones, como infarto del miocardio, ictus y trombosis venosa seguida por embolia pulmonar, por agentes de control natal que tienen estrógeno.

A partir del estado de la técnica ya se conoce el uso de una combinación de 30 µg de etinilestradiol y 2 mg de cloromadinonacetato para la anticoncepción y dado el caso para el tratamiento simultáneo de acné. Existe además la necesidad de reducir aún más la cantidad de etinilestradiol, que está combinado con cloromadinonacetato, asumiendo que a pesar de ello se sigue garantizando un efecto anticonceptivo confiable.

Además, ya se conoce el efecto anticonceptivo de preparados de combinación de 15 µg de etinilestradiol y 60 µg de gestodeno, que son administrados durante 24 días por ciclo (Sullivan et al, Fertility and Sterility 72 (1999)115-120; Gestodene Study Group 322, The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 4 (supl. 2) (1999) 9-15). El gestodeno sin embargo no garantizan las propiedades ventajosas del cloromadinonacetato.

A partir de los documentos EP 0 398 460 y EP 0 253 607 se conocen otros preparados de combinación para la anticoncepción hormonal y para el tratamiento simultáneo de molestias en la pre- y perimenopausia, que sin embargo no contienen cloromadinonacetato como gestágeno.

Por ello, fue el objetivo de la presente invención poner a disposición un anticonceptivo hormonal, que contenga cloromadinonacetato como gestágeno combinado con una pequeña cantidad, respecto al estado de la técnica, de etinilestradiol y a pesar de ello garantice un efecto anticonceptivo confiable.

Este objetivo se consigue mediante el anticonceptivo hormonal de acuerdo con la invención, que consiste en 21 a 25, preferiblemente 21 a 24, unidades diarias que tienen hormonas, que contienen etinilestradiol en cantidades de 10 a 20 µg y cloromadinonacetato en cantidades de 1 a 4 mg y consiste en 7 a 3, preferiblemente 7 a 4 unidades diarias libres de hormonas, para la administración oral a mujeres.

El uso de cloromadinonacetato garantiza una elevada seguridad anticonceptiva y se distingue por su pronunciado efecto antiandrógeno. Por ello, este uso es adecuado en particular para todas las mujeres en edad fértil, puesto que muchas mujeres sufren de síntomas dependientes de los andrógenos, como acné, hirsutismo (por ejemplo pelo facial), alopecia androgenética, seborrea. Además, en mujeres con problemas menstruales (dismenorrea), pueden remediarse con el anticonceptivo de acuerdo con la invención. El anticonceptivo de acuerdo con la invención es adecuado en particular también para la anticoncepción de mujeres mayores a 35 años, puesto que se reduce el riesgo de trombosis.

El anticonceptivo hormonal de acuerdo con la invención comprende una combinación de cloromadinonacetato en una cantidad de 1 a 4 mg, preferiblemente de 1 a 3 mg, y de etinilestradiol en una cantidad de 10 a 20 µg, de modo muy particular preferiblemente de 15 a 20 µg.

En una forma de realización preferida de modo muy particular, todas las unidades diarias de anticonceptivos que tienen hormonas de acuerdo con la invención contienen en cada caso 2 mg de cloromadinonacetato y 20 µg de etinilestradiol y son tomadas como anticonceptivo monofásico durante un ciclo femenino de 21 a 24 días consecutivos, seguido por la ingesta de unidades diarias libres de hormonas durante 7 a 4 días.

El anticonceptivo de acuerdo con la invención puede estar constituido también como anticonceptivo polifásico. Para un anticonceptivo polifásico puede diseñarse una ingesta de pastillas bifásica o una trifásica.

Las unidades diarias que tienen hormonas de un anticonceptivo polifásico de acuerdo con la invención exhiben preferiblemente una cantidad igual o menor a 20 µg de etinilestradiol (EE), preferiblemente 20 µg de etinilestradiol en todas las fases y una cantidad diferente, dependiente de la fase, de 1 a 3 mg cloromadinonacetato.

Para un anticonceptivo bifásico, el ciclo comienza preferiblemente con una ingesta diaria de una unidad diaria que contiene 1 a 2 mg de cloromadinonacetato aparte de EE, durante un periodo de tiempo 7 a 12 días y termina con una ingesta diaria de una unidad diaria de 2 a 3 mg de cloromadinonacetato durante un periodo de tiempo de 9 a 18 días, en el que la cantidad de cloromadinonacetato en la primera fase es siempre menor a la de la segunda fase, pero es constante, en el que la cantidad EE por unidad diaria en las dos fases permanece constante en 20 µg.

En un anticonceptivo trifásico, el ciclo de ingesta comienza preferiblemente con una ingesta diaria de una unidad diaria que contiene 1 a 2 mg de cloromadinonacetato aparte de EE durante un periodo de tiempo de 6 a 7 días, seguido de una ingesta diaria de una unidad diaria que contiene 2 mg de cloromadinonacetato aparte de EE durante un periodo de tiempo de 5 a 9 días y termina con una ingesta diaria de una unidad diaria que contiene 2 a 3 mg de cloromadinonacetato durante un periodo de tiempo de 5 a 14 días. También para un anticonceptivo trifásico, las unidades diarias de fase a fase contienen en cada caso diferentes cantidades de cloromadinonacetato, en el que de la primera a la tercera fase, la cantidad de cloromadinonacetato por unidad diaria aumenta, mientras la cantidad dentro de una fase permanece constante, así mismo como la cantidad de EE en todas las fases.

Tanto para un anticonceptivo de dos fases como también para un anticonceptivo de tres fases, las unidades diarias hormonales contienen preferiblemente en cada caso 20 µg de etinilestradiol.

Además, para alcanzar una máxima seguridad en el efecto anticonceptivo, es particularmente importante el cumplimiento de una ingesta consecutiva de 21 a 25 unidades diarias que tienen hormonas, por ciclo.

En un ciclo de ingesta, antes o después, preferiblemente después de una fase de ingesta de 21 a 25 unidades diarias que tienen hormonas, puede ocurrir una ingesta diaria de 7 a 3 unidades diarias libres de hormonas.

De modo particular se prefiere un anticonceptivo monofásico de acuerdo con la invención.

Las unidades diarias de anticonceptivo de acuerdo con la invención pueden estar presentes preferiblemente en la forma de comprimidos. Los métodos de fabricación para tales unidades diarias son conocidos por los expertos. Como aditivos, aparte de la combinación de cloromadinonacetato y etinilestradiol, pueden usarse sustancias auxiliares conocidas. Preferiblemente el anticonceptivo de acuerdo con la invención es empacado para un ciclo de ingesta en una ampolla, preferiblemente con marcación de la unidad diaria que va a ser tomada en cada caso, y preferiblemente es enviada al mercado como un empaque que contiene por lo menos una ampolla tal, preferiblemente por lo menos 3 ampollas para 3 ciclos de ingesta.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Composición

	Por comprimido	Por carga
Etinilestradiol	0,020 mg	0,002 kg
Cloromadinonacetato	2,000 mg	0,200 kg
Povidon K30	3,000 mg	0,300 kg
Lactosa	31,980 mg	3,198 kg
Almidón de maíz	12,000 mg	1,200 kg
Estearato de magnesio	0,500 mg	0,050 kg
Dióxido de silicio altamente disperso	0,500 mg	0,050 kg

Se disolvieron etinilestradiol (EE) y Povidone K 30 (polivinilpirrolidona) en 600 ml de etanol. Se mezclaron cloromadinonacetato (tamaño de partícula 90 % < 50 µm), lactosa y almidón de maíz en un mezclador/granulador (Diosna P25) durante 5 min y a continuación se humedeció completamente y mezcló con la solución etanólica de EE/PVP. La masa húmeda fue pasada a través de una criba de 3 mm y secada en una cámara de secado al vacío. Se desintegró el granulado seco a través de una criba de 0,6 mm, se mezcló con estearato de magnesio y dióxido de silicio altamente disperso y se comprimió en una prensa para comprimidos con sellos de 5 mm hasta dar comprimidos con un peso de 50 mg.

Los comprimidos fueron recubiertos con una laca a base de metilhidroxipropilcelulosa (por ejemplo Opadry YS-1-2184); masa del recubrimiento 2 mg por comprimido.

De estos comprimidos se empaquetaron 24 piezas como unidades diarias que contienen hormonas y comprimidos compuestos de modo correspondiente, pero libres de hormonas como unidades diarias libres de hormonas en una ampolla hasta dar un anticonceptivo de acuerdo con la invención.

Ejemplo 2:

5

Composición

	Por comprimido	Por carga
Etinilestradiol	0,015 mg	0,0015 kg
Cloromadinonacetato	2,000 mg	0,2000 kg
Povidon K30	3,000 mg	0,3000 kg
Lactosa	32,985 mg	3,2985 kg
Almidón de maíz	12,000 mg	1,2000 kg
Estearato de magnesio	0,500 mg	0,0500 kg
Dióxido de silicio altamente disperso	0,500 mg	0,0500 kg

10

Se disolvieron etinilestradiol (EE) y Povidone K 30 (PVP) en 600 ml de etanol. Se mezclaron cloromadinonacetato (tamaño de partícula 90 % < 50 µm), lactosa y almidón de maíz en un mezclador/granulador (Diosna P25) durante 5 min y a continuación se humedeció completamente y mezcló con la solución etanólica de EE/PVP. La masa húmeda fue pasada a través de una criba de 3 mm y secada en una cámara de secado al vacío. Se desintegró el granulado seco a través de una criba de 0,6 mm, se mezcló con estearato de magnesio y dióxido de silicio altamente disperso y se comprimió en una prensa para comprimidos con sellos de 5 mm hasta dar comprimidos con un peso de 50 mg.

Los comprimidos fueron recubiertos con una laca a base de metilhidroxipropilcelulosa con la siguiente composición (masa del recubrimiento 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

15

Como se indica en el Ejemplo 1, se empaquetaron 24 comprimidos como unidades diarias que tienen hormonas y 4 comprimidos libres de hormonas compuestos de manera correspondiente, en una ampolla hasta dar un anticonceptivo de acuerdo con la invención.

Ejemplo 3:

Composición

	Por comprimido	Por carga
Etinilestradiol	0,015 mg	0,0015 kg
Cloromadinonacetato	3,000 mg	0,3000 kg
Povidon K30	4,000 mg	0,4000 kg
Lactosa	63,485mg	6,3485 kg
Almidón de maíz	10,000 mg	1,0000 kg
Estearato de magnesio	0,500 mg	0,0500 kg

20

Se disolvieron etinilestradiol (EE) y Povidone K 30 (PVP) en 950 ml de etanol. Se mezclaron cloromadinonacetato (tamaño de partícula 90 % < 50 µm), lactosa y almidón de maíz en un mezclador/granulador (Diosna P25) durante 5 min y a continuación se humedeció completamente y mezcló con la solución etanólica de EE/PVP. La masa

húmeda fue pasada a través de una criba de 3 mm y secada en una cámara de secado al vacío. Se desintegró el granulado seco a través de una criba de 0,6 mm, se mezcló con estearato de magnesio y se comprimió en una prensa para comprimidos con sellos de 6 mm hasta dar comprimidos con un peso de 80 mg.

- 5 Los comprimidos fueron recubiertos con una laca a base de metilhidroxipropilcelulosa con la siguiente composición (masa del recubrimiento 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

Como se indica en el Ejemplo 1, se empacaron 24 comprimidos como unidades diarias que tienen hormonas y 4 comprimidos libres de hormonas compuestos de manera correspondiente, en una ampolla hasta dar un anticonceptivo de acuerdo con la invención.

10 Ejemplo 4:

Anticonceptivo de dos fases

a)

Composición de la 1a fase:

	Por comprimido
Etinilestradiol	0,020 mg
Cloromadinonacetato	2,000 mg
Povidon K30	3,000 mg
Lactosa	31,980 mg
Almidón de maíz	12,000 mg
Estearato de magnesio	0,500 mg
Dióxido de silicio altamente disperso	0,500 mg

- 15 Se disolvieron etinilestradiol (EE) y Povidon K 30 (PVP) en 600 ml de etanol. Se mezclaron cloromadinonacetato (tamaño de partícula 90 % < 50 µm), lactosa y almidón de maíz en un mezclador/granulador (Diosna P25) durante 5 min y a continuación se humedeció completamente y mezcló con la solución etanólica de EE/PVP. La masa húmeda fue pasada a través de una criba de 3 mm y secada en una cámara de secado al vacío. Se desintegró el granulado seco a través de una criba de 0,6 mm, se mezcló con estearato de magnesio y dióxido de silicio altamente disperso y se comprimió en una prensa para comprimidos con sellos de 5 mm hasta dar comprimidos con un peso de 50 mg.

20

b)

Composición de la 2ª fase:

	Por comprimido
Etinilestradiol	0,020 mg
Cloromadinonacetato	3,000 mg
Povidon K30	3,000 mg
Lactosa	30,980 mg
Almidón de maíz	12,000 mg
Estearato de magnesio	0,500 mg

Dióxido de silicio altamente disperso 0,500 mg

Se fabricaron los comprimidos de 50 mg como se indica bajo a).

Los comprimidos fabricados de acuerdo con a) o b) fueron recubiertos con una laca a base de metilhidroxipropilcelulosa (por ejemplo Opadry YS-1-2184 del fabricante Colorcon); masa de recubrimiento 2 mg.

- 5 Para un anticonceptivo de acuerdo con la invención se empacaron 12 comprimidos fabricados de acuerdo con a) para la ingestión al comienzo del ciclo de ingestión, otros 12 comprimidos fabricados de acuerdo con b) y 4 comprimidos libres de hormonas, además compuestos de manera correspondiente en una ampolla marcada para la ingestión.

REIVINDICACIONES

1. Anticonceptivo hormonal de 21 a 25 unidades diarias que contienen hormonas, para la administración a mujeres de una combinación de un estrógeno y un gestágeno por unidad diaria y 7 a 3 unidades diarias libres de hormonas, , **caracterizado porque** las unidades diarias que contienen hormonas contienen una combinación de etinilestradiol en una cantidad de 10 a 20 µg y cloromadinonacetato en una cantidad de 1 a 4 mg.
2. Anticonceptivo hormonal de acuerdo con la reivindicación 1, para la administración a mujeres mayores de 35 años.
3. Anticonceptivo hormonal de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** las unidades diarias que tienen hormonas y las que están libres de hormonas, exhiben la forma de comprimidos.
4. Anticonceptivo hormonal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** las unidades diarias que contienen hormonas contienen como combinación de 10 a 20 µg de etinilestradiol y de 1 a 3 mg de cloromadinonacetato, en donde cada una de las unidades diarias que contienen hormonas contiene en cada caso la misma cantidad de etinilestradiol o de cloromadinonacetato.
5. Anticonceptivo hormonal de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** las unidades diarias que contienen hormonas, contienen como combinación en cada caso 20 µg de etinilestradiol y en cada caso 2 mg de cloromadinonacetato.
6. Anticonceptivo hormonal de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** las unidades diarias que contienen hormonas, contienen como combinación en cada caso 20 µg de etinilestradiol y en cada caso 3 mg de cloromadinonacetato.
7. Anticonceptivo hormonal de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** las unidades diarias que contienen hormonas contienen como combinación en cada caso 15 µg de etinilestradiol y en cada caso 2 mg de cloromadinonacetato.
8. Anticonceptivo hormonal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, de 21 a 25 unidades diarias que contienen hormonas, para la administración consecutiva y de 7 a 3 unidades diarias libres de hormonas para la administración subsiguiente consecutiva.
9. Anticonceptivo hormonal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, de 21 a 24 unidades diarias que contienen hormonas, para la administración consecutiva y de 7 a 4 unidades diarias libres de hormonas, para la administración subsiguiente consecutiva.