



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 267 531**

51 Int. Cl.:  
**A61K 38/24** (2006.01)  
**A61P 15/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00927534 .8**

86 Fecha de presentación : **05.05.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1176976**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **06.02.2002**

54 Título: **Uso de LH administrado en la fase folicular media o tardía para el tratamiento de mujeres anovulatorias.**

30 Prioridad: **07.05.1999 EP 99303574**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2007**

73 Titular/es:  
**Applied Research Systems ARS Holding N.V.**  
**Pietermaai 15**  
**Curaçao, AN**

72 Inventor/es: **Franks, Stephen y**  
**Hillier, Stephen**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 267 531 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).



desarrollo folicular. Este es el concepto de “techo de LH” (Hillier, Hum. Reprod, **9**: 181-191 (1994)). Se cree que en un determinado punto de tiempo los folículos que están actualmente en la fase de crecimiento tienen diferentes niveles de techo. Se sugiere que mientras más maduros están los folículos más resistentes son a la acción atrética de LH que los folículos menos maduros.

5

Se han reportado dos casos de anovulación de grupo I de la OMS, tratada ya sea por FSH sola o hMG usando un protocolo de aumento. (Glasier *et al*, Journal of Endocrinology, 119 A-159 (1988)). El ciclo de “FSH solo” tenía un número mucho más grande de folículos maduros que el ciclo de hMG, soportando posiblemente un rol de LH en la atresia de folículos secundarios. Después fueron publicados dos estudios comparativos. En un primer estudio cruzado en 10 mujeres hipogonadotróficas hipogonadales se registro una diferencia impactante en términos de niveles E2 preovulatorios pero no se reportó conteo folicular (Couzinet *et al*, J. Clin. Endocrinol. Metab. **66**: 552-556 (1988)). Un segundo estudio cruzado en 9 mujeres hipogonadotróficas hipogonadales reportó un número promedio de folículos que tienen un diámetro promedio de más de 16 mm en el día de la administración de hCG de 2.0 (0.7 en ciclos tratados con hMG y de 1.2 en ciclos tratados con FSH (Shoham *et al*, Fertil. Steril., **55**: 1051-1056 (1991)). No hay información disponible sobre el número de folículos más pequeños.

15

Más recientemente se han publicado los resultados de administrar 150 IU de hFSH (FSH humana) y 75 IU de r-hLH (LH humana recombinante) a un solo paciente con concentraciones de FSH de suero, LH y oestradiol inmensurablemente bajas (Hall *et al*, The Lancet, **344** (8918): 334-335 (1994)). La administración de r-hLH y hFSH causó que los niveles E2 aumentaran y se disminuyera el número total de folículos con diámetro de 10 mm o más, en comparación con la administración de hFSH sola. Sin embargo, el número de folículos grandes permaneció suficientemente alto como para sugerir una tasa de embarazo inaceptablemente alta.

20

Un estudio más comparó el efecto de administrar r-hLH (a una dosis de ya sea 300 IU/día o 750 IU/día) y r-hFSH a mujeres ovulatorias normales después de tratamiento con FSH para estimular desarrollo folicular múltiple previo a la implantación intrauterina (Sullivan *et al*, Journal of clinical Endocrinology and Metabolism (Revista de Endocrinología Clínica y Metabolismo), **84**, 228-232, 1999)). Los resultados indican que los niveles E2 de suero aumentaron en aquellas mujeres que recibieron LH aunque no se hicieron mediciones del número y tamaño de folículos y ocurrió embarazo múltiple en el grupo que recibió 750 IU/día de LH.

25

De acuerdo con la presente invención se proporciona el uso de LH y/o un análogo biológicamente activo de la misma en la producción de un medicamento para inducir pluri- o uni foliculogenesis en mujeres anovulatorias en una dosis diaria en el rango desde 100 hasta 1500 IU, en el cual el medicamento se debe administrar iniciando de una fase folicular media a una tardía.

30

Tal como se usa aquí una “Proporción IU” es la proporción del número de IU de un componente con el número de IU de otro componente. Es digno de mención que las gonadotropinas pueden expresarse ahora en (masa/ $\mu$ g) en lugar de IU biológicas. En este caso, un factor de conversión tiene que ser usado para traducir el nuevo valor a IU. Por conveniencia, de aquí en adelante las referencias a LH, FSH y hCG están destinadas a incluir análogos biológicamente activas de las mismas.

35

Los inventores han encontrado que la administración de LH en un dosis de 100 hasta 1500 IU/día durante la fase folicular media o tardía puede promover un desarrollo paucifolicular; es decir, puede reducir el número de folículos preovulatorios por ciclo de tratamiento en pacientes sometidos a inducción folicular, comparado con ciclos donde LH no se administra en una dosis de 100 hasta 1500 IU/día. La LH administrada de acuerdo con la invención puede inducir unifoliculogenesis; es decir, el desarrollo de un folículo preovulatorio sencillo. Se ha encontrado que las dosis en el rango desde 200 hasta 800 IU/día, y más preferiblemente 225 a 450 IU/día, son particularmente efectivas. La reducción en desarrollo multifolicular puede reducir el número de ciclos cancelados debido a un desarrollo folicular excesivo; es decir, puede rescatar aquellos ciclos cuando hay un excesivo número de folículos, haciendo más eficiente el proceso de inducción de ovulación. Adicionalmente, puede reducirse la incidencia de embarazo múltiple y de OHSS.

45

La dosis diaria requerida se puede administrar como una dosis individual cada día. De esa manera el medicamento se puede empaquetar para proporcionar solo la dosis diaria de LH, por ejemplo en un contenedor de dosis unitaria tal como un vial. Sin embargo es posible que LH se pueda administrar en dos o más ocasiones durante el día, siempre y cuando por supuesto que la LH total administrada durante el día iguale a la dosis diaria y el medicamento se empaque de manera concordante; es decir, en un contenedor multi-dosis. También es posible que LH se pueda administrar en días alternos o incluso a intervalos más largos. Tales decisiones serán adoptadas por el médico que prescriba el medicamento y dependerá de parámetros tales como el índice de masa corporal del paciente (IMC), historia médica, etapa de desarrollo folicular al recibir LH, metabolismo, respuesta al tratamiento, la vida media del medicamento, etc.

50

La foliculogenesis será inducida generalmente en mujeres anovulatorias mediante administración de FSH usando el protocolo convencional o el protocolo de dosis baja crónica descrito arriba o un protocolo alternativo. LH se debe administrar en una etapa apropiada de desarrollo folicular; es decir, la fase folicular media o tardía. Esta etapa puede decidirse por el médico que prescribe el medicamento y puede depender del régimen por el cual se induce ovulación. Mediante ejemplos se puede juzgar si se ha alcanzado la etapa apropiada de desarrollo folicular cuando por lo menos un folículo individual alcanza un diámetro promedio de 8 m, o cuando por lo menos un folículo tiene un diámetro

55

## ES 2 267 531 T3

promedio en el rango 10-15 mm (preferiblemente 11-14), o cuando hay más de 3 folículos con un diámetro promedio en el rango de 8 hasta 13 mm y folículos no mayores.

5 La administración de LH cesará generalmente cuando se induce ovulación por administración de la dosis alta de hCG. De nuevo, el horario de administración de hCG para inducir ovulación se puede decidir por el médico. Por ejemplo, puede ser cuando haya por lo menos un folículo que tenga un diámetro de 18 mm o más y no más de 3, preferiblemente 2, folículos que tengan un diámetro de 11 mm o más.

10 LH se debe administrar sólo cuando la etapa requerida de desarrollo folicular se haya alcanzado. En este caso, la administración de FSH puede discontinuarse del todo o puede continuarse pero a una dosis más baja que previamente, siendo la dosis más baja que aquella de LH.

15 De esa manera, FSH y/o un análogo biológicamente activo de la misma se puede usar en combinación con LH en la producción del medicamento. En esta realización, la proporción de IU de LH con FSH está preferiblemente en el rango desde 1,5:1 hasta 20:1. Más preferiblemente, la proporción está en el rango desde 1,5:1 hasta 10:1.

20 Cuando el medicamento es para administración después de que la etapa apropiada de desarrollo folicular se ha alcanzado, la proporción de IU de LH:FSH puede ser de alrededor de 10:1. Una dosis diaria particularmente preferida para un medicamento así es de 375 IU de r-hLH y 37,5 IU de r-hFSH.

Se suministra el uso de LH y FSH y/o análogos biológicamente activos de las mismas en la producción de un medicamento para inducir pauci- o uni-foliculogenesis en mujeres en una proporción de IU de LH a FSH en el rango desde 1,5:1 hasta 20:1.

25 La invención se puede modificar reemplazando LH por una dosis equivalente de hCG y/o un análogo activo biológicamente de las mismas.

30 Tal como se usa aquí una "dosis equivalente" de gonadotrofina corionica humana (hCG, por sus siglas en inglés) se calcula con base en que 1 IU de hCG es equivalente a 5-7 IU de LH en el ensayo de Van Hell de la farmacopea (Van Hell, H, *et al*, Efectos de preparaciones de gonadotrofina menopáusica humana en diferentes métodos de bioensayo, *Acta Endocrin.*, **47**: 409-418, 1964). Por conveniencia las referencias de aquí a la hormona luteinizante (LH) se destinan a incluir hCG, con dosis de LH que se destinan para incluir la dosis equivalente de hCG.

35 LH, FSH y hCG se pueden obtener de fuentes naturales, por ejemplo aisladas de orina, pituitaria o placenta o se pueden obtener usando tecnología de ADN recombinante (ver WO85/01959 y Loumaye *et al*, *Human Reprod.*, **11**: 95-107, 1996). Los análogos activos biológicamente de las mismas incluyen análogos peptídicos, análogos no peptídicos y quimeras. Se prefiere si se usan LH y FSH humanas en la presente invención.

40 Se pueden formular compuestos útiles en la invención para administración por cualquier ruta conveniente, a menudo en asociación con un vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable. Se prefiere que los compuestos se formulen para administración parenteral.

45 Se prefiere que la LH y FSH (cuando está presente) se administren subcutáneamente, preferiblemente hacia el interior de la pared abdominal.

50 Las formulaciones para administración parenteral serán usualmente estériles. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles de inyección que pueden contener anti-oxidantes, búferes, bacteriostatos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del recipiente previsto; las suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes también están dentro del alcance de la invención. Las formulaciones se pueden presentar en contenedores de dosis unitaria o dosis múltiples, por ejemplo ampollitas selladas y viales y pueden ser almacenadas en una condición congelada en seco (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones. Inmediatamente antes de usar. Se pueden preparar soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles. Las formulaciones se pueden administrar a través de una jeringa pre-llenada, un auto-inyector o un auto-inyector de múltiples dosis.

65 Las formulaciones orales y otras enterales no necesitan ser estériles y se pueden presentar en forma de dosis única o múltiple. Las formulaciones orales pueden ser en forma de sólidos, tales como polvos, gránulos, tabletas, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o suave) o pastillas o líquidos, tales como jarabe o elixires. Rellenos y/o vehículos pueden estar presentes según sea apropiado y aquellos con habilidad en el arte de la formulación farmacéutica podrán suministrar tales excipientes adicionales o alternativos según puedan ser necesarios o deseables; los agentes saborizantes son un ejemplo. Cualquier formulación prevista para administración oral puede formularse para resistencia entérica para ayudar la entrega al intestino delgado evitando o mitigando cualquier digestión del o de los compuestos que pueda ocurrir en el estómago o en la parte proximal del intestino delgado. Las tabletas o cápsulas pueden ser recubiertas entéricas, por ejemplo mediante procedimientos convencionales. Las formulaciones pueden ser vueltas efectivamente resistentes entéricas incluyendo o siendo coadministradas con un agente adecuado tal como los triglicéridos de cadena media.

## ES 2 267 531 T3

Composiciones enterales diferentes de las composiciones orales incluyen composiciones rectales que pueden estar en forma de un supositorio. Los supositorios incluirán generalmente una base de supositorio tal como la manteca de cacao. De nuevo, las formulaciones particulares que contienen el o los ingredientes activos pueden prepararse rutinariamente por aquellos con destreza en la técnica de la formulación farmacéutica.

5

Ahora la invención se describirá más en los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplo 1

10 El efecto de LH cuando se administra después de la estimulación con FSH se examinó en el grupo II de OMS de mujeres anovulatorias durante un estudio clínico llevado a cabo de acuerdo con las guías de la Conferencia Internacional sobre Armonización - Buenas Prácticas Clínicas (ICH GCP, por sus siglas en inglés). Las pacientes tenían las siguientes características: premenopáusicas; en edades entre 18 y 39; infértiles debido a disfunción ovulatoria; habían tenido menstruaciones espontáneas, menstruaciones inducidas por terapia de citrato de clomifeno o sangrado positivo de abstinencia o privación inducido por progestina dentro del año previo; un índice de masa corporal de 35 o menos (calculado como el peso corporal en kg dividido por (altura x peso) en m<sup>2</sup>); eutiroides; ninguna condición médica que pueda interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de LH; ninguna enfermedad clínicamente sistémica; ninguna alergia conocida a las preparaciones de gonadotropina; ningún quiste ovárico persistente de 11 mm o mayor o endometrioma ovárico (tal como se determina mediante ultrasonido); ningún tumor dependiente de hormona, actual o previo; ninguna enfermedad clínicamente relevante del tracto reproductivo; y ningún abuso de sustancia activa.

15 Los pacientes se sometieron a inducción rutinaria de ovulación con FSH hasta que hubo 4 o más folículos en el rango de 8 - 13 mm en diámetro, ningún folículo mayor y un endometrio de 8 mm o de mayor grosor. Luego los pacientes se aleatorizaron en tres grupos ciegos, uno recibió un placebo, otro recibió 225 IU/día de r-hLH y otro recibió 150 IU/día de r-hLH.

20 La tabla 1 resume los grupos respectivos de pacientes:

30

TABLA 1

Media SD	Placebo	r-hLH 225 IU/día	r-hLH 450 IU/día
No de pacientes	5	4	8
Edad (años) (min-max)	29.2 5.7 (23-35)	26.8 6.2 (20-35)	30.9 3.9 (25-38)
Peso (kg) (min-max)	62.8 15.9 (47-86)	60.0 1.6 (58-62)	66.8 15.4 (48-97)
40 IMC (min-max)	24.6 4.7 (20-31)	22.8 1.9 (21-25)	24.7 4.9 (18-34)

35 Se usó r-hLH (LHadi<sup>®</sup>, Serono) en viales que contenían 75 IU de r-hLH y 47.75 mg de sacarosa, búfer de fosfato y Tween 20 en una forma liofilizada. LHadi se produce en células de Ovario de Hamster Chino (CHO, por sus siglas en inglés) procesadas mediante ingeniería genética, en las cuales los genes codificantes las cadenas alfa y beta de LH humana se han introducido a través de tecnología recombinante. La actividad específica de LHadi es aproximadamente 15000 IU LH/mg.

45 Para una dosis de 225 IU se usaron 3 viales. Un vial se reconstituyó en 1 ml de agua y se agitó suavemente teniendo cuidado de evitar contacto con el tapón de goma. La totalidad de la solución resultante se aspiró y se usó para reconstitución del segundo vial. Después de agitación suave, la totalidad de la solución resultante se aspiró y se inyectó inmediatamente subcutáneamente en la pared abdominal anterior usando una aguja nueva. Para una dosis de 450 IU, se hicieron dos inyecciones de 225 IU.

55

El placebo estaba en los viales encajando con los viales de r-hLH pero conteniendo solo sacarosa, búfer de fosfato y Tween 20.

60 El tratamiento de r-hLH/placebo se continuó por 7 días a menos que por lo menos un folículo alcanzara un diámetro promedio de por lo menos 18 mm y hubiera 3 folículos o menos que tuvieran un diámetro de 11 mm o mayor. En este caso, una dosis individual de 5 000 IU de u-hCG (Profasi<sup>®</sup>, Serono) fue suministrada subcutáneamente.

65 Antes de y durante el tratamiento de r-hLH/placebo, se usó ultrasonido (US) a intervalos de 1 -2 días para medir el diámetro promedio de los folículos (determinado como el promedio de los dos diámetros perpendiculares más largos) y el grosor endometrial (evaluado como la distancia desde la entrecara hiperecogénica del endometrio y el miometrio a la entrecara opuesta que incluye el eco de línea media más fuerte (entrecara endometrial)). Se registraron todos los folículos con un diámetro promedio de 11 mm o mayor.

## ES 2 267 531 T3

Antes de y cada vez que se llevaba a cabo un ultrasonido durante el tratamiento de r-hLh/ placebo, se tomaba una muestra de sangre y el suero resultante se analizaba para E2, (oestradiol), P4 (progesterona), LH, FSH y androstenediona.

5 E2 y P4 se analizaron usando DPC "Coat-a-count", separación de tubo recubierto de fase sólida RIA, LH (suero y urinario) y FSH se analizaron usando MAIACLONE IRMA, y la androstenediona se analizó usando un método de Diagnostic System Laboratories, RIA.

10 Los resultados se resumen en la tablas 2-4 y en la figura I de los dibujos acompañantes, la cual es un gráfico que muestra el tamaño y número de folículos en el día de la administración de hCG (o el último día de tratamiento que no se administró hCG) para cada uno de las pacientes.

15 Se puede ver que la administración de LH a 225 o 450/día siguiente al tratamiento de FSH dio lugar a una regresión folicular más marcada que en la administración de placebo, como se sugiere por pacientes con regresión folicular completa, un número más pequeño de folículos en el día de administración de hCG y una reducción en el tamaño medio de folículo de 15 mm en el grupo placebo a 14 mm en el grupo de 225 IU r-hLH y 13 mm en el grupo de 450 IU r-hLH.

20 La eficacia de r-hLH en promover mono-ovulación se ilustra por la aparición de un folículo dominante (como se evidencia por el tamaño medio), la ausencia de luteinización de fase folicular y un nivel P4 comparativamente más bajo en la fase luteal media.

### Ejemplo 2

25 El efecto de LH y FSH administrados durante la fase folicular tardía se examinó sobre el grupo I de OMS de mujeres anovulatorias durante un ensayo clínico conducido de acuerdo con las guías de ICH GCP. Las pacientes tenían las siguientes características: -premenopáusicas; edades entre 18 y 39; una historia clínica de hipogonadismo hipogonadotrófico; haber parado tratamiento (si alguno) con GnRH pulsátil, terapia de tratamiento de progesterona estrógeno o gonadotrofinas por lo menos un mes antes del procedimiento de tamizaje; haber tenido una prueba negativa de provocación de progesterona durante el período de tamizaje; haber tenido los siguientes valores hormonales en una muestra de sangre en ayunas (entre las 7 y 9.30 A.M) tomada dentro de los 6 meses antes del período de tratamiento:

35	FSH:	< 5 mIU/ml
	LH:	< 1.2 mIU/cnl
	Hormona Estimulante de tiroides (TSH):	< 6.5 PIU/ml
40	Libre de T4:	> 11 and < 24 pmol/l
	Testosterona:	< 3.5 nmol/l
	Prolactina (PRL):	< 520 mIU/l;

45 ningún hallazgo anormal clínicamente significativo dentro de los 6 meses antes del inicio del estudio, en hematología pre-tratamiento, en química clínica y parámetros de análisis de orina o resultados de ningún significado patológico por fuera de los límites normales; tienen en archivo si se ha indicado clínicamente un escaneo CT o de RMI de la región pituitaria hipotalámica para documentar el estado tumoral putativo actual de la región; un índice de masa corporal de entre 18,4 (percentil 10 para 18 años) y 31,4 (percentil 90 para 38 años); ninguna condición médica que pueda interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de LH o FSH; ninguna enfermedad clínicamente sistémica; ninguna alergia conocida a las preparaciones de gonadotrofina; ningún quiste ovárico persistente de 11 mm o mayor o endometrioma ovárico (tal como se determina mediante ultrasonido); ningún tumor dependiente de hormona previo o actual; ninguna enfermedad del tracto reproductivo clínicamente relevante; ningún abuso de sustancia activa. El estudio se dividió en una fase abierta de un máximo de 28 días y una fase ciega de un máximo de 7 días.

50 En la fase abierta todas las pacientes recibieron 225 IU/día de r-hLH y 112,5 IU/día de r-hFSH. Si no había aumento en los niveles de E2 o señal de crecimiento folicular después de 7 días, se aumentaba la dosis de r-hFSH hasta 150 IU/día. Después de 7 días, la dosis de r-hFSH se aumentaba hasta 187,5 IU/día si no había aumento en los niveles de E2 o señal de crecimiento folicular y después de otros 7 días, la dosis de r-hFSH se aumentaba hasta 262,5 IU/día si no había aumento en los niveles de E2 o señal de crecimiento folicular. La dosis de r-hLH se mantuvo constante a lo largo de toda la fase abierta.

65 Cuando una paciente tuvo por lo menos un folículo con un diámetro promedio en el rango de 10-13 mm, ella entró a la fase ciega. En esta fase, las pacientes se aleatorizaron en tres grupos ciegos, uno para recibir un placebo de LH y continuar la dosis de r-hFSH recibida el último día de la fase abierta, uno para recibir 225 IU/día de r-hLH y continuar la dosis de r-hFSH recibida el último día de la fase abierta; y uno para recibir 225 IU/día de r-hLH y un placebo de FSH.

## ES 2 267 531 T3

La tabla 5 de abajo resume los grupos respectivos de pacientes.

TABLA 5

5

DE promedio	FSH/Placebo	r-hLH/placebo	FSH/r-hLH
No de pacientes	6	6	8
Edad (años) (min-max)	31.9 6.2 (21-39)	31.0 3.0 (27-34)	30.8 4.6 (25-37)
Peso (kg) (min-max)	70.310.0(60-88)	51.7 4.4 (46-59)	66.9 15.9 (50-89)
IMC (min-max)	25.2 2.3 (21-28)	19.8 1.1 (19-21)	24.6 4.3 (20-30)

10

15

20 Se usó r-hFSH (Gonal-F<sup>®</sup>, Serono) en ampollas que contenían 75 IU de r-hFSH y 30 mg de sacarosa y búfer de fosfato en una forma liofilizada, 3 de las cuales se disolvieron en 1 ml de agua para inyección. La ampollas que encajaban contenían solo sacarosa y búfer de fosfato fueron suministradas para el placebo de FSH.

25 Se suministró y administró r-hLH (LHadi<sup>®</sup>, Serono) tal como en el ejemplo 1. El placebo LH estaba en viales que encajaban con los viales de r-hLH pero que contenían solo sacarosa, búfer de fosfato y Tween 20.

25

Todas las inyecciones se hicieron subcutáneamente en el interior de la pared abdominal.

30 La fase ciega continuó por 7 días a menos que un folículo alcanzara un diámetro promedio de por lo menos 18 mm y hubiera 2 folículos o menos que tuvieran un diámetro promedio de 11 mm o mayores. En este caso, se daba una dosis individual de 10000 IU de u-hCG (Profasi<sup>®</sup>, Serono) subcutáneamente.

30

En el primero, quinto y octavo días y a intervalos regulares (es decir 1 a 2 días) durante la fase ciega, se tomó una muestra de sangre y el suero resultante se analizó para E2, P4, LII, FSH y androestenediona tal como en el ejemplo 1.

35 Los resultados se resumen en las tablas 6-9 y en la figura 2 de los dibujos acompañantes que es un gráfico que muestra el tamaño y el número de folículos en el día de administración de hCG (o el último día de tratamiento que no se había administrado hCG) para cada una de las pacientes.

40 Se puede ver que parar FSH y administrar r-hLH a 225 IU/día dio lugar a una regresión folicular marcada y excesiva.

45 La eficacia de r.hLH en promover mono-ovulación en presencia de FSH se ilustra mediante una reducción en el número promedio de folículos que tienen un diámetro de 14 mm o mayor, un aumento en la proporción de pacientes con 1 folículo solamente o 2 folículos que tienen un diámetro de 14 mm o más grande, la aparición de un folículo dominante (como se evidencia mediante una mediana de tamaño de folículo de 12 mm en comparación con 15 mm para el grupo de FSH/placebo), y la ausencia de luteinización de la fase folicular.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 267 531 T3

TABLA 2

Datos resumidos de número y tamaños de folículos y cancelación de hCG

Grupo de tratamiento	Id de la paciente	Número de folículos > = 8 mm en la línea básica	Número de folículos > = 11 mm Last US	Número de folículos > = 14 mm Last US	hCG Recibida	Razón/Comentario
Placebo	20002	8	5	4	No	Riesgo de OHSS
	30003	22	14	10	Si	
	40001	20	3	2	Si	
	p40005	12	3	1	Si	
	p40008	8	3	2	Si	
	N = 5	14.00_6.63	5.60_4.77	3.80_3.63	4 Si/ 1 No	
r-hLH 225 IU/día	20001	5	1	0	No	Folículos en regresión
	30001	12	0	0	No	Fallo de tratamiento
	40003	18	5	2	Si	
	40007	4	3	3	Si	
	N = 4	9.75_6.55	2.25_2.22 p=0.4391	1.25_1.50 p=0.2342	2 Si/2 No	
r-hLH 450 IU/día	10001	6	0	0	No	Todos los folículos se volvieron atréticos
	20003	10	13	4	No	Riesgo de OHSS
	30002	9	5	3	No	Fallo de tratamiento
	40002	17	3	1	Si	
	40004	7	3	1	Si	
	40009	4	3	2	Si	
	50001	9	0	0	No	Fallo de tratamiento
	70001	9	3	1	Si	
	N = 8	8.88_3.83	3.75_4.10 p=0.8684	1.50_1.41 p=0.2731	4 si/4 No	
	p- valores de la comparación con el grupo placebo (ANCOVA ajustada por el número de folículos en la línea base p: paciente embarazada					

Tabla 3 – Número de pacientes con 0, 1, 2, 3 ó >3 folículos en el día de hCG o en el último día de tratamiento si no se administró hCG

Variable	Número de folículos	Tratamiento Aleatorizado				Contraste**	Valores- p			
		Placebo		r-hLH 225 IU/día			De un lado		De dos lados	
		N	%	N	%		Asintótico	Exacto	Asintótico	Exacto
Folículos > = 11 mm	0 fol. > = 11 mm	0	0.0 %	1	25.0 %	Placebo vs r-hLH 225 IU Placebo vs r-hLH 450 IU r-hLH 225 IU vs r-hLH 450 IU Comparación general	0.0562	0.1429	0.1124	0.1746
	1 fol. > = 11 mm	0	0.0 %	1	25.0 %		0.1108	0.2339	0.2217	0.3590
	2 fol. > = 11 mm	0	0.0 %	0	0.0 %		0.2987	0.3879	0.5973	0.7192
	3 fol. > = 11 mm	3	60.0 %	1	25.0 %		0.2064	0.2222	0.4128	0.4378
	>3 fol. > = 11 mm	2	40.0 %	1	25.0 %					
Todos	5	100.0%	4	100.0%	8	100.0%				
Folículos > = 14 mm	0 fol. > = 14 mm	0	0.0 %	2	50.0 %	Placebo vs r-hLH 225 IU Placebo vs r-hLH 450 IU	0.0774	0.1429	0.1547	0.2857
	1 fol. > = 14 mm	1	20.0 %	0	0.0 %		0.0817	0.1298	0.1635	0.2416
	2 fol. > = 14 mm	2	40.0 %	1	25.0 %		0.3786	0.4788	0.7572	0.8323
	3 fol. > = 14 mm	0	0.0 %	1	25.0 %		0.1259	0.1354	0.2519	0.2675



**Tabla 4 – Estadísticas descriptivas de los niveles de hormonas medidos en T1 y en el día de hCG o en el último día de tratamiento si no se ha administrado hCG**

Variable	Tratamiento	T1 (primer día de estimulación)						Día de hCG o último día de tratamiento si no se administra hCG					
		n	Promedio	SD	SEM	Mediana	Rango	n	Promedio	SD	SEM	Mediana	Rango
FSH (IU/L)	Placebo	5	12.20	5.60	2.50	9.50	(8-21)	5	6.54	3.84	1.72	7.90	(2-11)
	r-hLH 225 IU/día	4	12.53	6.75	3.37	11.45	(6-21)	4	7.35	2.98	1.49	6.05	(6-12)
	r-hLH 450 IU/día	7	11.10	3.71	1.40	9.80	(8-19)	8	6.94	2.05	0.73	6.25	(5-10)
	Todo	16	11.80	4.84	1.21	9.65	(6-21)	17	6.92	2.70	0.66	6.20	(2-12)
LH (IU/L)	Placebo	5	7.84	6.30	2.82	4.80	(3-18)	5	6.12	2.74	1.23	6.90	(2-9)
	r-hLH 225 IU/día	4	5.25	2.69	1.34	6.20	(1-7)	4	6.80	4.48	2.24	6.40	(2-12)
	r-hLH 450 IU/día	7	4.60	4.14	1.57	3.40	(1-13)	7	6.67	4.14	1.56	4.80	(3-15)
	Todo	16	5.78	4.58	1.15	4.55	(1-18)	16	6.53	3.60	0.90	6.00	(2-15)
E2 (pmol/L)	Placebo	5	4031.6	3759.9	1681.5	3612.0	(598-10017)	5	4780.6	4612.7	2062.9	3540.0	(313-11040)
	r-hLH 225 IU/día	4	1491.8	1633.5	816.8	851.5	(384-3880)	4	2560.0	4715.7	2357.8	227.0	(153-9633)
	r-hLH 450 IU/día	7	1376.7	885.8	334.8	1315.0	(123-2809)	8	1966.9	2665.1	942.3	297.0	(133-7269)
	Todo	16	2235.1	2486.8	621.7	1304.5	(123-10017)	17	2934.0	3763.6	912.8	378.0	(133-11040)
P4 (nmol/L)	Placebo	5	4.56	1.80	0.80	4.30	(3-7)	5	8.86	10.83	4.84	4.50	(2-28)
	r-hLH 225 IU/día	4	3.08	1.02	0.51	3.05	(2-4)	4	2.68	1.15	0.57	2.50	(2-4)
	r-hLH 450 IU/día	7	2.47	1.03	0.39	2.30	(1-4)	8	2.89	1.73	0.61	2.25	(1-6)
	Todo	16	3.28	1.53	0.38	2.85	(1-7)	17	4.59	6.24	1.51	2.80	(1-28)
Androestenediona (nmol/L)	Placebo	5	17.42	11.62	5.20	16.50	(5-35)	5	15.74	7.03	3.14	14.40	(8-27)
	r-hLH 225 IU/día	4	8.63	0.88	0.44	8.30	(8-10)	4	11.75	1.92	0.96	12.00	(9-14)
	r-hLH 450 IU/día	7	10.53	7.11	2.69	8.00	(5-26)	8	12.18	9.56	3.38	8.95	(6-35)
	Todo	16	12.21	8.38	2.09	9.10	(5-35)	17	13.12	7.49	1.82	11.40	(6-35)

**Tabla 6 – Resumen de datos sobre fases de estimulación abierta y cegada y cancelación de hCG**

Grupo de tratamiento	Id del paciente	Fase abierta					Fase cegada				hCG Recibida
		Primera dosis de FSH (IU)	Última dosis de FSH (IU)	Número de días	Dosis de FSH acumulada	Dosis de LH acumulada	Número de días	Dosis de FSH acumulada	Dosis de LH acumulada		
Gonal-F/ Placebo	10002	112.5	112.5	8	900	1800	2	225		No	
	10004	112.5	150.0	13	1688	2925	3	450		No	
	20001	112.5	112.5	7	788	1575	3	338		No	
	30002	112.5	150.0	10	1238	2250	1	150		Si	
	40002	112.5	150.0	13	1688	2925	2	300		Si	
	50001	112.5	112.5	7	788	1575	5	563		Si	
N=6	112.5	131.3_20.5	9.7_2.8	1181.3_425.4	2175.0_631.1	2.7_1.4	337.3_150.0			3 Si/_3 No	
r-hLH/ Placebo	10003	112.5	150.0	15	1988	3375	3		675	No	
	10005	112.5	112.5	2	225	450	5		1125	No	
	30003	112.5	112.5	7	788	1575	7		1575	No	
	40001	112.5	112.5	7	788	1575	5		1125	Si	
	50002	112.5	112.5	5	563	1125	7		1575	No	
	60002	112.5	150.0	12	1538	2700	4		900	Si	
N=6	112.5	125.0_19.4	8.0_4.7	981.3_654.9	1800.0_1064.9	5.2_1.6			1162.5_360.5	2 Si/_4 No	
Gonal- F/r- hLH	10001	112.5	187.5	17	2363	3825	3	563		Si	
	10006	112.5	112.5	3	338	675	2	225		No	
	20002	112.5	112.5	11	1238	2475	1	113		Si	



Tabla 7 -- Datos resumidos sobre número y tamaño de folículos y cancelación de hCG

Grupo de tratamiento	Id de paciente	Último US			hCG Recibida	Razón/Comentario
		Número de folículos > = 10mm en T1	Número de folículos > = 11 mm	Número de folículos > = 14 mm		
Gonal-F/ Placebo	10002	1	5	1	No	posible riesgo de embarazo multiple
	10004	2	4	2	No	1 folículo 18 mm más 3 > 11 mm; no dentro del protocolo
	20001	1	4	3	No	múltiples folículos
	30002	4	5	4	Si	
	40002	1	3	2	Si	
	50001	2	4	4	Si	
	N=6	1.83 1.17	4.17 0.75 *p=0.5008	2.67 1.21 *p=0.4071	3 Si/3 No	
r-hLH/ Placebo	10003	1	0	0	No	regresión de folículos

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

10005	1	1	0	No	regresión de folículos
30003	2	0	0	No	Fallo de tratamiento
40001	2	3	2	Si	
50002	2	4	0	No	Fallo de tratamiento
60002	1	1	1	Si	
N=6	1.50 0.55	1.50 1.64 **p=0.0171	0.50 0.84 **p=0.0162	2 Si/4 No	
Gonal-F/r- hLH	10001	1	4	2	Si
	10006	1	13	1	No
	20002	2	2	2	Si
	P40003	4	3	1	Si
	P40004	3	3	1	Si
	50003	2	0	0	No
	50004	1	4	1	Si
	60001	2	19	8	No
N=8	2.00_1.07	6.00_6.50***p=0.0032	2.00_2.51 ***p=0.0412	5 Si/3 No	Riesgo de OHSS

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Los valores ajustados p para IMC contrastan con los valores o con el grupo de tratamiento previo  
\* Gonal-F/r-hLH vs. Gonal-F/Placebo  
\*\* Gonal-F/Placebo vs. r-hLH/Placebo  
\*\*\* r-hLH/Placebo vs. Gonal-F/r-hLH  
p: paciente embarazada

Tabla 8 – Número de pacientes con 0, 1, 2, 3 ó >3 folículos en el día de hCG o en el último día de tratamiento si no se administró hCG

Variable	Tratamiento Aleatorizado						Contraste**	Valores- p				
	Placebo Gonol-F		Placebo r-hLH		Gonal r-hLH			De un lado		De dos lados		
	N	%	N	%	N	%		Asintótico	Exacto	Asintótico	Exacto	
Folículos >= 11 mm	0 fol. >= 11 mm	0	0.0 %	1	33.3 %	2	12.5 %	Gonal-F/Placebo vs r-hLH/Placebo Gonal-F/Placebo vs Gonol F/r-hLH r-hLH/Placebo vs Gonol F/r-hLH Comparación general	0.0057	0.0141	0.0115	0.0281
	1 fol. >= 11 mm	0	0.0 %	1	33.3 %	0	0.0 %		0.0820	0.1538	0.1641	0.2887
	2 fol. >= 11 mm	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %		0.0399	0.0653	0.0799	0.1016
	3 fol. >= 11 mm	1	16.7 %	1	16.7 %	4	25.0 %		0.2051	0.2184	0.4101	0.4325
	>3 fol. >= 11 mm	5	83.3 %	1	16.7 %	2	50.0 %					
Todos	6	100.0 %	4	100.0 %	8	100.0 %						
Folículos >= 14 mm	0 fol. >= 14 mm	0	0.0 %	2	66.7 %	2	12.5 %	Gonal-F/Placebo vs r-hLH/Placebo Gonal-F/Placebo vs Gonol F/r-hLH r-hLH/Placebo vs Gonol F/r-hLH Comparación general	0.0046	0.0076	0.0092	0.0152
	1 fol. >= 14 mm	1	16.7 %	0	0.0 %	3	50.0 %		0.0424	0.0766	0.0848	0.1485
	2 fol. >= 14 mm	2	33.3 %	1	16.7 %	1	25.0 %		0.0461	0.0776	0.0922	0.1575
	3 fol. >= 14 mm	1	16.7 %	1	16.7 %	1	12.5 %		0.1330	0.1377	0.2660	0.2769
	>3 fol. >= 14 mm	2	33.3 %	0	0.0 %	1	12.5 %					
Todos	6	100.0 %	4	100.0 %	8	100.0 %						

Contraste\*\* Comparación total: prueba de Jonckheere-Terpstra; Comparación por pares: Prueba de Cochran-Armitage para tendencias

**Tabla 9 – Estadísticas descriptivas de los niveles de hormonas medidos en T1 y en el día de hCG o en el último día de tratamiento si no se ha administrado hCG**

Variable	Tratamiento	T1 (primer día de estimulación)										Día de hCG o último día de tratamiento si no se administra hCG				
		n	Promedio	SD	SEM	Mediana	Rango	n	Promedio	SD	SEM	Mediana	Rango			
FSH (IU/L)	Gonal-	6	8.58	3.19	1.30	8.05	(5-14)	5	8.52	3.13	1.40	7.00	(5-12)			
	F/Placebo	6	12.37	6.73	2.75	9.85	(9-26)	6	3.33	2.13	0.87	3.00	(1-6)			
	r-hLH/Placebo	8	9.68	3.44	1.22	10.15	(4-15)	8	9.03	2.66	0.94	9.55	(4-13)			
	Gonal-F/r-hLH															
	Todo	20	10.16	4.62	1.03	9.75	(4-26)	19	7.09	3.62	0.83	7.00	(1-13)			
LH (IU/L)	Gonal-	6	1.08	0.16	0.07	1.00	(1-1)	5	1.00	0.00	0.00	1.00	(1-1)			
	F/Placebo	6	1.30	0.60	0.24	1.00	(1-3)	6	1.88	1.56	0.64	1.25	(1-5)			
	r-hLH/Placebo	8	1.58	0.87	0.31	1.10	(1-3)	8	1.56	0.71	0.25	1.35	(1-3)			
	Gonal-F/r-hLH															
	Todo	20	1.35	0.65	0.15	1.00	(1-3)	19	1.52	1.00	0.23	1.00	(1-5)			
E2 (pmol/L)	Gonal-	6	691.50	737.24	300.98	474.5	(160-	5	725.80	989.66	442.59	302.00	(163-			
	F/Placebo	6	669.33	483.03	197.20	630.0	2171)	6	116.33	102.12	41.69	100.00	2483)			
	r-hLH/Placebo	8	1416.50	1666.01	589.02	650.0	(129-	7	3452.86	3843.18	1452.59	1537.00	(33-316)			
	Gonal-F/r-hLH						1311)						(251-			
	Todo	20	974.85	1167.89	261.15	474.50	(129-	18	1583.17	2803.84	660.87	309.00	(33-			
	Gonal-	6	1.4	0.6	0.2	1.1	4885)	5	1.6	0.8	0.4	1.3	11257)			
							(1-2)						(1-3)			

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	F/Placebo	6	2.1	1.1	0.4	1.6	(1-4)	6	1.9	1.5	0.6	1.2	(1-5)
	r-hLH/Placebo	8	2.3	1.3	0.5	2.0	(1-5)	7	22.9	53.0	20.0	2.8	(2-143)
	Gonal-F/r-hLH												
	Todo	20	2.0	1.1	0.2	1.6	(1-5)	18	10.0	33.2	7.8	1.9	(1-143)
	Gonal-	6	4.87	2.55	1.04	3.65	(3-10)	4	4.08	2.35	1.18	3.20	(2-8)
	F/Placebo	6	5.93	2.50	1.02	5.65	(3-9)	6	5.63	2.37	0.97	5.15	(3-10)
	r-hLH/Placebo	8	7.71	3.78	1.34	7.30	(3-14)	8	10.58	6.19	2.19	10.80	(3-22)
	Gonal-F/r-hLH												
	Todo	20	6.33	3.19	0.71	5.85	(3-14)	18	7.48	5.18	1.22	5.90	(2-22)
Androstenediona (nmol/L)													

## ES 2 267 531 T3

### REIVINDICACIONES

5 1. El uso de LH y/o un análogo de la misma activa biológicamente en la producción de un medicamento para inducir paucifoliculogenesis o unifoliculogenesis en mujeres anovulatorias a una dosis diaria en el rango de 100 hasta 1500 IU, donde el medicamento debe ser administrado iniciando la fase folicular media o tardía.

10 2. El uso tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde el medicamento se debe administrar cuando hay más de 3 folículos con un diámetro promedio en el rango de 8 a 13 mm y no más grandes.

3. El uso tal como se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde la LH es r-hLH.

15 4. El uso tal como se reivindica en la reivindicación 1, 2 ó 3, donde la dosis diaria está en el rango desde 200 hasta 800 IU.

5. El uso tal como se reivindica en la reivindicación 4, donde la dosis diaria está en el rango desde 225 hasta 450 IU.

20 6. El uso tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde FSH y/o un análogo biológicamente activo de la misma se usa en la producción del medicamento.

7. El uso tal como se reivindica en la reivindicación 6 donde la proporción de IU de LH con FSH está en el rango desde 1.5:1 hasta 20:1.

25 8. El uso tal como se reivindica en la reivindicación 7, donde la proporción está en el rango desde 1.5:1 hasta 10:1.

9. El uso tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes modificado en que LH y/o un análogo biológicamente activo de la misma se reemplaza por una dosis equivalente de hCG y/o un equivalente biológicamente activo de la misma.

30

35

40

45

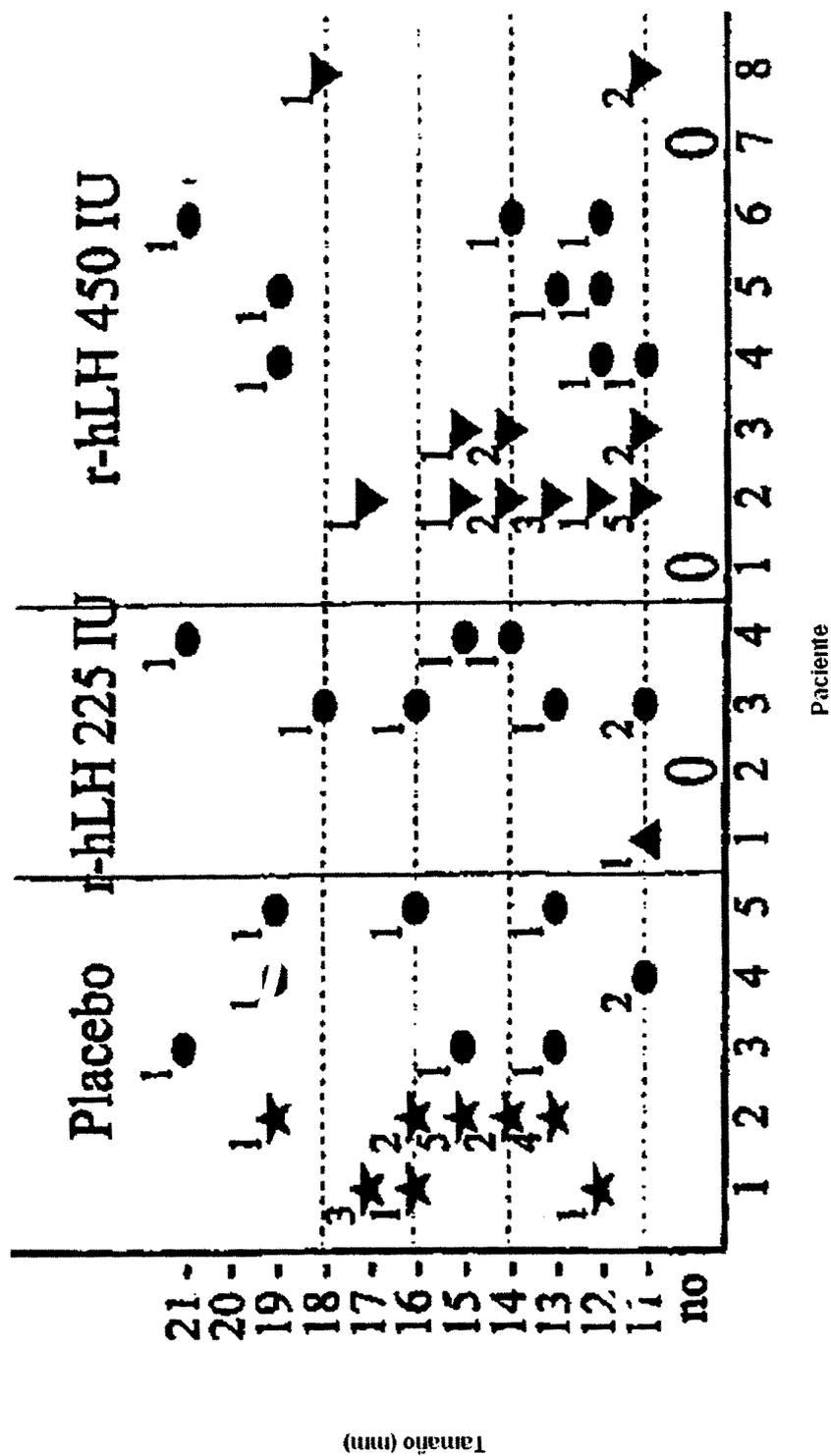
50

55

60

65

Tamaño y número de folículos en el día de hCG o en el último día de tratamiento si no se administra hCG



Tamaño y número individual de folículos en el día de hCG o del último US si no se administra hCG

FIGURA 2

