



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 513**

51 Int. Cl.:
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06787856 .1**
96 Fecha de presentación : **19.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1906987**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2008**

54 Título: **Métodos y composiciones para anticoncepción de emergencia usando antagonistas del receptor de endotelina.**

30 Prioridad: **19.07.2005 US 700455 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2011

73 Titular/es: **THE POPULATION COUNCIL, Inc.**
One Dag Hammarskjold Plaza
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Bagchi, Indrani y**
Sitruk-Ware, Regine

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 359 513 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

Métodos y composiciones para anticoncepción de emergencia usando antagonistas del receptor de endotelina.

REFERENCIA CRUZADA

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de solicitud provisional de los Estados Unidos 60/700.455, solicitada el 19 de Julio de 2005, bajo 35 U.S.C. § 119(e).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Hay varios dispositivos y composiciones farmacéuticas disponibles para la prevención de la concepción indeseada en el caso de actividad sexual regular. Preservativos, pesarios, dispositivos intrauterinos, así como diferentes anticonceptivos orales mono o multifásicos son algunos ejemplos de anticonceptivos que son eficaces en la prevención de la concepción no deseada.

Sin embargo, en el caso de relación sexual sin protección, coito con anticoncepción imperfecta (por ejemplo, un preservativo dañado o roto) o posiblemente víctimas de violación, deben tomarse medidas para evitar la concepción, poco después de la exposición. La anticoncepción de emergencia es un método para prevenir el embarazo post-coito.

15 La ovulación ocasiona una cascada de eventos, que incluyen pero no están limitados a la liberación de hormonas, y la activación de mecanismos de transcripción, así como cambios fisiológicos. Un aumento de la hormona luteinizante (LH) comienza el proceso de ovulación. El pináculo de la ovulación es la ruptura del folículo y liberación de un oocito del ovario. Después de la liberación del oocito, se forman estructuras bien definidas y vascularizadas en el ovario a partir del revestimiento del oocito (células granulosas y tecales diferenciadas) denominadas el cuerpo lúteo. Esta estructura libera la hormona progesterona.

20 El uso de levonorgestrol en la anticoncepción de emergencia fue descubierto hace unas décadas. Se informaron de los resultados de los estudios en dos publicaciones bien documentadas [*Lancet* 1998; 352: 428-33 y Ho, *et al.*, *Human Reproduction* 8 (3): 389-92 (1993)]. Se estudió la eficacia de comprimidos que contenían sólo 0,75 mg de levonorgestrol y los comprimidos combinados del método Yuzpe que contenían 0,1 mg de etinilestradiol + 1,0 mg de levonorgestrol mediante la administración de las dosis separadas por 12 horas dentro de las 48, así como dentro de las 72 horas del coito no protegido. Los resultados mostraron que era mejor la protección con dos comprimidos que contenían 0,75 mg de levonorgestrol que con el régimen de Yuzpe, pero las mujeres, que recibieron sólo levonorgestrol, observaron menos efectos secundarios, lo que podría ser debido a la falta de etinilestradiol.

25 El mecanismo de acción del levonorgestrol utilizado como anticonceptivo post-coito fue investigado en varios estudios. Keseru, *et al.*, *Contraception* 10 (4): 411-24 (1974), describe que el efecto antiovulatorio probablemente depende en parte del tiempo transcurrido entre la última pastilla y el tiempo de la ovulación, en parte de la cantidad de hormona aplicada. De acuerdo con otros autores, factores distintos de la inhibición de la ovulación también pueden influir en el efecto anticonceptivo [Hapangama, *et al.*, *Contraception* 63:123-29 (2001)]. Levonorgestrol administrado en la fase folicular disminuyó la actividad de proliferación del endometrio, mientras que en la fase lútea, no hubo ningún efecto [Landgren, *et al.*, *Contraception* 39 (3): 275-89 (1989)].

30 Fueron realizados varios ensayos para mostrar el efecto de levonorgestrol en el moco cervical, que podía ser observado unas horas después de la administración. Levonorgestrol inhibe que los espermatozoides alcancen el tracto genital superior de tal manera que causa el espesamiento del mucus cervical casi inmediatamente después de la absorción de la hormona. También se demostró que después de la administración de 400 µg de levonorgestrol la alcalinización del fluido intrauterino comienza ya después de las 4 horas de la administración y dura aproximadamente 48 horas. Este efecto puede desempeñar un papel en la inhibición de la circulación de los espermatozoides y su entrada en la cavidad uterina y como consecuencia, también en el efecto anticonceptivo [Spornal *et al.*, *Contraception* 11 (1): 31-43 (1975)].

35 Los estudios mostraron que dos composiciones farmacéuticas que contenían 0,75 mg de levonorgestrol utilizado con éxito en el intervalo de 12 horas dentro de las 72 horas después del coito no protegido inhibieron concepciones que de otro modo podrían haber ocurrido. La eficacia fue significativamente mejor que la eficacia del régimen de Yuzpe usado mundialmente con anterioridad. Debido a la falta del componente de estrógeno, los efectos secundarios (náuseas, sensación de mareo, vómitos) que conducen a la disminución de la observación de la normativa y la eficacia del tratamiento fueron observados con menos frecuencia que hasta ahora. Los resultados de los estudios clínicos demostraron que la eficacia fue mejor cuanto antes comenzara el tratamiento después del coito. Sin embargo según la experiencia, si las mujeres querían seguir correctamente las instrucciones a menudo retrasaban la toma del primer comprimido de manera que la toma de la segunda dosis después de las 12 horas no cayera dentro de un momento sumamente inconveniente (por ejemplo 3 de la mañana). Los resultados de los estudios mostraron

que la prescripción del intervalo de 12 horas entre las dos dosis disminuyó el cumplimiento. De acuerdo con los datos estadísticos la mayoría de las mujeres tomó la segunda dosis dentro de las 12 a 16 horas después de la primera [Lancet 1998; 352: 428-33]. Más recientemente, un estudio de WHO mostró que la ingesta de las 2 dosis al mismo tiempo no difiere en eficacia en comparación con las 2 dosis tomadas con 12 h de diferencia, y por lo tanto, este régimen de dosis única recién propuesta tendría una mejor aceptación para el uso anticonceptivo de emergencia (EC) [von Hertzenet *et al.*, Lancet 360:1803-10 (2002)].

En Ortiz et al, Hum. Reprod. 19 (6): 1352-56 (2004), se concluyó que el levonorgestrol ejerce su efecto de EC por medio de la inhibición o retraso de la ovulación.

Mifepristona (RU-486) ha sido usada como un anticonceptivo de emergencia al inhibir la ovulación. Sarkar, Acta Obstet Gynecol Scand 84 (4): 309-16 (2005), describe el potencial de RU-486 como un medicamento anticonceptivo de emergencia. Píldoras anticonceptivas post coito figuran también en el documento de patente de los Estados Unidos US 4.670.426, que contienen un antagonista de progesterona como RU-486 y un bloqueador de síntesis de estrógeno. Gemzell-Danielsson *et al.*, Hum. Reprod. actualización 10 (4): 341-8 (2004), describen los mecanismos de acción de la mifepristona y levonorgestrol cuando se utilizan para la anticoncepción de emergencia.

El documento de patente internacional WO 2004/037235 revela que un antagonista de endotelina B, tal como un antagonista del receptor B de endotelina, puede utilizarse en métodos o composiciones para el tratamiento y la prevención de tumores sólidos en general y más particularmente para el tratamiento de cáncer de mama en combinación con un segundo agente terapéutico.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Un primer aspecto de la presente invención está dirigido a un método de anticoncepción de emergencia, que comprende la administración a una mujer con necesidad de la misma de una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de endotelina.

Un aspecto relacionado de la invención está dirigido a un método para inhibir la ovulación post-coitus en una mujer, que comprende la administración a una mujer con necesidad de la misma de una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de endotelina.

En esta solicitud se describe un sistema de transporte de un fármaco intravaginal, que comprende una cantidad de un antagonista del receptor de endotelina eficaz para lograr la anticoncepción de emergencia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La endotelina (ET) es un péptido de 21 aminoácidos que es producido por las células endoteliales. ET es producida por la rotura enzimática de un enlace de Trp-Val en el péptido precursor endotelina grande (Big ET). Esta rotura es causada por una enzima convertidora de endotelina (ECE). La endotelina-1 (ET-1) fue primero aislada del cultivo del sobrenadante de células endoteliales aórticas de porcino. Estudios posteriores, que incluyen análisis genómico humano, identificaron dos isopéptidos adicionales estructuralmente y funcionalmente relacionados nombrados ET-2 y ET-3 (Ishikawa et al, Proc. National Acad. Sci USA 91: 4892 - 96 (1994) (en lo sucesivo "Ishikawa"). Dos subtipos de receptor acoplados a la proteína G distintos conocidos como receptor de endotelina A (ETRA), un polipéptido de 427 aminoácidos (descrito en las referencias 6-8 de Ishikawa) y el receptor de endotelina B (ETRB), un polipéptido de 442 aminoácidos descrito en las referencias 9-13 de Ishikawa) median los diversos efectos de la endotelina. Véase también, Arai, *et al.*, Nature, 348, 730 (1990). Por "receptor acoplado a la proteína G" de aquí en adelante se entiende una proteína de señal del receptor en la membrana plasmática que responde a la unión de una molécula de señal mediante la activación de una proteína G. Los subtipos ETRA se unen a ET-1 y ET-2 con mayor afinidad que a ET-3 mientras que los subtipos ETRB tienen afinidades similares para todas las isoformas de ET.

Los agentes anticonceptivos de emergencia de la invención presente son antagonistas del receptor de endotelina. Como se utiliza en el presente documento, el término "antagonista" se entiende aquí que significa un agente que inhibe la actividad del receptor de endotelina. Preferentemente, el ETR es un antagonista ETRB porque inhibe selectivamente ETRB. Antagonistas ETRB preferidos incluyen BQ788 (N-cis-2,6-dimetilpiperidinocarbonil-L-gamma-metilleucil-D-1metoxycarboniltryptofanil-D-norleucina) y sus derivados. El perfil bioquímico y farmacológico y la estructura de BQ788, así como métodos de preparación se describen en *Ishikawa, Karaki, et al.*, Biochem. Biophys. Res. Comm. 205, 168 (1994) y el documento de patente de los Estados Unidos 6.545.048 (que también revela derivados de BQ788, que son funcionalmente equivalentes a BQ788 y tienen actividad inhibidora ETR, preferiblemente actividad inhibidora ETRB). BQ-788 también está disponible en el mercado por la empresa Sigma (número de producto B-157 en Sigma productos bioquímicos y reactivos 2000-2001). Los solicitantes también han encontrado que BQ788 inhibe la función de endotelina-2.

- Otros antagonistas de ETB incluyen A192621.1 ácido ((2R,3R,4S)-2-(4-propoxifenil)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1(2,6-dietilfenilaminocarbonilmetil)-pirrolidino-3-carboxílico) (Brodsky, *et al.*, J. Cardiovasc. Pharmacol. 36 (5 Suplemento 1): S11-3 (2000)), RES701-1 (un péptido cíclico producido por *Streptomyces* sp. RE-701 ((Gly1-Asp9) (Gly-Asn-Trp-His-Gly-Thr-Ala-Pro-Asp-Trp-Phe-Phe-Asn-Tyr-Tyr-Trp)cíclico), como se describe en Morishita, *et al.*, J. Antibiot (Tokio): 47 (3) 269-275 (1994)), Ro46-8443 (N-[6-((2R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-5-(2-metoxifenoxi)-2-(4-metoxifenil)-4-pirimidinil]-4-(1,1-dimetiletil)-bencenosulfonamida) (un antagonista no peptídico descrito por Breu, *et al.*, FEBS Lett. 383 (1/2): 37-41 (1996)) IRL1083, PD142983, RES7013 y IRL2500. Véase también, Goto, *et al.*, "New Expansion of endothelin-research: perspectives for clinical application of endothelin-receptor antagonists" en *Folia Pharmacologica Japonica* 121 (2): 91-101 (2003). Así, los antagonistas incluyen péptidos y agentes no peptídicos.
- En algunas realizaciones, el antagonista ETR es un antagonista ETRA e inhibe selectivamente ETRA. Los antagonistas ETRA incluyen pero no se limitan a LU135252 ácido ((+)-(S)-2-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-3-metoxi-3,3-difenilpropionico), BQ485 (N-(N-(N-(hexahidro-1H-epin-1il)carbonil)-L-leucil-D-triptofil)-D-triptófano), BQ123 (ciclo (D- α -aspartil-L-prolil-D-valil-L-leucil-D-triptofil)), FR139317 (ácido(R)2-[(R)-2-[(S)-2-[[1-(hexahidro-1H-azepinil)]carbonil]amino-4-propionil]amino-3-(2-piridil) propiónico), BE18257B (ciclo (L-alanil-D-aloisoleucil-L-leucil-D-triptofil-D-alfa-glutamil)), JKC301, JKC302, BQ610 (N-[1-formil-N-[N-(hexahidro-1H-azepin-1-il)carbonil]-L-leucil]-D-triptofil)-D-triptófano), PD156707 (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-(4-metoxifenil)-4-oxo-3-(3,4,5-trimetoxibencil)-but-2-enoato de sodio, A127722 ácido (trans,trans-2-(4-metoxifenil)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(N,N-di(n-butil)aminocarbonilmetil)-pirrolidino-3-carboxílico), Ro61-1790, TBC11251 (N-(4-cloro-3-metil-5-isoazolil)-2-[(6-metil-1,3-benzodioxol-5-il)acetil]-3-tiofenosulfonamida), S0139, SB234551, A192621 (ácido(2R,3R,4S)-2-(4-Propoxifenil)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(2,6-dietilfenilaminocarbonilmetil)-pirrolidina-3-carboxílico), ABT627 (ácido(2R,3R,4S)-(+)-2-(4-metoxifenil)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(N,N-di n-butil)aminocarbonilmetil)-pirrolidino-3-carboxílico), A216546 ácido ([2S-(2,2-dimetilpentil)-4S-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(N,N-di(n-butil)aminocarbonilmetil)pirrolidino-3R-carboxílico), PD155080, BMS182874 (5-(dimetilamino)-N-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-1-naftalenosulfonamida), 97139, LU127043, IRL1620 (N-Suc [Glu9, Ala11,15]-endotelina-1 (8-21)) y PD151242 (N-[N-[N[(hexahidro-1H-azepin-1-il)carbonil]-L-leucil]-1-metil-D-triptofil]-D-tirosina).

- En todavía otra realización, el antagonista ETR es un antagonista no selectivo porque se une a más de un ETR. Son ejemplos de estos antagonistas ETR: A186086 ácido ((2R,3R,4S)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(2-(N-propil-N-pentanosulfonilamino)etil)pirrolidino-3-carboxílico), Ro61-0612 ácido(5-isopropilpiridino-2-sulfónico 6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxifenoxi)-2-(2-1H-tetrazol-5-il-piridin-4-il)-pirimidin-4-ilamida), SB209670 (ácido(\pm)-(1S,2R,3S)-3-(2-carboximetoxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-metilenodioxifenil)-5-(prop-1-iloxi)-indano-2-carboxílico), SB217242 (ácido 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxifenil]-5-propoxi-,1H-indeno-2-carboxílico), PD142983 (N-acetil- β -fenil-D-Phe-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp), PD145065 (N-acetil- α -[10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cicloheptadien-5-il]-D-Gly-Leu-ASP-Ile-Ile-TRP), Ro47-0203 (4-terc-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxifenoxi)-2,2'-bipirimidin-4-il]-benzenosulfonamida), BE18257A/W7338A (ciclo(L-alanil-D-valil-L-leucil-D-triptofil-D-alfa-glutamilo)), Ro462005 ((4-(1,1-dimetiletil)-N-(6-(2-hidroxi-etoxil)-5-(3-metoxifenoxi)-4-pirimidinil)benzenosulfonamida), PD156252, LU302872, TAK044 (ciclo(L-alfa-aspartil-(2R)-2-(2-tienil)glicil-L-leucil-D-triptofil-D-alfa-aspartil-(alfa-S)-alfa-amino-gamma-oxo-4-fenil-1-piperazinobutanoilo), sal disódica), A182086, L744453 y L754142.

- La estructura química y propiedades adicionales de diversos antagonistas ETR se describen en los documentos de patente de los Estados Unidos 5.284.828; 5.378.715; y 5.382.569. El papel de ET y ETRs en diversas condiciones fisiológicas y fisiopatológicas ha sido estudiado extensamente y se describe en los documentos de patentes de los Estados Unidos 6.462.194 y 5.550.110.

- El fármaco es más convenientemente administrado por vía oral por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, píldoras, soluciones o suspensiones. La administración oral ofrece mayor comodidad y aceptabilidad. Formulaciones o composiciones destinadas para uso oral puede ser preparadas conforme a los métodos conocidos en la técnica. Estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables e incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las administraciones orales pueden ser en forma de píldora/comprimido, cápsula (por ejemplo, capsulas de gelatina), elixir, jarabe, suspensión, tableta o pastilla. Jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

- En forma de comprimido o píldora, las formulaciones contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Por ejemplo, estos excipientes pueden ser diluyentes inertes, tales como el carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio, agentes de granulación y desintegración (por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico), aglutinantes (por ejemplo, almidón, gelatina o acacia) y agentes lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco). Estas formas de dosificación oral pueden estar en revestidas o pueden estar recubiertas por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y por lo

tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material para retrasar el tiempo como monosterato o diestearato de glicerilo.

5 Las formulaciones para uso oral también podrán presentarse como cápsulas de gelatina dura, en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte (por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín) o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso (por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva).

10 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes pueden ser agentes de suspensión (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia) o agentes de dispersión o humectantes, tal como un fosfátido natural (por ejemplo, la lecitina), productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno), productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol), productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales de ácidos grasos y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol), o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitan). También pueden contener las suspensiones acuosas uno o más conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo), uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como la sacarosa o sacarina.

20 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, tal como el aceite araquídico, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como la parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como la cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los establecidos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar preparaciones orales aceptables. Estas composiciones pueden conservarse con la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico.

25 Polvos de dispersión adecuados y gránulos para las suspensiones acuosas se preparan por la adición de agua, y proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes también pueden estar presentes.

30 Las formulaciones orales de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal (por ejemplo, aceite de oliva o aceite araquídico), un aceite mineral (por ejemplo, la parafina líquida) o sus mezclas. Agentes emulsificantes adecuados puede ser gomas naturales (por ejemplo, goma de acacia, o goma de tragacanto), fosfátidos naturales (por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol), anhídridos (por ejemplo, monooleate de sorbitan) y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitan). También pueden contener las emulsiones agentes edulcorantes y saborizantes.

40 Se describe en esta solicitud que el fármaco puede también administrarse no oralmente tal como intravaginalmente (por ejemplo, a través de anillos vaginales, geles, jaleas, cremas, supositorios o espumas) o en el útero con sistemas de medicación por vía intrauterina. Anillos vaginales que producen una explosión de salida inicial del agente, seguido de la liberación de una cantidad relativamente consistente de fármaco por día pueden ofrecer la doble ventaja de actuar como un EC y como un anticonceptivo a largo plazo. Los anillos vaginales son artículos fabricados con materiales de elastómero inertes de forma anular que pueden introducirse dentro de la vagina de forma sencilla sin asistencia médica. El anillo encaja entre la pared posterior de la vagina y el borde superior del hueso púbico. Se han descrito numerosos tipos de anillos vaginales tanto en la bibliografía de patentes como en la de no patentes. Véase, por ejemplo, los documentos de patentes de Estados Unidos 4.012.496 y 4.155.991 (ambos para Schopflin et al.); 4.292.965 (Nash) (que muestra anillos de tres capas); 3.545.439 (Duncan); 3.920.805 (Roseman); 3.991.760 y 3.995.634 (ambos para Drobish et al.); 3.995.633 (Gougen); 4.250.611 y 4.286.587 (ambos para Wong); 4.596.576 (para Nijs); el documento de patente internacional WO95/00199 (Lehtinen et al.); NL 8500-470-A; y Apter, *et al.*, *Contraception* 42:285-295 (1990); Burton, *et al.*, *Contraception* 17:221-230 (1978); Burton *et al.*, *Contraception* 19:507-516 (1979); Jackanicz, *Contraception* 24:323-339 (1981); Sivin, *et al.*, *Contraception* 24:341-358 (1981); Timmer, *et al.*, *Contraception* 43:629-642 (1990); Toivonen, *Contraception* 20:511-518 (1979); y Sitruk-Ware, *et al.*, *Contemporary Clin. Gynecol. & Obstet.* 2:287-98 (2002).

55 Muchos diseños de anillo básicos son conocidos en la técnica, por ejemplo, el anillo homogéneo, anillos de dos capas, el anillo Roseman y anillos de tres capas. Véase, por ejemplo, Weiner *et al.*, *Acta Obstet Gynecol. Scand.* Suplemento 54, 1977 p. 35; el documento de patente de Estados Unidos 3.920.805 para Roseman y el documento de patente de Estados Unidos 4.012.496 para Schopflin. Los materiales poliméricos, por ejemplo, polímeros y resinas, son fisiológicamente aceptables e inertes, como generalmente se entienden esos términos por personas en

la técnica. En el anillo homogéneo, el agente anticonceptivo está disperso de forma sustancialmente uniforme en una matriz de elastómeros inerte. Véase, por ejemplo, el documento de patente de Estados Unidos 3.545.439 a Duncan y Victor, *et al*, *Contraception* 12:261, 1975. Los anillos de dos capas contienen un material polimérico, por ejemplo, un anillo de elastómero rodeado de un segundo anillo de resina inerte sintética fisiológicamente aceptable o de elastómeros que contienen (por ejemplo, impregnados con o habiéndose dispersado en ellos para formar una matriz) un agente anticonceptivo. Véase, por ejemplo, el documento de patente de Estados Unidos 4.012.496 para Schoepfin, *et al*. En el anillo de Roseman, una fina capa de un elastómero inerte que contiene un agente anticonceptivo es moldeada en un núcleo inerte de elastómeros. Los anillos de tres capas contienen una capa de un elastómero inerte que contiene a un agente anticonceptivo que rodea un núcleo inerte central de elastómeros sintéticos, que a su vez está rodeado de una capa exterior de elastómeros inerte de grosor variable para controlar la velocidad de liberación del agente anticonceptivo. Todavía otro diseño de anillo vaginal se muestra en el documento de patente de Estados Unidos 5.972.372. Esta patente muestra un anillo vaginal que contiene un cuerpo de anillo vaginal de un primer material polimérico que tiene al menos un canal interno hueco que define una apertura al exterior de dicho cuerpo y dicho canal está adaptado para recibir un núcleo que contiene un fármaco administrable por vía intravaginal a través de la apertura, y un núcleo que se coloca en el canal, en donde el núcleo contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un fármaco administrable por vía intravaginal disperso en el segundo material polimérico. Los materiales poliméricos primero y segundo pueden ser iguales o diferentes. El documento de patente 5.972.372 también contiene ilustraciones de anillos de concha, anillos homogéneos y anillos de núcleo (un anillo que tiene al menos dos núcleos no extensibles, cada uno de los cuales puede contener los mismos o diferentes agentes activos).

Se han divulgado en la literatura una variedad de resinas fisiológicamente aceptables o elastómeros como aptos para hacer anillos vaginales, incluyendo elastómeros de silicona como los poliorganosiloxanos, por ejemplo, polidimetilsiloxano o un copolímero de dimetilsiloxano y metilvinilsiloxano, goma de silicona convencional, poliuretanos, SILASTIC 382 (Dow Corning), goma de látex, poliamidas, poliésteres, politetrafluoroetileno, acetato de polietilenvinilo y nilón. Los anillos vaginales descritos en esta solicitud preferentemente contienen elastómeros de silicona y más preferentemente gomas de silicona tales como organopolisiloxanos de grado médico, tales como entre los siguientes:

1. Organopolisiloxanos termoestables para ser vulcanizados con catalizadores de peróxido de curación, por ejemplo, peróxido de benzoilo o peróxido de di-p-clorobenzoilo a temperaturas de aproximadamente 200 grados C y que requieren un tratamiento posterior de calor, por ejemplo, los que se describen en los documentos de patente de Estados Unidos 2.541.137; 2.723.966; 2.863.846; 2.890.188 y 3.022.951.

2. Organopolisiloxanos terminados en hidroxilo del tipo RTV (vulcanización a temperatura ambiente) que se endurecen a elastómeros a temperatura ambiente después de la adición de agentes de reticulación en presencia de catalizadores de curado y bajo humedad atmosférica. Catalizadores de curado típicos son las sales metálicas de ácidos carboxílicos, preferentemente sales de estaño, por ejemplo, octoato de estaño (II) y 2-etilhexanoato de estaño (II).

3. Composiciones de caucho de silicona de componente único que se curan a temperatura ambiente bajo la humedad atmosférica sin ningún aditivo adicional. Estas composiciones de componente único contienen principalmente organopolisiloxanos con dos grupos aciloxi hidrolizables en posición terminal, por ejemplo, acetoxi; los grupos de aciloxi se hidrolizan con la humedad atmosférica para formar unidades trifuncionales de siloxano que reticulan el polímero en un elastómero curado. Se describen dichos organopolisiloxanos, por ejemplo, en los documentos de patente de Estados Unidos 2.927.907 y 3.035.016 y los documentos de patente de Gran Bretaña 798.669 y 804.199.

4. Composiciones de dimetilpolisiloxano de dos componentes, catalizadas por platino a temperatura ambiente o temperatura ligeramente elevada y capaces de reticulación por adición. La capa del fármaco puede ser construida a partir de un elastómero de las clases 2 y 3 anteriores y la capa exterior puede construirse de un elastómero seleccionado de las clases 1 a 4 anteriores, siempre que los elastómeros de clase 1 se curen antes de entrar en contacto con la capa del fármaco. Los elastómeros preferidos para su uso en el núcleo, capa del fármaco y capa exterior son polidimetilsiloxanos.

Las dimensiones de los anillos vaginales pueden determinarse por personas expertas en la materia mediante técnicas estándar. En general, el anillo vaginal normalmente tiene un diámetro total de alrededor de 40 mm a unos 70 mm, preferentemente de 50 mm a 65 mm y más preferentemente alrededor de 58 mm. El diámetro seccional a través del anillo total generalmente varía de unos 2 mm a alrededor de 10 mm y preferiblemente aproximadamente de 6 a 8 mm y más preferentemente sobre 4 a aproximadamente 8 mm. Así, el grosor del núcleo inerte generalmente está en el intervalo de alrededor de 1 mm a alrededor de 9 mm; el espesor de la capa que contiene el fármaco generalmente está en el intervalo de alrededor de 0,5 mm a alrededor de 2,0 mm; y en el caso de anillos de tres capas, el espesor de la capa exterior generalmente está en el intervalo de alrededor de 0,05 mm a unos 0,6 mm, preferentemente alrededor de 0,1 mm a alrededor de 0,3 mm. El espesor de la capa exterior afecta a la

distancia que el fármaco debe cubrir hasta llegar a los tejidos vaginales. De esta manera, pueden ser variadas para controlar la velocidad de liberación del fármaco.

Los anillos vaginales descritos en esta solicitud pueden ser preparados de conformidad con las técnicas estándar. Por ejemplo, métodos de preparación de anillos vaginales se describen en el documento de patente de Estados Unidos 4.292.965. En algunas realizaciones, el anillo se prepara primero mezclando o dispersando el fármaco en el elastómero, o sea, para formar una matriz. Una vez que el fármaco se mezcla con el material de matriz para lograr una dispersión sustancialmente uniforme, la forma deseada de la dispersión resultante se consigue por moldeo, fundición, extrusión, u otros procedimientos adecuados. En el caso de un anillo de tres capas, por ejemplo, la dispersión puede rellenarse en un tubo de goma (por ejemplo, silicona) que contiene un núcleo de elastómero, seguido de unión de los dos extremos del tubo para formar un anillo. Otro método consiste en la coextrusión. Se describe en esta solicitud, que las capas de elastómero, uno de los cuales contiene el fármaco, son coextruidas y, a continuación, curadas por calentamiento a una temperatura inferior al punto de fusión del fármaco. Adhesivos médicos adecuados incluyen silicona tipo A de grado médico.

Las composiciones descritas en esta solicitud también pueden adoptar la forma de una composición de liberación controlada diferente a un anillo vaginal, por ejemplo, cremas, geles, jaleas, espumas y supositorios (por ejemplo, supositorios efervescentes) que proporcionará la liberación requerida del antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo, BQ788. Cada una de estas composiciones contendrá al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, vehículo o diluyente. Las personas expertas en la técnica pueden seleccionar los adecuados para fabricar los diversos tipos de composiciones de liberación controlada por ejemplo, recurriendo a los textos estándar de la técnica. Por ejemplo, una crema vaginal descrita en esta solicitud puede contener una base de hidrocarburo (por ejemplo, vaselina blanca), un disolvente (por ejemplo, glicerina o propilenglicol) y un emulsionante (por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, laurilsulfato de sodio). Una gel vaginal puede contener un disolvente (por ejemplo glicerina o propilenglicol) un agente formador de geles (por ejemplo, alginato de sodio (especialmente con iones de calcio), tragacanto, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbomer y alcohol polivinílico) y un conservante no espermicida o que no sea inmovilizador de espermatozoides. La espuma vaginal puede contener un propulsor de hidrocarburos fluorados y un agente tensioactivo o emulsionante. Numerosos ejemplos de estos tipos de composiciones son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, el documento de patente internacional WO 03/093.322 y los documentos de patente de Estados Unidos. 5.595.980; 4.585.647; 4.368.186; 5.766.681; 6.207.696; 4.310.510; y 4.795.761. Estas composiciones además pueden contener uno o varios otros agentes activos, por ejemplo, un espermicida.

La actuación de una gel depende de factores tales como la solubilidad del agente activo, selección de componentes mejoradores y componentes gelificantes y estabilidad de la formulación resultante. Deben evitarse los alcoholes. Agentes gelificantes incluyen la hidroxipropilmetilcelulosa, carbopol y carboximetilcelulosa. Las composiciones además pueden incluir un agente de ajuste de pH en una cantidad que haga a la formulación compatible con el medio vaginal. En general, formulaciones con un pH de alrededor de 5 a 6 son adecuadas para la administración vaginal.

Otras vías de administración tales como la transdérmica, tópica o enteral, pueden utilizarse si se desea o son prácticas en virtud de las circunstancias.

En algunas realizaciones, los antagonistas pueden administrarse en forma de conjugados o proteínas de fusión para hacer una diana específica de las células foliculares. El antagonista puede por lo tanto, ser acoplado esto es, químicamente conjugado, a un ligando tal como la hormona foliculoestimulante (FSH) cuya diana selectiva son las células foliculares. Dependiendo de la naturaleza del antagonista del receptor de endotelina (péptido o no péptido), la preparación de los conjugados o proteínas de fusión puede realizarse a nivel genético (por la fusión de fragmentos de genes que codifican el antagonista ETR y el ligando y después cosechando el producto de expresión de un hospedante adecuado) o a nivel de proteína (conjugando químicamente las entidades respectivas), cada uno de acuerdo con técnicas estándar.

El fármaco puede ser administrado como una sola dosis o como una dosis dividida (por ejemplo, 2 o 3) tomadas en intervalos de tiempo adecuados (por ejemplo, 12 horas). Para conseguir la anticoncepción de emergencia, el fármaco puede administrarse hasta unos 5 días después del coito. Es preferentemente administrado tan pronto como sea práctico a partir de entonces y más preferentemente dentro de aproximadamente 3 días después del coito. Una de las ventajas de la invención presente es que la inhibición de ETR incluso hasta muy tarde en el proceso de ovulación es todavía eficaz para prevenir el pico ovulatorio de la hormona luteinizante (LH).

Las dosis y las concentraciones de fármaco deseadas de las composiciones farmacéuticas de la invención presente pueden variar dependiendo de varios factores, entre ellos el peso del paciente y su salud en general, la potencia del antagonista ETR y la vía de administración (por ejemplo y si el metabolismo hepático está involucrado). La decisión sobre la dosis adecuada o vía de administración está bien dentro de la habilidad de un médico ordinario. Los experimentos con animales proporcionan orientación confiable para la determinación de las dosis eficaces para el

tratamiento humano. La escala entre especies de dosis eficaces puede realizarse siguiendo los principios establecidos por Mordenti, J. y Chappell, W. "The uses of interspecies scaling in toxicokinetics" en *Toxicokinetics and New Drug Development*, Yacobi *et al.*, eds., Pergamon Press, Nueva York 1989, págs. 42-96. El término cantidad "eficaz anticonceptivamente" como se usa en este documento se refiere a la cantidad necesaria para realizar el tratamiento en particular, que es la anticoncepción de emergencia. Las cantidades del fármaco por lo general están en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad generalmente varía de alrededor de 0,5 a alrededor de 50 mg/día. En algunas otras realizaciones, generalmente la cantidad varía de alrededor de 10 mg/día a alrededor de 200 mg/día, y en otras, la cantidad generalmente varía de unos 10 mg/día a unos 50 mg/día. En las realizaciones preferidas, el fármaco se administra por vía oral como una dosis única.

Los métodos y las composiciones de la invención presente pueden utilizarse por mujeres que tienen relaciones sexuales sin protección, en situaciones en que los preservativos se rompieran, resbalaran o fueran utilizados incorrectamente, cuando una o varias pastillas de un anticonceptivo oral regular fueran olvidadas, cuando las píldoras de progestágeno solo se tomaran con más de tres horas de retraso, cuando la mujer tuviera un retraso de más de dos semanas para una inyección anticonceptiva de progestágeno solo, cuando la mujer tuviera más de 7 días de retraso para una inyección mensual de combinado de estrógeno más progestágeno, cuando hubiera descolocación, rotura, eliminación temprana de un diafragma o capuchón cervical, fracaso del coitus interruptus, fracaso de una tableta de espermicida o película de fusión antes de la cópula, error de cálculo del método de abstinencia periódica o fracaso de abstenerse en los días fértiles del ciclo, o la expulsión del IUD.

20 EJEMPLOS

Sin intención de obligarse por la teoría, los solicitantes creen que los antagonistas de ETR tales como BQ788 ejercen un efecto de EC por medio de la prevención de la ruptura del folículo en el ovario, inhibiendo así la ovulación.

25 La hibridación in situ durante la superovulación representó a ET-2 localizado específicamente en las células de la granulosa de los folículos preovulatorios. Esto verificó la presencia de ET-2 y ETRs en las células de la granulosa del folículo ovárico de fase tardía.

Se implementaron los bloqueadores farmacológicos del sistema receptor de endotelina para dilucidar el papel de ET-2 durante la superovulación. JKC301 (antagonista de ETRA) y BQ788 (antagonista de ETB) fueron inyectados 6 horas después de que se realizara la inyección de hCG y se tabulara un recuento de ovocitos. BQ-788 demostró ser el inhibidor de ovulación más eficaz provocando una disminución de 65% en el número de oocitos frente a un 45% para JKC301. Se investigó el tratamiento de BQ788 en más profundidad y se encontró que tenía un efecto de tiempo. BQ788 provocó un 39%, 58% y 66% de disminución en el número de oocitos a 4, 6 y 8 horas, respectivamente, después de la inyección de hCG.

35 Se probó BQ788 en más profundidad para examinar la manera en que este antagonista de ETB redujo el número de oocitos. Se examinaron secciones histológicas de ovarios recogidos 18 horas después de la inyección de hCG en ratones superovulados que recibieron o el vehículo o BQ788 a través de inyección intraperitoneal 8 horas después de hCG y se encontró que había diferencias llamativas en el número de corpus lútea (fotografía no mostrada). El vehículo mostró numerosos corpus lútea lo que indica el éxito de la ovulación, mientras que BQ788 demostró pocos corpus lútea y numerosos folículos sin rupturas sugiriendo la inhibición de la ovulación a través del bloqueo de la ruptura del folículo. La presencia de los corpus lútea indica que la ovulación ha tenido lugar, mientras que los folículos sin rupturas muestran que la ovulación no sucedió.

45 Sin intención de obligarse por la teoría, los solicitantes creen que la invención funciona como sigue. ET-2 se une al receptor ETRB acoplado a la proteína G en las células de la granulosa del folículo ovárico en fase tardía. El complejo de G proteína activado ahora estimula la producción de progesterona. La vía de señalización del receptor de progesterona media la oleada de LH que desencadena la ruptura del folículo, el pináculo de la ovulación.

La incorporación del antagonista de ETR, BQ788, produjo la inhibición de la ovulación bloqueando la ruptura del folículo en el ovario, incluso cuando se administró a las 8 horas, una etapa muy cerca de la ovulación. Este resultado muestra una ventaja de la invención sobre al menos un EC conocido, es decir levonorgestrol (LNG), que se cree no es eficaz como un EC cuando se administra en esta etapa avanzada de ovulación.

50 Todas las publicaciones de patentes y diferentes de patentes citadas en esta solicitud son indicativas del nivel de habilidad de los expertos en la materia a la que pertenece esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método de anticoncepción de emergencia que comprende la administración oral a una mujer con necesidad del mismo de una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de endotelina.
- 5 2. El método de la reivindicación 1, donde dicho antagonista del receptor de endotelina es un antagonista del receptor B (ETRB) de endotelina.
3. El método de la reivindicación 2, en donde dicho antagonista ETRB comprende N-cis-2, 6-dimetilpiperidinocarbonil-L-gamma-metilleucil-D-1-metoxicarboniltriptofanil-D-norleucina (BQ788).
- 10 4. El método de la reivindicación 2, en donde dicho ETRB antagonista comprende A192621.1, ácido ((2R,3R,4S)-2-(4-propoxifenil)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(2,6-dietilfenilamino-carbonilmetil)-pirrolidino-3-carboxílico), RES701-1 ((Gly-Asp9) (Gly-Asn-Trp-His-Gly-Thr-Ala-Pro-Asp-Trp-Phe-Phe-Asn-Tyr-Tyr-Trp) cíclico), Ro46-8443 (N-[6-[(2R)-2, 3-dihidroxi-propoxi]-5-(2-metoxifenoxi)-2-(4-metoxifenil)-4-pirimidinil]-4-(1,1-dimetiletil)-bencenosulfonamida), y IRL2500.
- 15 5. El método de la reivindicación 1, en donde dicho antagonista del receptor de endotelina comprende un antagonista del receptor A (ETRA) de endotelina.
6. El método de la reivindicación 1, en donde dicho antagonista del receptor de endotelina es un antagonista del receptor de endotelina no selectivo.
7. El método de la reivindicación 1, en donde se administra por vía oral dicho antagonista del receptor de endotelina mediante una forma de dosificación oral.
- 20 8. El método de la reivindicación 1, en donde dicha forma de dosificación oral es una píldora.
9. El método de la reivindicación 1, en donde dicho antagonista del receptor de endotelina se administra por vía oral en una dosis única.
10. El método de la reivindicación 1, en donde dicho antagonista del receptor de endotelina se administra en forma de un conjugado químico con la hormona estimulante del foliculo.
- 25 11. El método de la reivindicación 1, en donde dicho antagonista del receptor de endotelina se administra en una cantidad de 10 mg a 50 mg por día.
12. El método de la reivindicación 1, en donde dicho antagonista del receptor de endotelina se administra en post-coito de tres días.
- 30 13. Un método para inhibir la ovulación en una mujer post-coito, que comprende la administración a una mujer con necesidad de la misma de una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de endotelina.