

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 962**

51 Int. Cl.:

A61P 15/08 (2006.01)

A61K 38/09 (2006.01)

A61K 38/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2003** **E 03741621 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012** **EP 1511537**

54 Título: **Método de hiperestimulación ovárica controlada y kit farmacéutico para uso en este método**

30 Prioridad:

07.06.2002 EP 02077221

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

04.04.2013

73 Titular/es:

**ARES TRADING S.A. (100.0%)
ZONE INDUSTRIELLE DE L'OURIETTAZ
1170 AUBONNE, CH**

72 Inventor/es:

**BUNSCHOTEN, EVERT, JOHANNES y
COELINGH BENNINK, HERMAN, JAN, TIJMEN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 399 962 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

Método de hiperestimulación ovárica controlada y kit farmacéutico para uso en este método

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención concierne a un método de hiperestimulación ovárica controlada en hembras de mamíferos. Más en particular, la invención se refiere a un método de hiperestimulación ovárica controlada para tratar la infertilidad en mamíferos, método que comprende la administración a una hembra de mamífero de una sustancia que tiene actividad de hormona estimuladora del folículo (sustancia de FSH) en una cantidad eficaz para estimular desarrollo folicular múltiple y de un antagonista de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en una cantidad suficiente para prevenir que se produzca un incremento repentino prematuro de LH, a lo que sigue la administración de una sustancia que induce meiosis y luteinización (sustancia de ML) en una cantidad eficaz para estimular la reanudación de la meiosis y la luteinización.

Se describe también un kit farmacéutico para uso en el presente método de hiperestimulación ovárica controlada.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

En las hembras de los mamíferos la función ovárica está regulada por hormonas pituitarias, llamadas gonadotropinas. Las gonadotropinas mejor conocidas son la hormona estimuladora del folículo (FSH), que produce la maduración del folículo, y la hormona luteinizante (LH), que produce la ovulación.

Después de cada menstruación, los ovarios son estimulados por la FSH liberada por la pituitaria para que hagan crecer una cohorte de folículos. Cada uno de estos folículos contiene un oocito (célula huevo) que está envuelto en un globo de células granulosas. Durante el crecimiento de los folículos se van formando varias capas de células granulosas. Gradualmente, un folículo llega a hacerse dominante y los otros se hacen atréticos y degeneran por apoptosis. La maduración del folículo durante el ciclo menstrual normal se produce en 12-14 días. A medida que aumenta el número de células granulosas, se segrega más estrógeno en estas células.

Una vez que el folículo dominante ha alcanzado la madurez, el folículo se romperá (ovulará) bajo la acción de un incremento repentino de LH que se libera por la pituitaria en respuesta al aumento del nivel de estrógeno del suero sanguíneo (retroalimentación positiva). El oocito se descarga desde el folículo a la ampolla de la trompa de Falopio, donde tiene lugar la fertilización. En 5-7 días, el oocito es transportado al útero, donde se puede producir la implantación en la fase lútea media.

El folículo que ha descargado el oocito se transforma en un nuevo órgano que produce hormonas, el cuerpo lúteo. El cuerpo lúteo produce progesterona junto con estrógenos. El cuerpo lúteo tiene una vida limitada de 12-14 días aproximadamente. Después de dicho período, deja de funcionar, y como resultado cae el nivel de estrógenos y progesterona en sangre. Esta disminución de progesterona produce la necrosis de las paredes interiores del útero y con ello la menstruación.

En particular en el área de inducción de la ovulación, las últimas décadas han puesto de manifiesto el desarrollo y la introducción comercial de numerosos fármacos que ayudan a la gestión de la fertilidad de las parejas infértiles. Estos incluyen, entre otros, antiestrógenos (como citrato de clomifeno y citrato de tamoxifeno), GnRH pulsátil, gonadotropinas purificadas y recombinantes, y agonistas y antagonistas de GnRH. Los fármacos específicos que se usan y los regímenes de administración que se eligen dependen mucho de la finalidad del tratamiento, por ejemplo inducción de mono-ovulación en hembras anovuladoras o hiperestimulación ovárica controlada (COH) para inducir desarrollo folicular múltiple como elemento de las tecnologías de reproducción asistida (ART). Ejemplos de métodos de ART que se usan ampliamente para tratar la infertilidad de factor femenino y/o masculino incluyen inseminación intrauterina (IUI) y fertilización *in vitro* (IVF). Se puede llevar a cabo IVF con o sin inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI) e incluye una etapa subsiguiente de transferencia de embrión.

Hoy en día la COH se usa ampliamente en ART. Los primeros resultados con COH fueron decepcionantes como resultado de que se producía incremento repentino prematuro de LH en 30% de los casos aproximadamente. Dicho incremento repentino prematuro de LH puede incitar a la ovulación de oocitos que aun no han alcanzado la madurez y/o puede frustrar la recolección de oocitos para fertilización *in vitro* (IVF). Se ha encontrado que la introducción de agonistas de GnRH permitía la prevención de incrementos repentinos prematuros de LH así como la programación de ciclos de tratamiento. Hasta ahora, se usan agonistas de GnRH en la mayoría de los ciclos. Sin embargo, los agonistas de GnRH no son convenientes (período de tratamiento largo), pueden inducir quistes ováricos, son costosos y no están exentos de efectos adversos (efectos colaterales, aumento de incidencia de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS), etc.).

Recientemente se han introducido antagonistas de GnRH para prevenir incrementos repentinos prematuros de LH y para evitar los problemas relacionados con el uso de agonistas de GnRH. El documento WO 98/58657 (AKZO NOBEL) sugiere que una dosis diaria entre 0,125 mg y 1 mg de ganirelix previene que ocurran subidas prematuras de LH y al mismo tiempo mantiene LH suficiente para soportar la maduración folicular y la biosíntesis de estrógeno.

Igualmente, el documento CN 1 199 642 (ASTA Medica) describe que la administración diaria subcutánea de cetrorelix en una cantidad de 0,1-0,5 mg suprime selectivamente la secreción de LH.

Sin embargo, hay dudas respecto a las tasas de embarazo que se observan con protocolos que usan antagonistas de GnRH. Varios estudios han indicado que las tasas de embarazo para antagonistas de GnRH son más bajas que las conseguidas con agonistas de GnRH. El documento WO 01/00227 (AKZO NOBEL) que se ha publicado recientemente, informa de que no se ha encontrado relación entre la tasa de implantación y el nivel de LH, pero que existe una relación entre los niveles de antagonista de GnRH y la tasa de implantación. En dicha solicitud se propone administrar antagonista de GnRH en una cantidad que depende del peso corporal. Los niveles que se proponen están entre 128 y 264 µg por día.

A partir de lo anterior será evidente que el uso con éxito de antagonista de GnRH depende de definir con precisión la dosis adecuada para prevenir eficazmente el incremento repentino de LH sin rebajar demasiado los niveles de LH endógena. Dado que la dosis adecuada depende mucho de los atributos fisiológicos individuales, tales como el peso corporal, el uso de una dosificación fija para todas las hembras está unido a conducir a incrementos repentinos prematuros de LH en algunas de ellas, y tasas malas de implantación y embarazo en otras. Esto quiere dar a entender que para conseguir tasas de tratamiento con mucho éxito, es necesario ajustar las dosificaciones sobre base individual. No obstante, el ajuste individual de los niveles de dosificación según se propone en el documento WO 01/00227 tiene el inconveniente de que la autoadministración ya no es una opción, o que se requiere un surtido de unidades de dosificación que contengan diferentes cantidades de agonista de GnRH.

Así pues, hay necesidad de un método de COH robusto que emplee un antagonista de GnRH y que se comporte al menos igual de bien que métodos similares que usan agonistas de GnRH, en términos de prevención de incrementos repentinos de LH y tasas de implantación y embarazo.

SUMARIO DE LA INVENCION

Los inventores han encontrado que el objetivo anteriormente mencionado se puede llevar a la práctica mediante un protocolo de COH que comprende la co-administración de una sustancia de FSH para estimular desarrollo folicular múltiple, una dosis relativamente alta de un antagonista de GnRH (equivalente a una dosis subcutánea de al menos 0,5 mg de ganirelix) para asegurar la prevención de un incremento repentino prematuro de LH y una sustancia de LH. Se ha encontrado que la co-administración de sustancia de LH facilita la administración de antagonista de GnRH a niveles de dosificación elevados sin efecto adverso alguno por ejemplo sobre las tasas de implantación o embarazo. Además, se encontró que la administración de dosificaciones más altas de antagonista de GnRH proporciona mejor prevención de incrementos repentinos prematuros de LH.

Otro beneficio importante de la administración combinada de una dosis relativamente alta de antagonista de GnRH y una sustancia de LH reside en el hecho de que es posible formular un medicamento que producirá buenos resultados en hembras con fisiología muy diferente. Así, es posible desarrollar un kit farmacéutico único que se puede emplear convenientemente en tratamiento eficaz de la infertilidad, independientemente de las características fisiológicas de la hembra. Mientras que los protocolos de COH conocidos que emplean antagonistas de GnRH están unidos a conducir a incrementos repentinos prematuros de LH en algunas hembras (por ejemplo con peso corporal alto) o a demasiada supresión de LH endógena en otras hembras, el presente método es mucho más robusto. Por consiguiente, el presente método puntúa mejor en términos de tasas de progreso del embarazo que los protocolos de COH existentes que emplean antagonistas de GnRH.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Así pues, un aspecto de la presente invención concierne a un método de hiperestimulación ovárica controlada en una hembra de mamífero, comprendiendo dicho método la co-administración a dicha hembra de:

- una sustancia que tiene actividad de hormona estimuladora del folículo (sustancia de FSH) en una cantidad eficaz para estimular desarrollo folicular múltiple;
- antagonista de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en una cantidad equivalente a una dosis diaria subcutánea de al menos 0,5 mg de ganirelix para prevenir un incremento repentino prematuro de LH; y
- una sustancia de LH en una cantidad eficaz para prevenir o suprimir los síntomas de la deficiencia de hormona luteinizante (LH) que resultan de la administración de antagonista de GnRH;

a lo que sigue la administración de una sustancia que induce meiosis y luteinización (sustancia de ML) en una cantidad eficaz para estimular la reanudación de la meiosis y la luteinización, y en la que la sustancia de LH no se obtiene de la orina de hembras humanas.

La orina de hembras, particularmente de hembras postmenopáusicas, contiene niveles elevados de FSH y LH. Se ha aislado FSH a partir de orina de hembras para uso en métodos de COH. En principio, también se podría aislar LH a partir de orina de hembras. Sin embargo, la LH de orina no es adecuada para uso en el presente método porque

se metaboliza con extremada rapidez. Por consiguiente, la sustancia de LH que se usa en el presente método no se obtiene de la orina de hembras humanas.

La expresión "sustancia de FSH" según se usa en este documento, abarca sustancias que presentan una funcionalidad similar a la de FSH, así como sustancias que son capaces de desencadenar la liberación pituitaria de FSH. De manera similar, la expresión "sustancia de ML" abarca sustancias que presentan una funcionalidad similar a la de LH, así como sustancias que son capaces de desencadenar la liberación pituitaria de LH. La expresión "sustancia de LH" se refiere a sustancias que presentan una funcionalidad similar a la de LH. Por consiguiente, el grupo de sustancias de LH no abarca las sustancias que no tienen funcionalidad similar a la de LH, sino a las que pueden desencadenar la liberación pituitaria de LH.

Siempre que en este documento se haga mención al término hembra, se refiere a hembras de mamíferos. Preferiblemente, la hembra de mamífero es homo sapiens. Las hembras de homo sapiens habitualmente son capaces biológicamente de concebir niños entre las edades de 12 y 55 años.

El presente método de COH se emplea ventajosamente como parte de un protocolo IVF. Por consiguiente, en una realización preferida, el presente método comprende adicionalmente las etapas secuenciales de:

- recolectar uno o más óvulos de folículos ováricos maduros;
- fertilizar uno o más óvulos *in vitro*;
- transferir el embrión resultante al útero de una hembra de mamífero.

El embrión se puede transferir al útero de una hembra durante el mismo ciclo en el que se aplica el protocolo de COH y se recolectan el uno o más óvulos, pero también es posible transferir el embrión en un ciclo posterior. No obstante, debido a la administración de la sustancia de LH, el presente método facilita tasas de implantación altas cuando el protocolo de COH y la transferencia del embrión se producen dentro del mismo ciclo. Por lo tanto, en una realización particularmente preferida, la hiperestimulación ovárica controlada y la transferencia del embrión se llevan a cabo dentro de un ciclo.

La co-administración de la sustancia de LH en conformidad con la presente invención obedece al propósito de prevenir la deficiencia de LH (menos de 1 U.I. por litro de suero sanguíneo) en la hembra que se somete al tratamiento. Por lo tanto, los beneficios de la presente invención son particularmente apreciados cuando la administración de la sustancia de FSH y el antagonista de GnRH, sin la sustancia de LH, puedan reducir el nivel de LH del suero sanguíneo de la hembra por debajo de 1 U.I./litro, preferiblemente por debajo de 0,5 U.I./litro.

En una realización preferida de la invención, la sustancia de LH se administra en una cantidad eficaz para mantener la concentración de sustancias de LH (endógenas y exógenas) en el suero sanguíneo de la hembra a un nivel equivalente o mayor de 1 U.I. de LH/litro, preferiblemente mayor de 1,2 U.I. de LH/litro. Las sustancias de LH que se pueden emplear convenientemente en el presente método incluyen LH recombinante (recLH), gonadotropinas quiméricas o modificadas de otra manera con actividad de LH, compuestos de peso molecular bajo con actividad de LH y mezclas de los mismos.

Para prevenir los síntomas de la deficiencia de LH, se administra convenientemente la sustancia de LH a una dosis diaria que es equivalente a una dosis subcutánea de al menos 1 U.I., preferiblemente al menos 1,4 U.I., más preferiblemente al menos 1,7 U.I. y lo más preferiblemente al menos 2 U.I. de LH recombinante por Kg. de peso corporal. Habitualmente la cantidad máxima diaria a la que se administra la sustancia de LH no excede de la equivalente a una dosis subcutánea de 40 U.I. por Kg. de peso corporal. Preferiblemente dicha cantidad máxima diaria no excede de la equivalente a una dosis subcutánea de 25 U.I. por Kg de peso corporal, más preferiblemente no excede de la equivalente a una dosis subcutánea de 15 U.I. por Kg de peso corporal.

La sustancia de FSH se administra preferiblemente en una cantidad equivalente a una dosis diaria subcutánea de 1 a 15 U.I. de FSH por Kg de peso corporal.

Con el presente método se obtienen los mejores resultados si se administra el agonista de GnRH a una dosis suficientemente alta para que se consiga la prevención de incrementos repentinos prematuros de LH prácticamente en todas las hembras que reciben el tratamiento. Así pues, en una realización preferida, se administra el antagonista de GnRH en una cantidad equivalente a una dosis diaria subcutánea de al menos 0,6 mg de ganirelix, más preferiblemente de al menos 0,8 mg de ganirelix y lo más preferiblemente de al menos 1 mg de ganirelix. Generalmente el antagonista de GnRH se administra en una cantidad que no excede de la equivalente a una dosis diaria subcutánea de 4,0 mg. Preferiblemente dicha cantidad no excede de la equivalente a una dosis diaria subcutánea de 3,0 mg, más preferiblemente no excede de la equivalente a una dosis diaria subcutánea de 2,5 mg.

Es crucial que se comience la administración del antagonista de GnRH lo suficientemente temprano para minimizar la oportunidad de un incremento repentino prematuro de LH. Un indicador fiable de la oportunidad que se produzca incremento repentino prematuro de LH es el tamaño del folículo ovárico que se desarrolla, y en particular el tamaño

del más grande de estos folículos que se desarrollan. Preferiblemente, el antagonista de GnRH se administra al menos durante el período que comienza en el momento en que el folículo ovárico más grande que se desarrolla ha alcanzado un diámetro medio de 14 mm, preferiblemente de 12 mm, lo más preferiblemente 10 mm y que termina un día antes de la administración de la sustancia de ML en una cantidad eficaz para estimular la reanudación de la meiosis y la luteinización.

Para conseguir el efecto deseado sobre la histología endometrial, el antagonista de GnRH se administra al menos durante el período que comienza o 6 días después del comienzo de la administración de la sustancia de FSH, o al menos 4 días antes de la administración de la sustancia de ML en una cantidad eficaz para estimular la reanudación de la meiosis y la luteinización, lo que sea anterior, y que termina un día antes de dicha administración de sustancia de ML.

Para compensar eficazmente el efecto de disminución de LH del antagonista de GnRH, la administración de la sustancia de LH debería comenzar inmediatamente o muy poco después de que haya comenzado la administración de antagonista de GnRH y se debería continuar durante el mismo tiempo que se administre el antagonista de GnRH. Preferiblemente la sustancia de LH se administra al menos durante el período que comienza 2 días después del comienzo de la administración del antagonista de GnRH y que termina con la interrupción de la administración del antagonista de GnRH. Más preferiblemente la sustancia de LH se co-administra con el antagonista de GnRH en toda la extensión del tratamiento.

La sustancia de FSH se administra convenientemente al menos durante el período que comienza 8 días después de la menstruación espontánea de la hembra hasta el día antes de la administración de la sustancia de ML. Más preferiblemente la administración de la sustancia de FSH se comienza no más tarde de 6 días después de la menstruación de la hembra incluso más preferiblemente en el segundo día después de la menstruación.

En principio, el presente método puede emplear convenientemente cualquier antagonista de GnRH conocido en la técnica. Ejemplos de antagonistas de GnRH adecuados incluyen ganirelix, cetorelix, un precursor de ganirelix, un precursor de cetorelix, análogos de péptidos lineales antagonistas de hormona liberadora de LH (por ejemplo según se describen en las patentes de EE.UU. 5.140.835 y 5.171.835), derivados de hexapéptidos cíclicos (según se describen en JP-A 61 191698) y derivados de péptidos bicíclicos (según se describen en J. of Medic. Chem. (1993), 36, 3265-73), o mezclas de los mismos. Preferiblemente el antagonista de GnRH que se emplea en el presente método se selecciona entre el grupo que consiste en ganirelix, cetorelix y mezclas de los mismos.

El presente método de COH emplea una sustancia de LH para prevenir los síntomas de la deficiencia de LH, a la que sigue una dosis alta (única) de sustancia de ML para estimular la meiosis y la luteinización después de que el folículo principal haya alcanzado la madurez y se interrumpe la administración de FSH y antagonista de GnRH. El objetivo de administrar la sustancia de ML en esta etapa del ciclo es imitar el incremento repentino de LH que se produce durante el ciclo de menstruación normal y que induce la reanudación de la meiosis, la luteinización y la ovulación. Junto con LH se puede usar una amplia gama de otras sustancias farmacéuticas para desencadenar dichas respuestas. Preferiblemente, la sustancia de ML que se usa en el presente método se selecciona entre el grupo que consiste en LH recombinante, gonadotropina coriónica urinaria (uCG), CG recombinante, hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), agonistas de GnRH y otras sustancias capaces de estimular la liberación de LH por la pituitaria, gonadotropinas químicas o modificadas de otra manera con actividad de LH, compuestos de peso molecular bajo con actividad de LH y mezclas de las mismas. Más preferiblemente la sustancia de LH se selecciona entre LH recombinante, gonadotropina coriónica urinaria (uCG), CG recombinante, hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y mezclas de las mismas. Lo más preferiblemente, la sustancia de ML que se usa para estimular la reanudación de la meiosis y la luteinización es recLH o uCG.

La cantidad de sustancia de ML que se administra en conformidad con el presente método preferiblemente es superior a una cantidad que es equivalente a una dosificación subcutánea de al menos 2.000 U.I. de gonadotropina coriónica urinaria humana (uhCG), más preferiblemente dicha cantidad es equivalente a una dosis subcutánea de 5.000-10.000 U.I. de uhCG. Preferiblemente la sustancia de ML se administra en una dosis oral o parenteral única. Lo más preferiblemente la sustancia de ML se administra por vía subcutánea u oralmente.

En toda la extensión de este documento, la expresión "administración parenteral" abarca todos los modos de administración que requieren inyección, implantación o administración tópica, excepto la ruta oral/intestinal. Ejemplos adecuados de administración parenteral incluyen administración intramuscular, intravenosa, subcutánea, intravaginal, transdérmica e intranasal.

Como se ha observado anteriormente en este documento, es muy conocido que tanto FSH como LH se pueden aislar a partir de orina de hembras. La LH aislada a partir de orina es menos adecuada para uso en el presente método, puesto que tiene un período de semidescomposición *in vitro* muy corto ($t_{1/2}$: 10-20 minutos) y se metaboliza muy rápidamente. La LH obtenida a partir de una línea celular recombinante (recLH) es mucho más estable ($t_{1/2}$: 12-13 horas). En consecuencia, en una realización particularmente preferida, la sustancia de LH que se usa para prevenir o suprimir los síntomas de deficiencia de LH se obtiene a partir de una línea celular recombinante.

La sustancia de FSH que se usa en el presente procedimiento se puede seleccionar convenientemente entre el

grupo que consiste en FSH recombinante (recFSH), FSH urinaria (uFSH), muteínas agonistas de FSH y/o compuestos heterocíclicos de bajo peso molecular (menos de 600 dalton) que presentan actividad agonista de FSH. Preferiblemente la sustancia de FSH es recFSH o uFSH. Aunque la FSH de origen urinario se comporta casi igual de bien que recFSH, se destaca que el aislamiento de principios activos a partir de fluidos corporales se asocia con pureza más baja, menos regularidad del producto y riesgo de transferencia de enfermedades. Por lo tanto, en una realización más preferida, la sustancia de FSH es FSH que se obtiene a partir de una línea celular recombinante.

El objetivo primario de la co-administración de sustancia de LH en el presente método es prevenir la deficiencia de LH, en particular con el objetivo de conseguir tasas de implantación altas, esto es tasas de implantación que sean al menos tan buenas como las que se obtienen con agonistas de GnRH.

Por lo tanto, en una realización preferida, el presente método se usa para tratar hembras en las que la deficiencia de LH es tal que afecta adversamente a la implantación del embrión.

Con el presente método de COH se obtienen los mejores resultados si se administran la sustancia de FSH y la sustancia de LH al menos una vez al día. Preferiblemente también se administra el agonista de GnRH al menos una vez al día. El modo de administración preferido es parenteral, más preferiblemente subcutáneo.

Se describe además un kit farmacéutico para uso en un método de hiperestimulación controlada, kit que comprende:

- al menos una unidad de dosificación parenteral u oral que contiene una o más sustancias de FSH en una cantidad equivalente a una dosis subcutánea de 50-1500 U.I. de FSH;
- al menos una unidad de dosificación parenteral que contiene uno o más antagonistas de GnRH en una cantidad equivalente a una dosis subcutánea de 0,5-25 mg de ganirelix;
- al menos una unidad de dosificación parenteral que contiene una o más sustancias de LH en una cantidad equivalente a una dosis subcutánea de 50-3000 U.I. de LH recombinante;

en el que la sustancia de LH no se obtiene a partir de orina de hembras humanas. Las unidades de dosificación anteriormente mencionadas que contienen sustancia de FSH, antagonista de GnRH o sustancia de LH se pueden ensamblar como unidades de dosificación separadas, o se pueden combinar en 2 o incluso en una unidad de dosificación única.

En una realización preferida las unidades de dosificación en el presente kit están diseñadas para administración al menos de una vez al día, conteniendo la una o más sustancias de FSH en una cantidad equivalente a una dosis subcutánea de 100-1200 U.I. de FSH, el uno o más antagonistas de GnRH en una cantidad equivalente a una dosis subcutánea de 0,5-4 mg de ganirelix, y la una o más sustancias de LH en una cantidad equivalente a una dosis subcutánea de 100-1000 U.I. Más preferiblemente, el kit comprende una unidad de dosificación que contiene el uno o más antagonistas de GnRH en una cantidad equivalente a una dosis subcutánea de al menos 0,6 mg de ganirelix, más preferiblemente de al menos 0,8 mg de ganirelix, incluso más preferiblemente de al menos 1,0 mg de ganirelix y lo más preferiblemente de al menos 1,1 mg de ganirelix. Estas últimas unidades de dosificación preferiblemente contienen el uno o más antagonistas de GnRH en una cantidad que no excede de la equivalente a una dosis subcutánea de 3 mg de ganirelix, más preferiblemente en una cantidad que no excede de la equivalente a una dosis subcutánea de 2,5 mg de ganirelix.

El presente kit puede contener adicionalmente una unidad de dosificación parenteral u oral única que contiene una o más sustancias de ML en una cantidad equivalente a una dosis subcutánea de al menos 2.000 U.I. de uhCG, preferiblemente equivalente a una dosis subcutánea de 5.000-10.000 U.I. de uhCG. En otra realización preferida del presente kit, las unidades de dosificación que contienen una o más sustancias de FSH, la unidad de dosificación que contiene uno o más antagonistas de GnRH y la unidad de dosificación que contiene una o más sustancias de LH se combinan en un cartucho para auto-administración subcutánea una vez al día.

Preferiblemente todas las unidades de dosificación dentro del presente kit son unidades de dosificación parenteral. Además, las unidades de dosificación parenteral en el kit están ajustadas preferiblemente para administración intramuscular o subcutánea.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que, sin embargo, no se han de interpretar como limitantes. Las características que se desvelan en la descripción anterior, en los siguientes ejemplos y en las reivindicaciones, tanto separadamente como en cualquier combinación de los mismos, pueden ser material para poner en práctica la invención en diversas formas de la misma.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se realiza un ensayo clínico abierto controlado para investigar la eficacia, seguridad, y tolerancia de la prevención de incremento repentino prematuro de LH endógena en 90 sujetos hembra que se someten a COH y posterior IVF y

transferencia de embrión (ET), usando administración diaria subcutánea, desde el día 6 de tratamiento con FSH recombinante hasta, e incluyéndolo, el día del tratamiento con hCG urinaria, de 0,25 mg de cetorelix (30 sujetos), 2,0 mg de cetorelix (30 sujetos) o 2,0 mg de cetorelix combinado con 400 U.I. de recLH (30 sujetos).

5 Aunque este tratamiento es adecuado para todos los tipos de pacientes de IVF (por ejemplo dentro del intervalo de edad de 18 a 45 años, con o sin que presenten síndrome ovárico poliquístico y con o sin ciclo regular), en la investigación se fijan los siguientes criterios de selección: hembras sanas miembros de parejas infértiles; edad en el momento del cribado entre 20 y 39 años; un ciclo menstrual regular, y dispuestas a dar consentimiento escrito con conocimiento de causa. Sin embargo, no se toman precauciones especiales concernientes al peso corporal o al índice de masa corporal.

10 Antes de la primera administración de FSH recombinante se toma una muestra de sangre para análisis hormonal (estradiol y LH) y se realiza una prueba estándar de hCG urinaria para descartar embarazo. Se comienza el tratamiento con FSH recombinante el día 2 o el 3 de la menstruación mediante inyección diaria subcutánea hasta el día de la administración de hCG. Durante los primeros 5 días de tratamiento con FSH recombinante la dosis diaria se fija en 150 U.I. Comenzando el día 6, se toman muestras de sangre para análisis de hormonas una vez cada dos días antes de la administración del fármaco y se realiza vigilancia ultrasonográfica del crecimiento folicular para
15 ajustar, si fuera necesario, la dosis inyectable diaria de FSH recombinante.

Se administra una inyección subcutánea con hCG urinaria (10.000 U.I.) cuando tres folículos al menos tienen un tamaño que supera un diámetro de 17 mm según se mide mediante escaneo por ultrasonidos y se realiza posteriormente recuperación de oocito típicamente 30-36 horas más tarde.

20 Se encuentra que una dosificación diaria subcutánea de 2,0 mg de cetorelix (con o sin 400 U.I. de recLH) es más eficaz para prevenir un incremento repentino prematuro de LH que una dosificación subcutánea de 0,25 mg. Esta eficacia es especialmente evidente en pacientes de IVF que se someten a COH que tienen un peso corporal de más de 75 kg. Además, la administración diaria subcutánea de cetorelix a una dosificación diaria de 2,0 mg (con o sin 400 U.I. de recLH) se tolera bien y no muestra evidencia de efectos adversos en mujeres que se someten a COH y
25 posterior IVF y ET.

Ejemplo 2

Se recuperan oocitos de hembras humanas que se han sometido a COH según se ha expuesto en el ejemplo 1. Los oocitos se fertilizan posteriormente *in vitro* y dos días más tarde se transfieren no más de dos embriones al útero de la paciente. En orden de magnitud, las tasas de implantación y embarazo más altas se obtienen en pacientes de
30 IVT, en las que se previenen los incrementos repentinos prematuros de LH mediante dosificación diaria de 2,0 mg de cetorelix y 400 U.I. de recLH. Se obtienen tasas de implantación y embarazo más bajas en pacientes de IVT, en las que se previenen los incrementos repentinos prematuros de LH mediante dosis diarias de 0,25 mg de cetorelix. Finalmente, las tasas de implantación y embarazo más bajas se obtienen en pacientes de IVT, en las que se previenen los incrementos repentinos prematuros de LH mediante dosificación diaria de 2,0 mg de cetorelix (sin co-
35 administración de recLH).

Ejemplo 3

Se repiten los ejemplos 1 y 2 usando 2,0 mg de ganirelix en lugar de 2,0 mg de cetorelix. Los resultados que se obtienen son muy similares a los que se describen en los ejemplos 1 y 2.

40

REIVINDICACIONES

1. Uso de hormona luteinizante recombinante (recLH) en la fabricación de una composición farmacéutica para uso en un método de hiperestimulación ovárica controlada (COH) en una hembra de mamífero, comprendiendo dicho método la administración a dicha hembra de:

- 5 • hormona estimuladora del folículo recombinante (recFSH) u hormona estimuladora del folículo urinaria (uFSH) en una cantidad equivalente a una dosis diaria subcutánea de 1 a 15 U.I. de FSH por Kg de peso corporal para estimular desarrollo folicular múltiple;
- un antagonista de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en una cantidad equivalente a una dosis diaria subcutánea de 0,8-4,0 mg de ganirelix para prevenir un incremento repentino prematuro de LH, dicho antagonista de GnRH se selecciona entre el grupo que consiste en ganirelix, cetrorelix y mezclas de los mismos;
- 10 • recLH en una cantidad equivalente a una dosis diaria subcutánea entre 2 y 15 U.I. de recLH por kg de peso corporal para prevenir o suprimir los síntomas de deficiencia de LH que son resultado de la administración del antagonista de GnRH,

15 a lo que sigue la administración de una sustancia que induce la meiosis y la luteinización (ML) que se selecciona entre el grupo que consiste en gonadotropina coriónica urinaria (uCG), CG recombinante, LH recombinante, GnRH o una mezcla de las mismas en una cantidad equivalente a una dosis subcutánea de 5.000-10.000 U.I. de gonadotropina coriónica humana urinaria (uhCG), en la que dicho tratamiento con recFSH o uFSH se comienza no más tarde de 6 días después de la menstruación hasta el día antes de la administración de la sustancia de ML, y dichos antagonista de GnRH y recLH se administran desde el día 6 del tratamiento con recFSH o uFSH hasta un día
20 antes de la administración de la sustancia de ML.

2. El uso según la reivindicación 1, en el que el antagonista de GnRH se administra preferiblemente en una cantidad que no excede a la equivalente a una dosis diaria subcutánea de 3,0 mg, más preferiblemente no excede a la equivalente a una dosis diaria subcutánea de 2,5 mg.

25 3. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la recFSH o uFSH, el antagonista de GnRH y la recLH se administran al menos una vez al día, preferiblemente por vía parenteral.

4. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el tratamiento con recFSH o uFSH se comienza en el segundo día después de la menstruación.