

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 942**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/46** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/575** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2008 E 08808054 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2197415**

54 Título: **Composiciones y medios para tratar leiomiomas uterinos, leiomioma, mioma, fibroides uterinos, endometriosis, adenomiosis y trastornos relacionados por mifepristona.**

30 Prioridad:

**20.09.2007 US 960205 P**

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

**13.06.2014**

73 Titular/es:

**LAPIDOT MEDICAL IMPORT AND MARKETING LTD (100.0%)  
8 Hashita St., P.O. Box 3552, Caesarea Ind. Park  
Israel 38900, IL**

72 Inventor/es:

**KATZ, DANIEL**

74 Agente/Representante:

**ÁLVAREZ LÓPEZ, Fernando**

**ES 2 467 942 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

Composiciones y medios para tratar leiomiomas uterinos, leiomioma, mioma, fibroides uterinos, endometriosis, adenomiosis y trastornos relacionados por mifepristona

5

### CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a tratar afecciones uterinas en mujeres, más específicamente la invención se refiere a un comprimido vaginal que comprende composiciones de mifepristona. La invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos, especialmente leiomiomas, leiomioma, mioma, fibroides uterinos, endometriosis, adenomiosis y trastornos relacionados por mifepristona.

10

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los leiomiomas uterinos son tumores pélvicos benignos comunes que se producen en hasta el 35 % de las mujeres de edad superior a 35 años y representan hasta el 40 % de todas las histerectomías. Los fibroides uterinos son tumores benignos del útero constituidos por músculo liso y las proteínas de la matriz extracelular colágeno y elastina. Son excepcionalmente comunes; la incidencia acumulada de un diagnóstico de fibroides en mujeres de edad 25 a 45 es aproximadamente el 30 por ciento.

20

Los fibroides uterinos pueden producir hemorragia uterina anormal, dismenorrea, dolor de la espalda inferior y dolor pélvico no cíclico. También pueden contribuir a síntomas relacionados con una masa pélvica agrandada (por ejemplo, frecuencia urinaria o estreñimiento).

25 Los fibroides uterinos también están asociados a un elevado riesgo de complicaciones del embarazo, y con infertilidad, aunque no está claro si esta asociación es causante o no. Los síntomas asociados a fibroides uterinos pueden tener un impacto significativo sobre la calidad de vida, con puntuaciones en medidas estándar que son comparables a aquellas para otras enfermedades crónicas importantes.

30 Los presentes tratamientos para fibroides uterinos incluyen:

#### Terapias invasivas:

- 35 • Embolización de las arterias uterinas - tratamiento no quirúrgico que bloquea los vasos sanguíneos que "alimentan" el fibroide uterino, haciendo que se encoja.
- Coagulación usando cauterización o láser.
- Miomectomía - eliminación del fibroide uterino en un procedimiento quirúrgico (alta probabilidad de complicaciones).
- 40 • Miomectomía laparoscópica.
- Histerectomía - eliminación del útero entero en un procedimiento quirúrgico (alta probabilidad de complicaciones).
- Ultrasonidos enfocados guiados por RM - destruyen tumores enfocando haces de ultrasonidos de alta intensidad sobre los crecimientos, elevando la temperatura suficientemente para destruirlos. El tratamiento está guiado por imágenes de resonancia magnética (RM).

45

#### Terapias médicas:

- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Anticonceptivos orales (AO).
- 50 • Agentes progestacionales.
- Otros agentes orales identificados en la búsqueda de bibliografía (por ejemplo, mifepristona, tibolona, preparaciones herbales).
- Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (tanto como terapia primaria como un auxiliar a miomectomía o histerectomía) - fármacos que bloquean la producción de estrógenos, privando a los
- 55 fibroides uterinos de estrógenos y haciéndoles que encojan.

Sin intervención ("actitud expectante").

Hasta recientemente, las opciones de tratamiento no quirúrgico para leiomiomas sintomáticos eran limitadas. El tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) produce una disminución en el tamaño del leiomioma de aproximadamente el 36 % después de 12 semanas y una disminución significativa en 5 síntomas asociados. Sin embargo, en el plazo de 6 meses desde que se completa el tratamiento, el útero vuelve al tamaño de antes del tratamiento y se repiten los síntomas. Aunque los efectos secundarios del hipoestrogenismo limitan la duración del tratamiento, se ha mostrado que tiene desenlaces clínicamente beneficiosos en contextos prequirúrgicos a corto plazo. Se ha mostrado que la embolización de las arterias uterinas reduce el tamaño del leiomioma el 35-69 %, mejora la menorragia y reduce el dolor, pero experiencia limitada ha mostrado posibles 10 complicaciones. No se han realizado ensayos controlados aleatorizados, y no se ha informado de eficacia a largo plazo.

Los estudios han sugerido que el crecimiento de leiomiomas es dependiente de esteroides y que la actividad mitótica en leiomiomas es la mayor en la fase lútea. Estudios recientes han proporcionado pruebas bioquímicas, histológicas 15 y clínicas adicionales de que la progesterona tiene una función crítica en el crecimiento de leiomiomas. Recientemente se ha mostrado que la mifepristona, un modulador de receptores de progesterona con propiedades principalmente antagonistas, reduce el tamaño de leiomiomas.

La disponibilidad de un tratamiento no quirúrgico seguro y eficaz de fibroides uterinos sintomáticos tiene una 20 importancia clínica, económica y de salud pública considerable.

La solicitud de patente WO9808471 de MOO-YOUNG y col. enseña la administración vaginal de mifepristona como un procedimiento de anticoncepción. La mifepristona se administra mediante un dispositivo tal como un parche, anillo vaginal, implante vaginal o uterino durante un periodo de múltiples días. La solicitud de patente US5468741 a 25 Yen enseña el uso de bajos niveles de mifepristona para tratar leiomiomas, administrada por vía oral. La patente 741 desvela mifepristona vaginalmente administrada por implantes intravaginales e intrauterinos que liberan lentamente mifepristona. Los implantes de este tipo tienen varios inconvenientes, son moderadamente invasivos, frecuentemente inconvenientes de usar, incómodos, posibles fuentes de infecciones crónicas y pueden promover una reacción inflamatoria.

30 La solicitud de patente W003017974A1 de Pantarhei Bioscience B.V. se refiere al tratamiento de trastornos ginecológicos benignos por administración intravaginal de un vehículo de administración de fármaco que comprende antiestrógeno. El antiestrógeno puede administrarse en un kit farmacéutico, opcionalmente, que comprende adicionalmente mifepristona. La mifepristona se administra mediante un vehículo de administración intravaginal de 35 liberación lenta, liberando bajas cantidades del fármaco durante un largo periodo de tiempo, sin interrupción. La publicación anteriormente mencionada enseña específicamente el tratamiento de fibroides uterinos con la combinación de raloxifeno y mifepristona. Se declara en esta publicación que la combinación de raloxifeno y mifepristona es más eficaz en la reducción del tamaño de los fibroides que los resultados obtenidos usando raloxifeno solo. Sin embargo, la eficacia terapéutica de mifepristona vaginalmente administrada, formulada en otras 40 formas de administración, es decir, forma liberación inmediata, tiene que explotarse todavía.

Sería beneficioso para el paciente combinar la eficacia del tratamiento de mifepristona de leiomiomas con la capacidad de administrarlo vaginalmente, evitando los inconvenientes y problemas asociados a la administración por 45 vía oral tales como el efecto de 'absorción rápida', cumplimiento del paciente y dosis orales relativamente altas con el fin de lograr una concentración eficaz del fármaco en el tejido diana. Sigue existiendo una necesidad que se sentía desde hace tiempo de proporcionar medios y procedimiento de tratamiento de leiomiomas uterinos, leiomioma, mioma, fibroides uterinos y trastornos relacionados con una composición terapéutica vaginalmente introducida que no está asociada a un implante.

## 50 RESUMEN DE LA INVENCION

Es un objeto de la invención proporcionar un comprimido vaginalmente administrable útil para tratar leiomiomas, leiomioma, mioma, fibroides uterinos, endometriosis, adenomiosis y otros trastornos uterinos. El comprimido 55 comprende mifepristona, al menos un excipiente o diluyente no efervescente, y al menos un excipiente efervescente, en el que dicho comprimido se formula en una forma de liberación inmediata.

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido vaginalmente administrable en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación inferior a aproximadamente 15 minutos en la vagina.

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido vaginalmente administrable en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 60 minutos en la vagina.

5 Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido vaginalmente administrable en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación inferior a aproximadamente 3 minutos en agua a temperatura ambiente.

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido vaginalmente administrable en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación de entre aproximadamente 3 minutos y aproximadamente 15 minutos en agua a temperatura ambiente.

10

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido vaginalmente administrable en el que el comprimido comprende entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg de mifepristona y entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 12 % en peso de excipiente efervescente.

15 Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido vaginalmente administrable en el que el comprimido comprende entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg de mifepristona.

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido vaginalmente administrable en el que el comprimido comprende entre aproximadamente el 6 y el 8 % en peso de excipiente efervescente.

20

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido vaginalmente administrable en el que el comprimido está configurado para administración en una dosificación unitaria diaria de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 30 mg de mifepristona.

25 Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido vaginalmente administrable en el que el comprimido está configurado para administración en una dosificación unitaria diaria inferior a aproximadamente 5 mg de mifepristona.

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido vaginalmente administrable en el que el comprimido se proporciona adicionalmente con un aplicador convencional adecuado para administración vaginal.

30

Es otro objeto de la invención proporcionar un kit útil para tratar leiomiomas leiomioma, mioma, fibroides uterinos, endometriosis, adenomiosis y otros trastornos uterinos. El kit que comprende: una pluralidad de comprimidos; un aplicador para administración vaginal; e instrucciones para el uso de los comprimidos y el aplicador. El comprimido anteriormente mencionado comprende mifepristona, al menos un excipiente o diluyente no efervescente, y al menos un excipiente efervescente, en el que dicho comprimido se formula en una forma de liberación inmediata.

35

Es otro objeto de la invención desvelar el anterior kit detallado en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación inferior a aproximadamente 15 minutos en la vagina.

40 Es otro objeto de la invención desvelar el anterior kit detallado en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 60 minutos en la vagina.

Es otro objeto de la invención desvelar el anterior kit detallado en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación inferior a aproximadamente 3 minutos en agua a temperatura ambiente.

45

Es otro objeto de la invención desvelar el anterior kit detallado en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación de entre aproximadamente 3 minutos y aproximadamente 15 minutos en agua a temperatura ambiente.

50 Es otro objeto de la invención desvelar el anterior kit detallado en el que el comprimido comprende entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg de mifepristona y entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 12 % en peso de excipiente efervescente.

Es otro objeto de la invención desvelar el anterior kit detallado en el que el comprimido comprende entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg de mifepristona.

55

Es otro objeto de la invención desvelar el anterior kit detallado en el que el comprimido comprende entre aproximadamente el 6 y el 8 % en peso de excipiente efervescente.

Es otro objeto de la invención desvelar el anterior kit detallado en el que el comprimido está configurado para

administración en una dosificación unitaria diaria de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 30 mg de mifepristona.

5 Es otro objeto de la invención desvelar el anterior kit detallado en el que el comprimido está configurado para administración en una dosificación unitaria diaria inferior a aproximadamente 5 mg de mifepristona.

Es otro objeto de la invención proporcionar un comprimido para administración vaginal que comprende mifepristona, preparado por las etapas de: preparar una mezcla que consiste en mifepristona y al menos un excipiente o diluyente no efervescente farmacéuticamente aceptable y al menos un excipiente efervescente en el que el comprimido está  
10 en una forma de liberación inmediata y formar un comprimido por compactación directa de la mezcla del comprimido.

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido para administración vaginal preparado por las anteriores etapas detalladas en el que la mezcla se prepara adicionalmente por las etapas de: preparar una primera mezcla que consiste en agua y la mifepristona, para obtener mifepristona humedecida; y, secar la mifepristona humedecida  
15 para obtener mifepristona seca y mezclar la mifepristona seca con al menos un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para formar una segunda mezcla.

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido para administración vaginal preparado por las anteriores etapas detalladas en el que la primera mezcla comprende adicionalmente un excipiente farmacéuticamente  
20 aceptable.

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido para administración vaginal preparado por las anteriores etapas detalladas en el que la segunda mezcla comprende adicionalmente un excipiente efervescente.

25 Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido para administración vaginal preparado por las anteriores etapas detalladas en el que el comprimido es útil para tratar leiomiomas uterinos, leiomioma, mioma, fibroides uterinos, endometriosis, adenomiosis y otros trastornos relacionados, comprendiendo el comprimido mifepristona, al menos un excipiente o diluyente no efervescente, y al menos un excipiente efervescente.

30 Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido para administración vaginal preparado por las anteriores etapas detalladas en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación inferior a 15 minutos en la vagina.

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido para administración vaginal preparado por las anteriores etapas detalladas en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación de entre 15 minutos y aproximadamente  
35 60 minutos en la vagina.

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido para administración vaginal preparado por las anteriores etapas detalladas en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación inferior a 3 minutos en agua a temperatura ambiente.  
40

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido para administración vaginal preparado por las anteriores etapas detalladas en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación de entre 3 minutos y aproximadamente 15 minutos en agua a temperatura ambiente.

45 Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido para administración vaginal preparado por las anteriores etapas detalladas en el que el comprimido comprende entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg de mifepristona y entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 12 % en peso de excipiente efervescente.

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido para administración vaginal preparado por las anteriores etapas detalladas en el que el comprimido comprende entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg de mifepristona.  
50

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido para administración vaginal preparado por las anteriores etapas detalladas en el que el comprimido comprende entre aproximadamente el 6 y el 8 % en peso de excipiente efervescente.  
55

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido para administración vaginal preparado por las anteriores etapas detalladas en el que el comprimido se administra en una dosificación unitaria diaria de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 30 mg de mifepristona.

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido para administración vaginal preparado por las anteriores etapas detalladas en el que el comprimido se administra en una dosificación unitaria diaria inferior a aproximadamente 5 mg de mifepristona.

5

Es otro objeto de la invención desvelar el comprimido para administración vaginal preparado por las anteriores etapas detalladas en el que el comprimido se proporciona adicionalmente con un aplicador convencional adecuado para administración vaginal.

10 Adicionalmente se describe un procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos, especialmente leiomiomas uterinos, leiomioma, mioma, fibroides uterinos, endometriosis, adenomiosis y otros trastornos relacionados, que comprende etapas de: obtener un comprimido vaginalmente administrable, comprendiendo el comprimido mifepristona, al menos un excipiente o diluyente no efervescente, y al menos un excipiente efervescente; y, administrar el comprimido vaginalmente a una dosificación terapéuticamente eficaz.

15

Adicionalmente se describe el procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos en el que el comprimido se prepara por las etapas de: preparar una mezcla que consiste en mifepristona y al menos un excipiente o diluyente no efervescente farmacéuticamente aceptable y al menos un excipiente efervescente; y formar un comprimido por compactación directa de la mezcla.

20

Adicionalmente se describe el procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos en el que la mezcla se prepara adicionalmente por las etapas de: preparar una primera mezcla que consiste en agua y la mifepristona, para obtener mifepristona humedecida; y, secar la mifepristona humedecida para obtener mifepristona seca; y, mezclar la mifepristona seca con al menos un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para formar una segunda

25 mezcla.

Adicionalmente se describe el procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos en el que la segunda mezcla comprende además al menos un excipiente efervescente.

30 Adicionalmente se describe el procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos en el que el comprimido está en una forma de liberación inmediata.

Adicionalmente se describe el procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación inferior a 15 minutos en la vagina.

35

Adicionalmente se describe el procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60 minutos en la vagina.

40 Adicionalmente se describe el procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación inferior a 3 minutos en agua a temperatura ambiente.

Adicionalmente se describe el procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación de entre aproximadamente 3 minutos y aproximadamente 15 minutos en agua a temperatura ambiente.

45

Adicionalmente se describe el procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos en el que el comprimido comprende entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg de mifepristona y entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 12 % en peso de excipiente efervescente.

50 Adicionalmente se describe el procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos en el que el comprimido comprende entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 20 mg de mifepristona.

Adicionalmente se describe el procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos en el que el comprimido comprende entre aproximadamente el 6 y el 8 % en peso de excipiente efervescente.

55

Adicionalmente se describe el procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos en el que el procedimiento comprende además etapas de administrar el comprimido en una dosificación unitaria diaria de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 30 mg de mifepristona.

Adicionalmente se describe el procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos en el que el procedimiento

comprende además etapas de administrar el comprimido en una dosificación unitaria diaria inferior a aproximadamente 5 mg de mifepristona.

Adicionalmente se describe el procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos en el que el procedimiento comprende además etapas de aplicar el comprimido por un aplicador convencional adecuado para administración vaginal.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 Con el fin de entender la invención y de ver cómo puede implementarse en la práctica, ahora se adapta una pluralidad de realizaciones para ser descritas, a modo de ejemplo no limitante solo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

la **Fig. 1** es una ilustración de realizaciones preferidas de la invención.

15

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se proporciona la siguiente descripción, junto a todos los capítulos de la presente invención, de manera que se permita a cualquier experto en la materia hacer uso de dicha invención y exponer los mejores modos contemplados por el inventor de llevar a cabo la presente invención. Sin embargo, diversas modificaciones están adaptadas para seguir siendo evidentes a aquellos expertos en la materia, ya que los principios genéricos de la presente invención se han definido específicamente para proporcionar medios para tratar trastornos uterinos, especialmente leiomiomas, leiomioma, mioma, fibroides uterinos, endometriosis, adenomiosis, introduciendo una composición terapéutica vaginalmente.

25

Se proporciona una composición específica para un comprimido diseñado para administrarse intravaginalmente a leiomiomas uterinos y al endometrio. Es un principio fundamental de la invención proporcionar la composición de comprimido especialmente adecuada para el área vaginal y uterina ya que el comprimido se formula para disolverse inmediatamente en el entorno vaginal. La composición contiene un componente efervescente que proporciona un corto tiempo de disgregación, liberación eficaz y una rápida captación de los principios activos en el área vaginal y uterina. La composición está adicionalmente adaptada al entorno vaginal y uterino porque ningún residuo de comprimido queda después de cada periodo de tratamiento. La administración del fármaco, intravaginalmente como se ha desvelado en el presente documento, se dirige próxima al sitio de enfermedad y así es menos sistémica que los fármacos o composiciones administrados por vía oral. Como el procedimiento de administración está relativamente localizado, dosis menores pueden administrarse al paciente, mientras que se mantiene el efecto terapéutico.

30

La mifepristona es un esteroide sintético con efectos antiprogestacionales. El tratamiento con mifepristona administrable por vía oral está asociado a reducción en el tamaño uterino y de fibroides uterinos y mejora de síntomas de fibroides uterinos con dosis de mifepristona de 5 mg - 50 mg. Hasta la fecha, la mifepristona está autorizada en varios países para su uso en cuatro indicaciones: interrupción temprana del embarazo (TOP), dilatación cervical antes de TOP quirúrgica, preparación para TOP inducida por prostaglandinas durante el segundo trimestre y expulsión de un feto muerto durante el tercer trimestre.

45

La mifepristona vaginal es una terapia no invasiva que representa una alternativa viable a otras terapias médicas con menos efectos secundarios.

La administración vaginal tiene varios beneficios. El área vaginal se caracteriza por un alto riego sanguíneo, produciendo la captación rápida y constante de fármacos, concentraciones menores y más constantes en suero que la administración de fármacos orales y la ausencia de metabolismo del hígado, que permite menos dosis con menores efectos secundarios.

50

La mifepristona de baja dosis a largo plazo puede administrarse a mujeres perimenopáusicas con grandes fibroides uterinos sintomáticos hasta la menopausia, cuando los fibroides uterinos normalmente remiten.

55

Según la invención se proporciona un comprimido vaginalmente administrable que comprende mifepristona, al menos un excipiente o diluyente no efervescente, y al menos un excipiente efervescente. El comprimido anteriormente mencionado se formula en una forma de liberación inmediata.

El término '**liberación inmediata**' usado en lo sucesivo se refiere a las propiedades efervescente del comprimido vaginalmente administrable, que tiene un tiempo de disgregación inferior a aproximadamente 3 minutos en agua a temperatura ambiente o inferior a aproximadamente 15 minutos en la vagina.

5 Según otra realización de la presente invención, el comprimido vaginalmente administrable tiene un tiempo de disgregación intermedio de entre aproximadamente 3 minutos y aproximadamente 15 minutos en agua a temperatura ambiente; y, entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 60 minutos en la vagina.

10 Según otra realización de la presente invención, el comprimido para administración vaginal comprende entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg de mifepristona y entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 12 % en peso de excipiente efervescente.

Según otra realización de la presente invención, el comprimido para administración vaginal comprende entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg de mifepristona.

15 Según otra realización de la presente invención, el comprimido para administración vaginal comprende entre aproximadamente el 6 y aproximadamente el 8 % en peso de excipiente efervescente. Según otra realización de la presente invención, el comprimido para administración vaginal se administra en una dosificación unitaria diaria de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 30 mg de mifepristona.

20 Según otra realización de la presente invención, el comprimido para administración vaginal se administra en una dosificación unitaria diaria inferior a aproximadamente 5 mg de mifepristona.

Según otra realización de la presente invención, el comprimido para administración vaginal se proporciona adicionalmente con un aplicador convencional adecuado para administración vaginal.

30 Se hace referencia a un kit útil para tratar leiomiomas, leiomioma, mioma, fibroides uterinos, endometriosis, adenomiosis y otros trastornos relacionados. El kit comprende (a) una pluralidad de comprimidos (b) un aplicador para administración vaginal; y (c) instrucciones para el uso de los comprimidos y el aplicador. Cada comprimido en el kit anteriormente mencionado comprende mifepristona, al menos un excipiente o diluyente no efervescente, y al menos un excipiente efervescente, en el que

el comprimido del kit anteriormente definido está en una forma de liberación inmediata.

35 Según otra realización de la presente invención, el comprimido del kit anteriormente definido tiene un tiempo de disgregación inferior a aproximadamente 15 minutos en la vagina.

40 Según otra realización de la presente invención, el comprimido del kit anteriormente definido tiene un tiempo de disgregación entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 60 minutos en la vagina.

Según otra realización de la presente invención, el comprimido del kit anteriormente definido tiene un tiempo de disgregación inferior a aproximadamente 3 minutos en agua a temperatura ambiente.

45 Según otra realización de la presente invención, el comprimido del kit anteriormente definido tiene un tiempo de disgregación entre aproximadamente 3 minutos y aproximadamente 15 minutos en agua a temperatura ambiente.

Según otra realización de la presente invención, el comprimido del kit anteriormente definido comprende entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg de mifepristona y entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 12 % en peso de excipiente efervescente.

50 Según otra realización de la presente invención, el comprimido del kit anteriormente definido comprende entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg de mifepristona.

55 Según otra realización de la presente invención, el comprimido del kit anteriormente definido comprende entre aproximadamente el 6 y aproximadamente el 8 % en peso de excipiente efervescente.

Según otra realización de la presente invención, el comprimido del kit anteriormente definido está configurado para la administración en una dosificación unitaria diaria de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 30 mg de mifepristona.



Según otra realización de la presente invención, el comprimido del kit anteriormente definido está configurado para la administración en una dosificación unitaria diaria inferior a aproximadamente 5 mg de mifepristona.

Se hace referencia a un comprimido para administración vaginal que comprende mifepristona en el que el comprimido se formula en una forma de liberación inmediata. Este comprimido se prepara mediante un procedimiento que incluye preparar una mezcla que consiste en agua y mifepristona con o sin un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional para obtener mifepristona humedecida. La mifepristona humedecida se seca para obtener mifepristona. Esta primera mezcla se mezcla con al menos un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para formar una segunda mezcla. Entonces se forma un comprimido por compactación directa de la segunda mezcla.

Otra realización del comprimido vaginalmente administrado que comprende mifepristona se menciona en el presente documento. El comprimido anteriormente mencionado se prepara (a) preparando una mezcla que consiste en mifepristona y al menos un excipiente o diluyente no efervescente farmacéuticamente aceptable con al menos un excipiente efervescente, (b) el comprimido anteriormente mencionado se forma por compactación directa de la mezcla.

Otra realización del comprimido vaginalmente administrado que comprende mifepristona se menciona en el presente documento. La mezcla anteriormente mencionada se prepara mezclando agua con mifepristona para obtener mifepristona humedecida en ausencia de un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. La mifepristona humedecida anteriormente mencionada se seca para formar mifepristona seca. La mifepristona seca anteriormente mencionada se mezcla con al menos un excipiente o diluyente no efervescente farmacéuticamente aceptable y al menos un excipiente efervescente para formar una mezcla. La mezcla se forma en un comprimido por compactación directa de la mezcla.

Otra realización del comprimido vaginalmente administrado preparado por las etapas anteriormente definidas se menciona en el presente documento. El comprimido es útil para tratar leiomiomas uterinos, leiomioma, mioma, fibroides uterinos, endometriosis, adenomiosis y otros trastornos relacionados. El comprimido anteriormente mencionado comprende mifepristona, al menos un excipiente o diluyente no efervescente, y al menos un excipiente efervescente.

Otra realización del comprimido vaginalmente administrado preparado por las etapas anteriormente definidas es que tiene un tiempo de disgregación inferior a 15 minutos en la vagina.

Otra realización del comprimido vaginalmente administrado preparado por las etapas anteriormente definidas es que tiene un tiempo de disgregación de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 60 minutos en la vagina.

Otra realización del comprimido vaginalmente administrado preparado por las etapas anteriormente definidas es que tiene un tiempo de disgregación inferior a 3 minutos en agua a temperatura ambiente.

Otra realización del comprimido vaginalmente administrado preparado por las etapas anteriormente definidas es que tiene un tiempo de disgregación de entre aproximadamente 3 minutos y aproximadamente 15 minutos en agua a temperatura ambiente.

Otra realización de un comprimido para administración vaginal que comprende mifepristona se menciona en el presente documento. El comprimido, preparado por las etapas anteriormente definidas, comprende entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg de mifepristona y entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 12 % en peso de excipiente efervescente.

Otra realización de un comprimido para administración vaginal que comprende mifepristona se menciona en el presente documento. El comprimido, preparado por las etapas anteriormente definidas, comprende entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg de mifepristona.

Otra realización de un comprimido para administración vaginal que comprende mifepristona se menciona en el presente documento. El comprimido, preparado por las etapas anteriormente definidas, comprende entre aproximadamente el 6 y el 8 % en peso de excipiente efervescente.

Otra realización de un comprimido para administración vaginal que comprende mifepristona se menciona en el presente documento. El comprimido, preparado por las etapas anteriormente definidas, se administra en una

dosificación unitaria diaria de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 30 mg de mifepristona.

Otra realización de un comprimido para administración vaginal que comprende mifepristona se menciona en el presente documento. El comprimido, preparado por las etapas anteriormente definidas, se administra en una dosificación unitaria diaria inferior a aproximadamente 5 mg de mifepristona.

Otra realización de un comprimido para administración vaginal que comprende mifepristona se menciona en el presente documento. El comprimido, preparado por las etapas anteriormente definidas, se proporciona adicionalmente con un aplicador convencional adecuado para administración vaginal.

10 Ahora se hace referencia a un procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos, especialmente leiomiomas uterinos, leiomioma, mioma, fibroides uterinos, endometriosis, adenomiosis y otros trastornos relacionados. El procedimiento comprende obtener un comprimido vaginalmente administrable que comprende mifepristona, al menos un excipiente o diluyente no efervescente, y al menos un excipiente efervescente; y administrar el  
15 comprimido vaginalmente a una dosificación terapéuticamente eficaz.

Ahora se hace referencia al procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos como se ha definido anteriormente. El procedimiento comprende obtener un comprimido para administración vaginal que comprende mifepristona. El comprimido se prepara por las etapas de preparación de una mezcla que consiste en mifepristona y al menos un  
20 excipiente o diluyente no efervescente farmacéuticamente aceptable y al menos un excipiente efervescente; y, formar un comprimido por compactación directa de la mezcla.

Ahora se hace referencia al procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos como se ha definido anteriormente, en el que la mezcla se prepara adicionalmente por las etapas de preparación de una primera mezcla que consiste en  
25 agua y dicha mifepristona, para obtener mifepristona humedecida; y, secar dicha mifepristona humedecida para obtener mifepristona seca; y, mezclar dicha mifepristona seca con al menos un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para formar una segunda mezcla.

Ahora se hace referencia al procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos como se ha definido anteriormente, en el que la segunda mezcla comprende además al menos un excipiente efervescente.

Ahora se hace referencia al procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos como se ha definido anteriormente, en el que el comprimido está en una forma de liberación inmediata.

35 Ahora se hace referencia al procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos como se ha definido anteriormente, en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación inferior a aproximadamente 15 minutos en la vagina.

Ahora se hace referencia al procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos como se ha definido anteriormente, en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente  
40 60 minutos en la vagina.

Ahora se hace referencia al procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos como se ha definido anteriormente, en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación inferior a aproximadamente 3 minutos en agua a temperatura ambiente.

45 Ahora se hace referencia al procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos como se ha definido anteriormente, en el que el comprimido tiene un tiempo de disgregación de entre aproximadamente 3 minutos y aproximadamente 15 minutos en agua a temperatura ambiente.

50 Ahora se hace referencia al procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos como se ha definido anteriormente, en el que el comprimido comprende entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg de mifepristona y entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 12 % en peso de excipiente efervescente.

Ahora se hace referencia al procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos como se ha definido anteriormente, en el que el comprimido comprende entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 20 mg de mifepristona.

Ahora se hace referencia al procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos como se ha definido anteriormente, en el que el comprimido comprende entre aproximadamente el 6 y el 8 % en peso de excipiente efervescente.

Ahora se hace referencia al procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos como se ha definido anteriormente, en el que el procedimiento comprende además etapas de administrar dicho comprimido en una dosificación unitaria diaria de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 30 mg de mifepristona.

5 Ahora se hace referencia al procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos como se ha definido anteriormente, en el que el procedimiento comprende además etapas de administrar dicho comprimido en una dosificación unitaria diaria inferior a aproximadamente 5 mg de mifepristona.

10 Finalmente, ahora se hace referencia al procedimiento de tratamiento de trastornos uterinos como se ha definido anteriormente, en el que el procedimiento comprende además etapas de aplicar dicho comprimido por un aplicador convencional adecuado para administración vaginal.

15 Con el fin de entender la invención y ver cómo puede implementarse en la práctica, ahora se describirán una pluralidad de realizaciones preferidas, a modo de ejemplo no limitante solo, con referencia a los siguientes ejemplos.

**EJEMPLO 1**

**Preparación de comprimidos vaginales que contienen mifepristona**

20 Los comprimidos vaginales de mifepristona contienen: 10 mg de mifepristona y los siguientes principios inactivos: lactosa, almidón, ácido cítrico, bicarbonato sódico como excipiente efervescente, PVP y estearato de magnesio.

Comprendiendo cada comprimido vaginal de mifepristona los siguientes componentes:

1. Mifepristona	10	mg
2. Lactosa	693	mg
3. Almidón 1500	168	mg
4. Ácido cítrico	45,6	mg
5. Bicarbonato sódico	34,4	mg
6. PVP k30	3,9	mg
7. Estearato de magnesio	10	mg

25

La preparación de 4000 comprimidos vaginales incluye las siguientes etapas:

**Tabla 1: Preparación de 4000 comprimidos vaginales**

<b>Etapas</b>	<b>Componentes de mezcla</b>	<b>Tiempo de mezcla (min)</b>	<b>Malla</b>
A	3 + 6 + 1	2'	250 de malla
B	A + 2 (1/2)	2'	
C	4		250 de malla
D	B+C	2'	
E	5		250 de malla
F	D+E	2'	
G	F + 2 (1/2)	2'	
H	7		250 de malla
I	G+H	8'	
G	compactación de la mezcla en comprimidos		
H	recuento de comprimidos		

30

**EJEMPLO 2**

**El efecto de la mifepristona vaginal sobre la reducción del tamaño de los fibroides uterinos y los síntomas asociados a los fibroides**

35

Los comprimidos vaginales de la presente invención se sometieron a ensayos clínicos de fase II:

El fármaco se fabrica por Floris según GMP (Buenas Prácticas de Fabricación).

Un protocolo para el ensayo clínico se describe en el presente documento:

<b>Patrocinador:</b>	<b>Bio-pro medical Ltd. Ilan Lapidot Hashita 8 St. Industrial Park Caesarea 38900 <a href="mailto:il@lapidot.com">il@lapidot.com</a> Tel: 04-6309603 Fax:04-6309642</b>
<b>Supervisor:</b>	<b>Shlomit Cohen Hashita 8 St. Industrial Park Caesarea 38900 <a href="mailto:Shlomitc@lapidot.com">Shlomitc@lapidot.com</a> Tel: 04-6309630 Fax:04-6300642.</b>
<b>Investigador principal:</b>	<b>Prof. Seidman Shiba medical center Tel-Hashomer Tel: 03-5302697 Fax:03-5352081</b>
<b>Supervisor médico:</b>	<b>Dr. Daniel Katz Hashita 8 St. Industrial Park Caesarea 38900 <a href="mailto:Daniel.Katz@Lapidot.com">Daniel.Katz@Lapidot.com</a></b>

Fundamento del ensayo clínico:

5

El tratamiento con mifepristona, una antiproggestina, está asociado a reducción en el tamaño uterino y de fibroides uterinos y mejora de síntomas de fibroides uterinos tras la administración de dosis orales de mifepristona de 5 mg - 50 mg.

10 Murphy<sup>11</sup> y col. demostraron una remisión clínicamente significativa en el tamaño de leiomiomas uterinos usando 5, 25 y 50 mg de mifepristona diariamente durante 12 semanas de terapia.

15 Yang<sup>8</sup> y col. estudiaron 10 mg y 20 mg de mifepristona administrada diariamente durante 12 semanas en mujeres con leiomiomas grandes. La reducción en el volumen fue equivalente en los dos grupos y fue comparable al encogimiento encontrado por Murphy.

La mifepristona vaginal es terapia no invasiva que representa una alternativa viable a otras terapias médicas. Se espera que dosis vaginalmente bajas den la reducción en el tamaño de los fibroides uterinos y mejoren síntomas de fibroides uterinos con menos efectos secundarios que en dosis orales.

20

La administración vaginal se caracteriza por captación rápida, menores concentraciones en suero y más constantes que la administración de fármaco oral y la ausencia de metabolismo del hígado, que permite dosis bajas con menores efectos secundarios.

25 Objetos del ensayo clínico

El objeto principal del estudio es evaluar el efecto de la dosificación diaria de mifepristona vaginal sobre la reducción del tamaño de los fibroides uterinos.

30 Los objetos secundarios son evaluar el efecto de la dosificación diaria de mifepristona vaginal sobre el tamaño uterino, los síntomas asociados a fibroides uterinos y evaluar si el fármaco mejora o no los efectos secundarios y la calidad de vida.

Parámetros para los evaluación de los resultados (criterio de valoración)

35

**Criterios de valoración:**

Criterio principal de valoración:

40 Eficacia:

- Disminución del volumen de fibroides uterinos del 25 % y más - se evaluará por ultrasonografía transabdominal y transvaginal (dependiendo del tamaño de los fibroides uterinos) en el nivel inicial, mensualmente durante el transcurso de la terapia y en el seguimiento final.

5

Criterios secundarios de valoración:

Eficacia:

- Disminución del volumen del útero - se evaluará por ultrasonografía transabdominal y transvaginal (dependiendo del tamaño de los fibroides uterinos) en el nivel inicial, mensualmente durante el transcurso de la terapia y en el seguimiento final.
- Síntomas de fibroides uterinos - evaluados usando el "Cuestionario de calidad de vida de síntomas de fibroides uterinos"<sup>4</sup> en el nivel inicial, mensualmente durante el transcurso de la terapia y en el seguimiento final.

15

Seguridad:

- La seguridad se evaluará por la prueba con Pipelle (muestreo endometrial) antes de empezar el estudio y a los 3 meses.
- La seguridad se evaluará adicionalmente por pruebas de laboratorio - concentraciones en suero de niveles de hemoglobina, función hepática (enzimas hepáticas SGOT y SGPT) y función renal (creatinina y urea).

20

### ***Selección de pacientes***

25

Sujetos - Número de sujetos, edad y condición médica.

30 mujeres sanas, edad 30-53, diagnosticadas con fibroides uterinos sintomáticos.

### 30 Criterios de inclusión

- Edad 30-53 años.
- No interesadas en más fertilidad.
- Estado premenopáusico.
- Buena salud general.
- Síntomas activos relacionados con fibroides uterinos.
- Sujetos que estuvieron interesados en tratamiento no invasivo.
- Valor de hemoglobina superior a 9 g/dl.
- Sujetos que no habían usado medicaciones hormonales en los últimos 6 meses.
- Sujetos que accedieron a completar un cuestionar de síntomas mensualmente y a someterse a examen de ultrasonografía cada mes y al terminar el estudio:
- Sujetos que accedieron a someterse a la prueba con Pipelle al terminar el estudio.
- Sujetos que proporcionaron consentimiento informado y accedieron a cumplimentar todos los procedimientos del estudio.
- Los sujetos serán obligados a usar anticonceptivos no hormonales.
- Resultados de PAP negativos desde el último año.

35

40

45

### Criterios de exclusión

- Embarazo o intentos activos de quedar embarazada.
- Anemia grave.
- Estado menopáusico.
- Función hepática anormal (pruebas de la función hepática superiores a 1,5 veces el intervalo superior del normal).
- Función renal anormal (creatinina en suero > 1,5 mg/dl).

50

55

- Participantes con aumentos significativos en el tamaño de los fibroides uterinos durante un corto tiempo.
  - Problemas de salud excluyentes que contraindican mifepristona, incluidos enfermedad suprarrenal; anemia de células falciformes; enfermedad hepática, respiratoria o renal grave; y anomalía de la coagulación de la sangre.
- 5
- Uso actual de esteroides, anticoagulantes, productos herbales o botánicos con posibles efectos hormonales.
  - Anticoncepción oral o terapia hormonal sustitutiva en el plazo de los 3 últimos meses.
  - Análogos de GnRH o depomedroxiprogesterona en el plazo de los 6 últimos meses.

#### 10 Retirada de sujetos - Condiciones para el abandono del ensayo clínico

Los sujetos serán retirados del estudio:

- 15
- Si están experimentando un grave acontecimiento adverso considerado que está relacionado con el fármaco del estudio.
  - Si el investigador principal considera que es por su interés.
  - Si presentan bajo cumplimiento en algunas/todas las etapas (administración del fármaco, cuestionario, exámenes), pérdida de seguimiento, decisión del paciente.
- 20
- Todos los participantes en el estudio se incluirán en los análisis del estudio final.

Los motivos por los que los sujetos son retirados del ensayo clínico serán documentados en el formulario de finalización del estudio, junto con cualquier referencia que se haga.

#### 25 **Descripciones del procedimiento del estudio**

##### Diseño del estudio

##### **Procedimientos de selección:**

- 30
- Los sujetos se reclutarán de mujeres con fibroides uterinos sintomáticos (total de 30).
  - Firma del consentimiento informado.
  - Los sujetos deben cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.
  - Los sujetos serán preguntados en lo referente a su historia médica y su demografía.
- 35
- Medicación concomitante – todas las medicaciones concomitantes tomadas durante la participación del estudio se registrarán en el documento fuente.
  - Los sujetos serán preguntados en lo referente a la fecha de su último periodo.
  - Examen físico de vagina, corazón y pulmones.
  - Constantes vitales - tensión arterial, pulso, fiebre.
- 40
- Pruebas de laboratorio - niveles de hemoglobina, función hepática (enzimas hepáticas SGOT y SGPT) y función renal (creatinina y urea).
  - Fibroides uterinos y útero - se evaluará por ultrasonografía transabdominal o transvaginal (dependiendo del tamaño de los fibroides uterinos). El útero se medirá en tres planos y se calculará un volumen total. Se identificarán los cinco fibroides uterinos mayores, se calculará un volumen para cada uno de los fibroides uterinos, y se sumarán los resultados. El volumen uterino del nivel inicial se restará de cada volumen uterino posteriormente medido, y se analizarán los cambios de volumen.
- 45

##### **Nivel inicial (hasta 21 días desde la selección):**

- 50
- Los sujetos deben cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.
  - Medicación concomitante – todas las medicaciones concomitantes tomadas durante la participación del estudio se registrarán en el documento fuente.
  - Los sujetos serán preguntados en lo referente a la fecha de su último periodo.
  - Examen físico de vagina, corazón y pulmones.
- 55
- Constantes vitales - tensión arterial, pulso, fiebre.

- Se realizará prueba del embarazo – mujeres de potencial reproductor deben dar un prueba del embarazo en suero negativa durante todo el transcurso de la administración del agente en estudio.
- Se realizará la prueba con Pipelle (muestreo endometrial).
- 5 Rellenar el cuestionario de síntomas - el cuestionario se rellenará durante la visita al lugar. Los síntomas de fibroides uterinos se evaluarán usando el “Cuestionario de calidad de vida de síntomas de fibroides uterinos”<sup>4</sup>.
- El cuestionario de calidad de vida de síntomas incluye:
  - 10 Escala principal - mide la calidad de vida global, escala de 1-100, indicando mayores puntuaciones mejor calidad de vida.
  - Escalas secundarias - mide el impacto percibido de fibroides uterinos sobre las actividades de la vida diaria, inquietud y preocupación general, energía y estado de ánimo, sentido de auto-control, autoconciencia y función sexual.
- 15 • Administración de mifepristona - los sujetos recibirán 33 comprimidos vaginales que se administrarán una vez al día. Los comprimidos se administrarán usando un aplicador multidosis.

**Seguimiento 1 -30 ± 3 días de tratamiento**

- 20 • Medicación concomitante - todas las medicaciones concomitantes tomadas durante la participación del estudio se registrarán en el documento fuente.
- Los sujetos serán preguntados en lo referente a la fecha de su último periodo.
- Examen físico de vagina, corazón y pulmones.
- Constantes vitales - tensión arterial, pulso, fiebre.
- 25 • Pruebas de laboratorio - niveles de hemoglobina, función hepática (enzimas hepáticas SGOT y SGPT) y función renal (creatinina y urea).
- Se realizará prueba del embarazo – mujeres de potencial reproductor deben dar un prueba del embarazo en suero negativa durante todo el transcurso de la administración del agente en estudio.
- Fibroides uterinos y útero - se evaluará por ultrasonografía transabdominal o transvaginal (dependiendo del tamaño de los fibroides uterinos). El útero se medirá en tres planos y se calculará un volumen total. Se identificarán los cinco fibroides uterinos mayores, se calculará un volumen para cada uno de los fibroides uterinos, y se sumarán los resultados. El volumen uterino del nivel inicial se restará del actual volumen uterino posteriormente medido, y se analizarán los cambios de volumen.
- 30 • Rellenar el cuestionario de síntomas - el cuestionario se rellenará durante la visita al lugar. Los síntomas de fibroides uterinos se evaluarán usando el “Cuestionario de calidad de vida de síntomas de fibroides uterinos”<sup>4</sup>.
- 35 • El cuestionario de calidad de vida de síntomas incluye:
  - 40 Escala principal - mide la calidad de vida global, escala de 1-100, indicando mayores puntuaciones mejor calidad de vida.
  - Escalas secundarias - mide el impacto percibido de fibroides uterinos sobre las actividades de la vida diaria, inquietud y preocupación general, energía y estado de ánimo, sentido de auto-control, autoconciencia y función sexual.
- 45 • Administración de mifepristona - los sujetos recibirán 33 comprimidos vaginales que se administrarán una vez al día. Los comprimidos se administrarán usando un aplicador multidosis.
- Devolución de los restantes comprimidos de mifepristona.
- Los sujetos serán preguntados en lo referente a los efectos adversos durante el tratamiento.

**50 Seguimiento 2 -60 ± 3 días de tratamiento**

- Medicación concomitante - todas las medicaciones concomitantes tomadas durante la participación del estudio se registrarán en el documento fuente.
- Los sujetos serán preguntados en lo referente a la fecha de su último periodo.
- 55 • Examen físico de vagina, corazón y pulmones.
- Constantes vitales - tensión arterial, pulso, fiebre.

- Pruebas de laboratorio - niveles de hemoglobina, función hepática (enzimas hepáticas SGOT y SGPT) y función renal (creatinina y urea).
- Se realizará prueba del embarazado – mujeres de potencial reproductor deben dar un prueba del embarazo en suero negativa durante todo el transcurso de la administración del agente en estudio.
- 5 • Fibroides uterinos y útero - se evaluará por ultrasonografía transabdominal o transvaginal (dependiendo del tamaño de los fibroides uterinos). El útero se medirá en tres planos y se calculará un volumen total. Se identificarán los cinco fibroides uterinos mayores, se calculará un volumen para cada uno de los fibroides uterinos, y se sumarán los resultados. El volumen uterino del nivel inicial se restará del actual volumen uterino posteriormente medido, y se analizarán los cambios de volumen.
- 10 • Rellenar el cuestionario de síntomas - el cuestionario se rellenará durante la visita al lugar. Los síntomas de fibroides uterinos se evaluarán usando el “Cuestionario de calidad de vida de síntomas de fibroides uterinos”<sup>4</sup>.
- El cuestionario de calidad de vida de síntomas incluye:
- 15 Escala principal - mide la calidad de vida global, escala de 1-100, indicando mayores puntuaciones mejor calidad de vida.  
Escalas secundarias - mide el impacto percibido de fibroides uterinos sobre las actividades de la vida diaria, inquietud y preocupación general, energía y estado de ánimo, sentido de auto-control, autoconciencia y función sexual.
- 20 • Administración de mifepristona - los sujetos recibirán 33 comprimidos vaginales que se administrarán una vez al día. Los comprimidos se administrarán usando un aplicador multidosis.
- Devolución de los restantes comprimidos de mifepristona.
- Los sujetos serán preguntados en lo referente a los efectos adversos durante el tratamiento.

25 **Seguimiento 3 -90 ± 3 días de tratamiento**

- Medicación concomitante - todas las medicaciones concomitantes tomadas durante la participación del estudio se registrarán en el documento fuente.
- 30 • Los sujetos serán preguntados en lo referente a la fecha de su último periodo.
- Examen físico de vagina, corazón y pulmones.
- Constantes vitales - tensión arterial, pulso, fiebre.
- Pruebas de laboratorio - niveles de hemoglobina, función hepática (enzimas hepáticas SGOT y SGPT) y función renal (creatinina y urea).
- 35 • Prueba de farmacocinética - niveles en suero de mifepristona (ensayo).
- Fibroides uterinos y útero - se evaluará por ultrasonografía transabdominal o transvaginal (dependiendo del tamaño de los fibroides uterinos). El útero se medirá en tres planos y se calculará un volumen total. Se identificarán los cinco fibroides uterinos mayores, se calculará un volumen para cada uno de los fibroides uterinos, y se sumarán los resultados. El volumen uterino del nivel inicial se restará del actual volumen uterino posteriormente medido, y se analizarán los cambios de volumen.
- 40 • Rellenar el cuestionario de síntomas - el cuestionario se rellenará durante la visita al lugar. Los síntomas de fibroides uterinos se evaluarán usando el “Cuestionario de calidad de vida de síntomas de fibroides uterinos”<sup>4</sup>.
- El cuestionario de calidad de vida de síntomas incluye:
- 45 Escala principal - mide la calidad de vida global, escala de 1-100, indicando mayores puntuaciones mejor calidad de vida.  
Escalas secundarias - mide el impacto percibido de fibroides uterinos sobre las actividades de la vida diaria, inquietud y preocupación general, energía y estado de ánimo, sentido de auto-control, autoconciencia y función sexual.
- 50 • Se realizará la prueba con Pipelle (muestreo endometrial).
- Devolución de los restantes comprimidos de mifepristona.
- Los sujetos serán preguntados en lo referente a los efectos adversos durante el tratamiento.

55 **Seguimiento 4/final -180 ± 7 días de tratamiento**



- Examen físico de vagina, corazón y pulmones.
- Los sujetos serán preguntados en lo referente a la fecha de su último periodo.
- Constantes vitales - tensión arterial, pulso, fiebre.
- 5 • Pruebas de laboratorio - concentraciones en suero de niveles de hemoglobina, función hepática (enzimas hepáticas SGOT y SGPT) y función renal (creatinina y urea).
- Fibroides uterinos y útero - se evaluará por ultrasonografía transabdominal o transvaginal (dependiendo del tamaño de los fibroides uterinos).El útero se medirá en tres planos y se calculará un volumen total. El volumen uterino del nivel inicial se restará del actual volumen uterino posteriormente medido, y se analizarán los cambios de volumen. La actual medición se comparará con la medición previa (seguimiento 3 – final del tratamiento).
- 10 • Rellenar el cuestionario de síntomas - el cuestionario se rellenará durante la visita al lugar. Los síntomas de fibroides uterinos se evaluarán usando el “Cuestionario de calidad de vida de síntomas de fibroides uterinos”<sup>4</sup>.
- 15 • El cuestionario de calidad de vida de síntomas incluye:
  - Escala principal - mide la calidad de vida global, escala de 1-100, indicando mayores puntuaciones mejor calidad de vida.
  - 20 Escalas secundarias - mide el impacto percibido de fibroides uterinos sobre las actividades de la vida diaria, inquietud y preocupación general, energía y estado de ánimo, sentido de auto-control, autoconciencia y función sexual.

**Programa de procedimientos por visita**

25

<b>Número de visita</b>	<b>Visita 1</b>	<b>Visita 2</b>	<b>Visita 3</b>	<b>Visita 4</b>	<b>Visita 5</b>	<b>Visita 6</b>
<b>Nombre de la visita</b>	<b>Selección</b>	<b>Nivel inicial</b>	<b>Seguimiento 1</b>	<b>Seguimiento 2</b>	<b>Seguimiento 3</b>	<b>Seguimiento 4</b>
<b>Día en estudio</b>	Hasta 21 días antes del nivel inicial	0	30 ± 3	60 ± 0	90 ± 3	180 ± 3
Consentimiento informado	√					
Criterios de inclusión / exclusión	√	√				
Demografía del sujeto	√					
Historia médica	√					
Medicación concomitante	√		√	√	√	
Fecha del último periodo	√	√	√	√	√	√
Examen físico	√	√	√	√	√	√
Constantes vitales	√	√	√	√	√	√
Pruebas de laboratorio	√		√	√	√	√
Prueba de farmacocinética					√	
Prueba de embarazo		√	√	√		
Ultrasonidos	√		√	√	√	√
Cuestionario de síntomas		√	√	√	√	√
Prueba con Pipelle		√			√	
Administración de mifepristona		√	√	√		
Acontecimientos adversos			√	√	√	

### **Fármaco del estudio y dosificaciones**

#### Prueba del fármaco del estudio, formulación y dosificaciones

5 Se administrarán 10 mg de mifepristona vaginalmente una vez al día durante tres meses. Los comprimidos vaginales de mifepristona contienen 10 mg de mifepristona y los siguientes principios inactivos: Lactosa, almidón, ácido adípico, bicarbonato sódico, PVP, estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio.

El fármaco del estudio se fabricará por Floris según GMP.

10

La dosis de mifepristona seleccionada para este estudio (10 mg/día) se basa en la dosis usada en el tratamiento oral de fibroides uterinos (intervalo de dosis: 5 - 50 mg/día).

15 La preparación vaginal de mifepristona contiene los mismos excipientes que los comprimidos vaginales Endometrin (fármaco incluido), por tanto ya se conoce la seguridad de los excipientes.

Endometrin, fármaco incluido (1999), se indica como reposición o sustitución de progesterona o en caso tal como tratamiento de mujeres estériles y FIV y se administra diariamente.

20 Envase del fármaco del estudio

Frasco de HDPE (polietileno de alta densidad), con aplicador vaginal de múltiples usos.

25 Cada frasco contiene 33 comprimidos vaginales (30 para tratamiento diario de un mes, 3 comprimidos vaginales como reserva).

El aplicador se suministrará con el fármaco del ensayo y se sustituirá cada mes al recibir el frasco del fármaco del ensayo.

30 Este aplicador está autorizado por el Ministerio de Salud Israelí como parte del producto Endometrin.

#### Almacenamiento, dispensación y deposición del fármaco del estudio

35 Tras la recepción de los suministros del tratamiento del estudio de Bio-Pro medical se realizará un inventario y la persona que acepta el envío rellenará y firmará un registro de recepción del fármaco. Cualquier fármaco del estudio dañado o sin usar en el envío será documentado en los archivos del estudio en los archivos de farmacia.

El fármaco del estudio debe almacenarse en un lugar seco a temperaturas que oscilan de 15-25 °C.

40 El acceso al fármaco del estudio dispensado al investigador será controlado por el investigador y el personal del estudio del investigador.

Cada participante recibirá 1 frasco con 33 comprimidos al principio del ensayo y en el primer y segundo mes hasta el final del ensayo.

45

El recuento se realizará por la farmacia del hospital y supervisado por el supervisor.

Al completarse el estudio habrá una conciliación final del fármaco transportado, fármaco consumido y fármaco restante. Esta conciliación se registrará en el formulario de conciliación del fármaco, se firmará y se fechará.

50 Cualquier discrepancia observada se investigará, resolverá y documentará antes de la destrucción del fármaco del estudio no usado. Después del recuento apropiado, el fármaco del estudio no usado se destruirá en el lugar con la fecha de esta acción documentada en los archivos del estudio.

55 Los frascos de fármaco se etiquetarán con códigos de fármaco únicos. El código incluirá las iniciales del sujeto acompañado por el número de selección (dos dígitos 01-30), el número de enrolamiento (dos dígitos 01-30) y el número de kit (un dígito 1-3), por ejemplo: IT0101-1.

### **Evaluación de eficacia**

1. Reducción de fibroides uterinos (25 % y más) y útero - se evaluará por ultrasonografía transabdominal y transvaginal (dependiendo del tamaño de los fibroides uterinos) en el nivel inicial, mensualmente durante el transcurso de la terapia y en el seguimiento final. El útero se medirá en tres planos y se calculará un volumen total.
- 5 2. Mejora de síntomas asociados a fibroides uterinos - evaluada usando el "Cuestionario de calidad de vida de síntomas de fibroides uterinos"<sup>4</sup> en el nivel inicial, mensualmente durante el transcurso de la terapia y en el seguimiento final.

**Evaluación de seguridad**

- 10 1. Se evaluará la seguridad del útero (células endometriales) por la prueba con Pipelle antes de empezar el estudio y a los 3 meses.
- 15 2. Los niveles de hemoglobina, función hepática y función renal se evaluarán por pruebas de laboratorio de niveles de hemoglobina, función hepática (enzimas hepáticas SGOT y SGPT) y función renal (creatinina y urea).
3. Los efectos secundarios (tales como hemorragia y dolor) se evaluarán por el cuestionario de calidad de vida de síntomas.

**Acontecimiento adverso**

20 Definición de acontecimiento adverso

Un acontecimiento adverso (AA) es cualquier manifestación médica inadecuada en un sujeto administrado con un producto farmacéutico tanto si está relacionada como si no con el producto farmacéutico en cuestión.

- 25 Esto incluye un cambio en una afección del sujeto o resultados de laboratorio, que tienen o podrían tener un efecto perjudicial sobre la salud o el bienestar del sujeto.

Procedimientos para provocar acontecimientos adversos:

- 30 Todos los sujetos deben ser cuidadosamente supervisados para la manifestación de AA durante el estudio y durante un periodo de tiempo razonable más adelante.

- 35 Todos los AA directamente observados y espontáneamente informados deben registrarse en el CRF. Además, a cada sujeto del estudio se le hará una pregunta abierta sobre posibles AA en el nivel inicial del tratamiento y en cada visita clínica hasta la visita final (seguimiento 4).

El investigador va a hacer las siguientes evaluaciones a propósito de los AA:

- 40
- tipo de acontecimiento
  - gravedad
  - grado de gravedad
  - duración (principio-final)
  - acción tomada
- 45
- probabilidad de causalidad con el producto del estudio
  - desenlace del acontecimiento adverso

Definición de acontecimientos adversos graves:

- 50 Un acontecimiento adverso grave (AAG) se define como cualquier manifestación médica inadecuada que a cualquier dosis cumple al menos uno de los siguientes criterios:
- 55
- es potencialmente mortal
  - produce muerte
  - requiere hospitalización, inicial o prolongada
  - produce discapacidad/incapacidad persistente o significativa
  - es una anomalía congénita/defecto del nacimiento o

- se considera médicamente importante sin cumplir las anteriormente mencionadas
- otros acontecimientos médicos significativos.

Información de acontecimientos adversos graves:

5

Los AAG deben ser informados por el investigador en el plazo de un día laborable al patrocinador. El informe inicial debe contener como mínimo la siguiente información:

- identificación del sujeto
- especificación del tratamiento
- síntomas/diagnóstico de acontecimientos adversos
- especificación de tiempo para el acontecimiento médico
- nombre del informante original

10

15 Un informe de acontecimientos adversos graves debe también completarse, firmarse y enviarse al patrocinador en el plazo de un día laborable mediante fax o correo regular después de un contacto de voz directo.

Aparte de la información anterior, el informe de seguimiento también debe contener la siguiente información:

- evaluación de la gravedad
- evaluación de la causalidad

Los AAG deben informarse al patrocinador y al supervisor médico incluso después de que haya terminado el estudio clínico si, a criterio del investigador, pudiera haber una asociación entre el acontecimiento y el uso previo del producto del estudio o como resultado de los procedimientos del estudio. El periodo de tiempo de observación post-tratamiento será 90 días después del final del tratamiento.

25

El investigador es responsable de informar a los IIRB/IEC según reglamentaciones locales.

**30 Periodo de seguimiento después de un acontecimiento adverso:**

Después de una incidencia de un AA, el sujeto tiene que ser seguido hasta que tanto ha cesado el AA como hasta que el sujeto esté bajo cuidado médico profesional y se haya comprendido una posible causalidad entre el fármaco del estudio y el AA.

35

Si hubo un embarazo durante el tratamiento del estudio, el sujeto y la descendencia deben supervisarse para AA durante todo el embarazo. Debe informarse cualquier AA que se produzca a la descendencia durante el embarazo o al nacer.

40 El periodo de observación de seguridad del post-tratamiento será 90 días.

***Recogida de datos clínicos***

Recogida de datos clínicos

45

Documentos fuente - se recogerá toda la información, registros originales de hallazgos clínicos, observaciones, u otras actividades en un ensayo clínico.

Todos los datos solicitados en el cuaderno de recogida de datos (CRF) se registrarán y recogerán. Deben explicarse todos los datos ausentes - DCF.

50

Supervisión

El progreso de un ensayo clínico se realiza, registra e informa según el protocolo, procedimientos normalizados de trabajo (SOPs), buenas prácticas clínicas (GCP), y según los requisitos regulatorios aplicables.

55

Durante el transcurso del estudio, el supervisor revisará datos del estudio acumulados aproximadamente cada mes hasta el final del ensayo. La primera supervisión será realizada no después de dos semanas después del inicio del

estudio (primer enrolamiento de sujetos). La supervisión evaluará la seguridad, eficacia, realización del estudio y validez científica e integridad del ensayo. Como parte de esta responsabilidad, los miembros supervisores deben estar satisfechos con que la oportunidad, completitud y exactitud de los datos enviados a ellos para revisión son suficientes para la evaluación de la seguridad y bienestar de los sujetos del estudio. El supervisor puede también 5 convenir según necesite si los criterios de parada se cumplen o se producen otras cuestiones de seguridad que le gustarían al supervisor que tratara el investigador principal.

#### Registro de datos/cuadernos de recogida de datos

- 10 Cada sujeto enrolado en el estudio clínico completará un CRF (cuaderno de recogida de datos). El investigador-patrocinador revisará, aprobará y firmará/fechará cada CRF completado; sirviendo la firma del investigador-patrocinador de testimonio de la responsabilidad del investigador-patrocinador para asegurar que todos los datos clínicos y de laboratorio entrados en el CRF están completos, son precisos y auténticos.
- 15 Los *datos fuente* son los hallazgos clínicos y observaciones, datos de laboratorio y de pruebas, y otra información contenida en los *documentos fuente*. Los *documentos fuente* son los registros originales (y copias certificadas de registros originales); que incluyen, pero no se limitan a, registros médicos del hospital, gráficos del médico o consultorio, notas del médico o de las enfermeras, diarios del sujeto o listas de verificación de la evaluación, registros de dispensación de la farmacia, datos registrados de instrumentos automatizados, etc. Cuando sea 20 aplicable, la información registrada en el CRF debe coincidir con los *datos fuente* registrados en los documentos fuente.

#### Privacidad de la confidencialidad de los participantes

- 25 El plan del estudio contendrá instrucciones para proteger la privacidad de los participantes y la confidencialidad de la información recogida.

La confidencialidad de detalles y resultados personales recibidos de los participantes del ensayo son información protegida por el derecho de privacidad. Los investigadores deben restringir el acceso a lugares en los que se 30 mantienen resultados de pruebas de información médica del participante.

Los nombres de los sujetos u otra información directamente identificable no aparecerán en ningún informe, publicación u otras divulgaciones de resultados del estudio clínico.

#### 35 Responsabilidades del investigador

El investigador principal es responsable de la conducción del ensayo clínico en un lugar de ensayo y del equipo en un lugar de ensayo.

#### 40 **Procedimientos estadísticos y análisis de datos**

##### Gestión de datos

- El sistema de gestión de datos usará SAS® versión 9.1 con el procedimiento FSEDIT (productos FSP y AF). 45
- Los CRF se recogerán del lugar y serán enviados a Gestión de datos por el supervisor del estudio. Los CRF serán registrados y los datos se entrarán en la base de datos del estudio usando entrada doble de datos con verificación tras la segunda entrada. Las notas/comentarios de textos serán entrados una vez y contrastados manualmente con los CRF. Se generarán preguntas por comprobaciones programadas o entradas manualmente. Una vez se revisen 50 las preguntas por el control de calidad, se enviarán al supervisor para la resolución en el lugar de investigación.

##### General

- Todas las variables medidas y parámetros derivados se enumerarán individualmente y, si es apropiado, se tabularán por estadística descriptiva. La estadística descriptiva y las tablas resumen se proporcionarán dando el tamaño de 55 muestra (n), frecuencia absoluta y relativa de variables categóricas y tamaño de muestra, media aritmética, desviación estándar, coeficiente de variación (si es apropiado), mediana, mínimo y máximo, percentiles e IC del 95 % (intervalo de confianza) para medias de variables continuas. Todas las pruebas estadísticas aplicadas serán bilaterales y el 5 % o menos se considerarán estadísticamente significativas.

Procedimientos estadísticos

Se usarán las siguientes pruebas estadísticas para analizar los datos en este estudio:

- 5 Se aplicará **prueba de la t para datos emparejados o prueba del orden con signo** (según convenga) para probar la significancia estadística de los cambios en volumen de fibroides uterinos y útero desde nivel inicial a todas las mediciones posteriores al nivel inicial.
- 10 Se aplicará **prueba del orden o prueba del orden con signo** (según convenga) para probar la significancia estadística de las diferencias en síntomas y sangrado menstrual, como se evalúa por el cuestionario, entre nivel inicial y todas las mediciones posteriores al nivel inicial.
- 15 Se aplicará **prueba de la t para datos emparejados o prueba del orden con signo** (según convenga) para probar la significancia estadística de los cambios en todas las pruebas de laboratorio medidas: hemoglobina, funciones hepática y renal del nivel inicial a todas las mediciones posteriores al nivel inicial.
- 20 La codificación de AA se realizará automáticamente usando el diccionario Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA). Similarmente, la codificación de todas las medicaciones se producirá usando el diccionario de fármacos de la OMS (Organización Mundial de la Salud). Los AA se codificarán usando MedDRA.
- 20 Todas las pruebas aplicadas son bilaterales, y valor de p del 5 % o menos se considerará estadísticamente significativo. Los datos se analizarán usando la versión de software de SAS® 9.1 (SAS Institute, Cary, Carolina del Norte).

Datos demográficos y del nivel inicial

- 25 Los datos demográficos y del nivel inicial se presentarán en tablas apropiadas: estadística descriptiva y tablas resumen que dan el tamaño de muestra (n), frecuencia absoluta y relativa para variables categóricas y tamaño de muestra, media aritmética, desviación estándar, coeficiente de variación (si es apropiado), mediana, mínimo y máximo, percentiles e IC del 95 % (intervalo de confianza) para medias de variables continuas.

30 Tamaño de muestras y potencia del estudio

- Una prueba de la chi al cuadrado de un grupo con un nivel de significancia bilateral de 0,050 tendrá el 80 % de potencia para detectar la diferencia entre la proporción de hipótesis nula (PI) y la proporción alternativa (PII) (efecto=25 %, PI-PII), cuando el tamaño de muestra sea 30.

Conclusiones

- 40 El tratamiento con mifepristona, una antiprogéstina, está asociado a reducción en el tamaño uterino y de fibroides uterinos y mejora en síntomas de fibroides uterinos tras dosis orales de mifepristona de 5 mg - 50 mg. La administración de mifepristona vaginal es terapia no invasiva que representa una alternativa viable a otras terapias médicas. Se espera que dosis vaginalmente bajas den reducción en el tamaño de los fibroides uterinos y mejora en los síntomas de fibroides uterinos con menores efectos secundarios que en dosis orales. La administración vaginal se caracteriza por captación rápida, concentraciones menores y más constantes que la administración de fármaco oral y la ausencia de metabolismo del hígado, que permite dosis bajas con menores efectos secundarios.

**EJEMPLO 3**

- 50 Ahora se hace referencia al Apéndice A que es el **certificado de análisis** de los comprimidos vaginales de mifepristona que se incorpora en su totalidad como un ejemplo.

REFERENCIAS

- 55 1. Fiscella K, Eisinger SH., Meldrum S, Feng C, Fisher SG., Guzick DS. Effect of Mifepristone for Symptomatic Uterine fibroidsta on Quality of Life and Uterine Size. Obstetrics & Gynecology 2006;108:1381-1387
2. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine uterine fibroidsta. Obstet Gynecol 2004; 103:1331-6.

3. Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K, le Roux HD, Guzick DS. Low-dose mifepristone for uterine fibroids. *Obstet Gynecol* 2003;101:243-50
- 5 4. Spies JB, Coyne K, Guaou GN, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for uterine fibroids. *Obstet Gynecol* 2002;99:290-300
- 10 5. Management of uterine fibroids. AHRQ Publication No. 01-E051. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report/Technology Assessment: Número 34. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/utersumm.htm>. Recuperado el 14 de septiembre de 2006.
- 15 6. Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzick DS. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine fibroids. *J Min Invas Gynecol* 12:227-33.
- 20 7. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, Roberts VJ, Yen SS. Regression of uterine fibroids in response to the antiprogestin RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:513-7.
8. Yang Y, Zheng S, Li K. Treatment of uterine fibroids by two different doses of mifepristone. *Chin J Obstet Gynecol* 1996; 31:624-6.
- 25 9. Vollenhoven B. Introduction: The epidemiology of uterine fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; 12: 169-76.
10. Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzick DS. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine fibroids. *J Min Invas Gynecol* 2005 12:227-33.
11. Murphy AA, Morales AJ, Kettel LM, Yen SS. Regression of uterine fibroids to the antiprogestin RU486: dose-response effect. *Fertil Steril.* 1995 Jul; 64(1):187-90.
- 30 12. UK SPC 2006 [http://www.emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?document\\_id=617](http://www.emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?document_id=617)
13. <http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB00834>
- 35 14. Zeng C, Gu M, Huang H. A clinical control study on the treatment of uterine leiomyoma with gonadotrophin releasing hormone agonist or mifepristone in Chinese. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998; 33:490 -2.
15. Mifepristone and misoprostol sequential regimen side effects, complications and safety.
- 40 16. Pharmacological properties of mifepristone: toxicology and safety in animal and human studies.
17. Vander Schoot P, Baumgarten R. Effects of treatment of male and female rats in infancy with mifepristone on reproductive function in adulthood. *J Reprod Fertil* 1990; 90:255-66.
- 45 18. Jost A. New data on the hormonal requirements of the pregnant rabbit: partial pregnancies and fetal abnormalities after treatment with a hormonal antagonist at subabortifacient doses. *CR Acad Sci* 1986; 303(series III, no. 7):281-4.
19. Deraedt R, Vannier B, Fournex R. Toxicological study on RU 486. En: Baulieu EE, Segal SJ, editors. *The antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control*. New York: Plenum Press, 1985. p. 123-6.
- 50 20. Brogden RN, Goa KL, Faulds D. Mifepristone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1993; 45: 384-409.
- 55 21. Kekkonen R, Heikinheimo O, Mandelin E, La "hteenma"kki P. Pharmacokinetics of mifepristone after low oral doses. *Contraception* 1996; 54:229-34.
22. Moguilewsky M, Philibert D. Biochemical profile of mifepristone. En: Baulieu EE, Segal SJ, editors. *The antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control*. New York: Plenum Press; 1985. p. 87-97

23. Bertagna X, Bertagna C, Luton JP, Husson JM, Girard F. The new steroid analog RU 486 inhibits glucocorticoid action in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:25 - 8
- 5 24. Bertagna X, Escourolle H, Pinquier JL y col. Administration of RU 486 for 8 days in normal volunteers: antiglucocorticoid effect with no evidence of peripheral cortisol deprivation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:375-80.



**REIVINDICACIONES**

1. Un comprimido vaginalmente administrable útil para tratar leiomiomas, leiomioma, mioma, fibroides uterinos, endometriosis y adenomiosis, comprendiendo dicho comprimido mifepristona, al menos un excipiente o diluyente no efervescente, y al menos un excipiente efervescente, en el que dicho comprimido se formula en una forma de liberación inmediata.
2. Un comprimido vaginalmente administrable según la reivindicación 1, en el que dicho comprimido tiene un tiempo de disgregación inferior a aproximadamente 15 minutos en la vagina o entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 60 minutos en la vagina.
3. Un comprimido vaginalmente administrable según la reivindicación 1, en el que dicho comprimido tiene un tiempo de disgregación inferior a aproximadamente 3 minutos en agua a temperatura ambiente o aproximadamente 15 minutos en agua a temperatura ambiente.
4. Un comprimido vaginalmente administrable según la reivindicación 1, en el que dicho comprimido comprende entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg de mifepristona y entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 12 % en peso de excipiente efervescente.
5. Un comprimido vaginalmente administrable según la reivindicación 1, en el que dicho comprimido comprende entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg de mifepristona y entre aproximadamente el 6 y el 8 % en peso de excipiente efervescente.
6. Un comprimido vaginalmente administrable según la reivindicación 1, en el que dicho comprimido está configurado para administración en una dosificación unitaria diaria de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 30 mg de mifepristona o en una dosificación unitaria diaria inferior a aproximadamente 5 mg de mifepristona.
7. Un kit útil para tratar leiomiomas, leiomioma, mioma, fibroides uterinos, endometriosis, adenomiosis y otros trastornos uterinos, que comprende:
- a. una pluralidad de comprimidos;
  - b. un aplicador para administración vaginal; y,
  - c. instrucciones para su uso de dichos comprimidos y dicho aplicador;
- en el que dicho comprimido comprende mifepristona, al menos un excipiente o diluyente no efervescente, y al menos un excipiente efervescente, adicionalmente en el que dicho comprimido se formula en una forma de liberación inmediata.
8. Un kit según la reivindicación 7, en el que dicho comprimido tiene un tiempo de disgregación inferior a aproximadamente 15 minutos en la vagina o entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 60 minutos en la vagina.
9. Un kit según la reivindicación 7, en el que dicho comprimido tiene un tiempo de disgregación inferior a aproximadamente 3 minutos en agua a temperatura ambiente o entre aproximadamente 3 minutos y aproximadamente 15 minutos en agua a temperatura ambiente.
10. Un kit según la reivindicación 7, en el que dicho comprimido comprende entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg de mifepristona y entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 12 % en peso de excipiente efervescente.
11. Un kit según la reivindicación 7, en el que dicho comprimido comprende entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg de mifepristona.
12. Un kit según la reivindicación 7, en el que dicho comprimido comprende entre aproximadamente el 6 y el 8 % en peso de excipiente efervescente.
13. Un kit según la reivindicación 7, en el que dicho comprimido está configurado para administración en una dosificación unitaria diaria de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 30 mg de mifepristona o una

dosificación unitaria diaria inferior a aproximadamente 5 mg de mifepristona.

14. Un comprimido para administración vaginal que comprende mifepristona, preparado por las etapas de:
  - 5 a. preparar una mezcla que consiste en mifepristona y al menos un excipiente o diluyente no efervescente farmacéuticamente aceptable y al menos un excipiente efervescente, en el que dicho comprimido se formula en una forma de liberación inmediata; y,
  - b. formar un comprimido por compactación directa de dicha mezcla dicho comprimido.
- 10 15. Un comprimido para administración vaginal preparado por las etapas según la reivindicación 14, en el que dicha mezcla se prepara adicionalmente por las etapas de:
  - 15 a. preparar una primera mezcla que consiste en agua y dicha mifepristona, para obtener mifepristona humedecida; y, secar dicha mifepristona humedecida para obtener mifepristona seca;
  - b. mezclar dicha mifepristona seca con al menos un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para formar una segunda mezcla.

