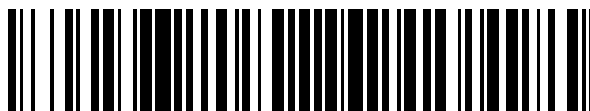


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 233**

51 Int. Cl.:

A61K 38/24 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2011** **E 11778689 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015** **EP 2621517**

54 Título: **Composición para su uso en el tratamiento de la esterilidad**

30 Prioridad:

29.09.2010 EP 10251681

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

02.10.2015

73 Titular/es:

FERRING B.V. (100.0%)
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp, NL

72 Inventor/es:

ARCE SAEZ, JOAN CARLOS

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 547 233 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

Composición para su uso en el tratamiento de la esterilidad

La presente invención se refiere a composiciones y a productos farmacéuticos para el tratamiento de la esterilidad.

5 Se conocen ampliamente técnicas de tecnología de reproducción asistida (ART) tales como la fecundación *in vitro*. Estas técnicas de ART requieren generalmente una etapa de estimulación ovárica controlada (COS), en la que se estimula una cohorte de aproximadamente 7 a 17 folículos hasta su completa madurez. Los regímenes de COS convencionales incluyen la administración de gonadotropinas, tales como hormona estimulante del folículo (FSH) sola o en combinación con actividad de hormona luteinizante (LH) para estimular el desarrollo folicular, normalmente con la administración de un análogo de GnRH antes de y/o durante la estimulación para prevenir un aumento de LH prematuro. Las composiciones farmacéuticas generalmente usadas para COS incluyen hormona estimulante del folículo (FSH) recombinante, FSH derivada de orina, preparaciones de LH + FSH recombinante, y menotropina derivada de orina [gonadotropina menopáusica humana (hMG)] y gonadotropina menopáusica humana altamente purificada (HP-hMG).

15 Las preparaciones de FSH recombinante y de orina sólo incluyen FSH. Las preparaciones de hMG y HP-hMG contienen FSH y actividad de hormona luteinizante (LH). La actividad LH puede originarse a partir de LH o de gonadotropina coriónica humana, hCG, dependiendo de la preparación de hMG específica. Por ejemplo, 75 UI de la preparación de HP-hMG MENOPUR corresponden a aproximadamente 10 UI de hCG con respecto a la actividad de LH.

20 Los presentes solicitantes han tratado de proporcionar una composición optimizada que incluya FSH (por ejemplo, FSH recombinante), y actividad de LH adicional, para su uso en la estimulación ovárica controlada. Las composiciones optimizadas pueden proporcionar una mayor cantidad de actividad de LH (proporcionada por hCG) que la que está presente en las preparaciones de HP-hMG / hMG derivada de orina conocidas o las preparaciones de LH + FSH recombinante conocidas.

25 Por tanto, según la presente invención, se proporciona un producto (por ejemplo, un producto farmacéutico) que comprende hormona estimulante del folículo (FSH), por ejemplo FSH recombinante, y gonadotropina coriónica humana (hCG) para su uso en el tratamiento de la esterilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto, en el que la FSH es para su administración a una dosis de, o equivalente a, de 75 a 250 UI de FSH al día (por ejemplo a una dosis de, o equivalente a, 100 UI de FSH, 150 UI de FSH, 200 UI de FSH o 225 UI de FSH al día) comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de dos a veinte días (por ejemplo continuando durante de siete a trece días, por ejemplo de nueve a trece días); y la hCG es para su administración a una dosis de, o equivalente a, de 75 a 160 UI de hCG al día (por ejemplo, a una dosis de, o equivalente a, 100 ó 150 UI de hCG al día) comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de dos a veinte días (por ejemplo continuando durante de siete a trece días, por ejemplo de nueve a trece días, por ejemplo de 10 a 13 días, por ejemplo de 10 a 11 días). El producto puede ser para su administración de 12 a 16, por ejemplo de 13 a 15, por ejemplo 14 días tras la administración de (por ejemplo tras el inicio de la administración de, por ejemplo tras el inicio de la administración diaria de) un agonista de GnRH (por ejemplo Synarel, Lupron, Decapeptyl). El producto puede ser para su administración con un agonista de GnRH. El producto puede ser para su administración antes de la administración de un antagonista de GnRH (por ejemplo, ganirelix, cetorelix), por ejemplo para su administración cinco o seis días antes de la administración de un antagonista de GnRH. El producto puede ser para su administración con un antagonista de GnRH. El producto puede ser para su administración al sujeto (o paciente) después de haberse tratado (previamente) al sujeto con una composición farmacéutica que suprime la producción de gonadotropina endógena (por ejemplo después de haberse tratado (previamente) al sujeto con un esteroide, un agonista de GnRH, un antagonista de GnRH, etc.). En el presente documento, el término "tratado previamente" o "tratamiento previo" se refiere a la administración de la composición farmacéutica que suprime la producción de gonadotropina endógena antes del día uno del tratamiento con FSH y hCG.

30 La FSH puede ser para su administración a una dosis de, o equivalente a, de 75 a 200 UI de FSH al día (por ejemplo a una dosis de, o equivalente a, 150 UI de FSH al día) comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de dos a veinte días (por ejemplo continuando durante de siete a trece días, por ejemplo de nueve a trece días). Preferiblemente, la FSH es para su administración a una dosis de, o equivalente a, de 140 a 160 UI de FSH al día (por ejemplo a una dosis de, o equivalente a, 150 UI de FSH al día) comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de dos a veinte días (por ejemplo continuando durante de siete a trece días, por ejemplo de nueve a trece días). La FSH puede ser para su administración a una dosis de, o equivalente a, de 90 a 110 UI de FSH al día (por ejemplo a una dosis de, o equivalente a, 100 UI de FSH al día) comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de dos a veinte días (por ejemplo continuando durante de siete a trece días, por ejemplo de nueve a trece días). La FSH puede ser para su administración a una dosis de, o equivalente a, de 190 a 235 UI de FSH al día (por ejemplo a una dosis de, o equivalente a, 200 UI de FSH al día, o a una dosis de, o equivalente a, 225 UI de FSH al día) comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de dos a veinte días (por ejemplo continuando durante de siete a trece días, por ejemplo de nueve a trece días).

La hCG es para su administración a una dosis de, o equivalente a, de 75 a 160 UI de hCG al día [comenzando en el

día uno de tratamiento y continuando durante de dos a veinte días (por ejemplo continuando durante de siete a trece días, por ejemplo de nueve a trece días, por ejemplo de 10 a 13 días, por ejemplo de 10 a 11 días)]. La hCG puede ser para su administración a una dosis de, o equivalente a, de 75 a 125 UI de hCG al día, por ejemplo a una dosis de, o equivalente a, de 90 a 110 UI de hCG al día. La hCG puede ser para su administración a una dosis de, o equivalente a, de 125 a 160 UI de hCG al día, por ejemplo a una dosis de, o equivalente a, de 140 a 155 UI de hCG al día. Preferiblemente la FSH es FSH recombinante. La hCG puede ser hCG recombinante.

Tal como se indicó anteriormente, se conoce que una dosis diaria de 75 UI de la preparación de HP-hMG MENOPUR corresponde a aproximadamente 10 UI de hCG con respecto a actividad de LH. Se conoce que una dosis diaria de 450 UI de HP-hMG (en el caso de MENOPUR esto significa 450 UI de actividad de LH equivalente a aproximadamente 60 UI de hCG) puede administrarse de manera eficaz y segura a sujetos que se someten a estimulación ovárica controlada. Sin embargo, ha habido preocupaciones en cuanto a que altos niveles de LH en suero quizás podrían afectar adversamente al tratamiento (por ejemplo mediante reducción de tasas de embarazo y aumento de tasas de abortos espontáneos). Los presentes solicitantes encontraron inesperadamente que la administración de 100 o incluso 150 UI de hCG como dosis diaria, junto con 150 UI de FSH, puede proporcionar una estimulación ovárica controlada (COS) eficaz sin indicaciones de un impacto perjudicial sobre la eficacia. Los presentes solicitantes también encontraron sorprendentemente que la administración de 100 o incluso 150 UI de hCG como dosis diaria, junto con 150 UI de FSH, puede proporcionar un notable aumento en el número de embriones de máxima calidad en comparación con el protocolo de tratamiento convencional (tablas I, IV). En el presente documento, un embrión de máxima calidad se define como de cuatro a cinco células en el día 2, siete o más células en el día 3, blastómeros de igual tamaño y $\leq 20\%$ de fragmentación en el día 3 y sin multinucleación.

La dosis de FSH y hCG puede comenzar en el día uno de tratamiento y continuar durante de dos a veinte días, por ejemplo continuar durante 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 días. Las dosis de FSH y hCG pueden comenzar en el día uno de tratamiento y continuar durante de siete a trece días, por ejemplo de nueve a trece días, por ejemplo de 10 a 13 días, por ejemplo de 10 a 11 días. La dosis de FSH y hCG puede administrarse a una dosis equivalente a las dosis diarias mencionadas anteriormente. Por ejemplo, la composición puede ser para su administración a una dosis de 450 UI de FSH cada tres días (por ejemplo para su administración en los días 1, 4, 7, etcétera) y una dosis de 300 UI de hCG o 450 UI de hCG cada tres días (por ejemplo para su administración en los días 1, 4, 7, etcétera). En otro ejemplo, la composición puede ser para su administración a una dosis de (o equivalente a) 1050 UI de FSH cada siete días (por ejemplo para su administración en los días 7, 14, etcétera) y una dosis de (o equivalente a) 700 UI de hCG o 1050 UI de hCG cada siete días (por ejemplo para su administración en los días 7, 14, etcétera).

En el presente documento, el término "producto" o "producto farmacéutico" incluye composiciones o composiciones farmacéuticas que incluyen tanto FSH como hCG para su administración conjuntamente, por ejemplo un vial que incluye FSH y hCG, una formulación (por ejemplo, inyectable) de dosis única que incluye cantidades especificadas de FSH y hCG (por ejemplo, 150 UI de FSH y 100 UI de hCG), o una formulación (por ejemplo, inyectable) de dosis múltiple que incluye múltiples (por ejemplo, cinco) dosis diarias de cantidades especificadas de FSH y hCG (por ejemplo, 750 UI de FSH y 500 UI de hCG). El término "producto" también incluye composiciones o composiciones farmacéuticas separadas que incluyen cada una o bien FSH o bien hCG que son para su administración por separado (por ejemplo, como inyecciones separadas) a las dosis diarias definidas, por ejemplo un kit que comprende un recipiente (por ejemplo, un vial) que incluye una o más dosis diarias de FSH y un recipiente separado (por ejemplo, un segundo vial) que incluye una o más dosis diarias de hCG. Si el producto incluye composiciones separadas, la dosis diaria de FSH es para su administración antes, después o al mismo tiempo que la dosis diaria de hCG, preferiblemente en el plazo de 6 horas, preferiblemente en el plazo de 60 minutos, más preferiblemente en el plazo de 1 a 10 minutos desde la administración de la dosis diaria de hCG.

Por tanto, el producto de la invención puede incluir una primera composición que comprende FSH, preferiblemente FSH recombinante, para su administración a una dosis de 75 a 250 UI de FSH al día (por ejemplo, 100 UI de FSH, 150 UI de FSH, 200 UI de FSH o 225 UI de FSH al día o, por ejemplo, una dosis de 75 a 200 UI de FSH al día, por ejemplo de 140 a 160 UI de FSH al día) comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de dos a veinte días (por ejemplo continuando durante de siete a trece días, por ejemplo de nueve a trece días, por ejemplo de 10 a 13 días, por ejemplo de 10 a 11 días); y una segunda composición que comprende hCG para su administración a una dosis de 75 a 160 UI de hCG al día (por ejemplo, 100 ó 150 UI de hCG al día) comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de dos a veinte días (por ejemplo, continuando durante de siete a trece días, por ejemplo de nueve a trece días, por ejemplo de 10 a 13 días, por ejemplo de 10 a 11 días). Las composiciones primera y segunda pueden ser para su administración simultáneamente o por separado. Si las composiciones son para su administración por separado, la dosis diaria de FSH puede ser para su administración antes o después de la dosis diaria de hCG, preferiblemente en el plazo de 6 horas, preferiblemente en el plazo de 60 minutos, más preferiblemente en el plazo de 1 a 10 minutos desde la administración de la dosis diaria de hCG.

En una realización adicional, el producto de la invención puede incluir una composición que comprende FSH, preferiblemente FSH recombinante, y hCG, para su administración a una dosis de 75 a 250 UI de FSH (por ejemplo, 100 UI de FSH, 150 UI de FSH, 200 UI de FSH o 225 UI de FSH; o una dosis de 75 a 200 UI de FSH al día, por ejemplo de 140 a 160 UI de FSH) y de 75 a 160 UI de hCG al día (por ejemplo, 100 ó 150 UI de hCG al día) al día comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de dos a veinte días (por ejemplo continuando

durante de siete a trece días, por ejemplo de nueve a trece días, por ejemplo de 10 a 13 días, por ejemplo de 10 a 11 días).

Preferiblemente, el producto es para su administración antes de la administración de una dosis (ovulatoria) alta de hCG (de 4.000 a 11.000 UI de hCG, por ejemplo 5.000 UI de hCG, 10.000 UI de hCG etc.; o de 150 a 350 microgramos de hCG recombinante, por ejemplo 250 microgramos de hCG recombinante) para inducir maduración folicular final.

La composición puede ser para la administración (diaria) de hCG junto con (por ejemplo, la administración diaria de) hormona estimulante del folículo (FSH) comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de siete a trece días, por ejemplo de nueve a trece días, por ejemplo de 10 a 13 días, por ejemplo de 10 a 11 días. La composición puede ser para su administración de 12 a 16, por ejemplo de 13 a 15, por ejemplo 14 días después de la administración de (por ejemplo tras el inicio de la administración de, por ejemplo tras el inicio de la administración diaria de) un agonista de GnRH (por ejemplo Synarel, Lupron, Decapeptyl). La composición puede ser para su administración con un agonista de GnRH. La composición puede ser para su administración antes de la administración de un antagonista de GnRH (por ejemplo, ganirelix, cetrorelix), por ejemplo para su administración cinco o seis días antes de la administración de un antagonista de GnRH. La composición puede ser para su administración con un antagonista de GnRH.

En el presente documento, el término "tratamiento de la esterilidad" incluye tratamiento de la esterilidad mediante estimulación ovárica controlada (COS) o métodos que incluyen una etapa o fase de estimulación ovárica controlada (COS), por ejemplo inseminación intrauterina (IUI), fecundación *in vitro* (IVF) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). El término "tratamiento de la esterilidad" incluye tratamiento de la esterilidad mediante inducción de la ovulación (OI) o mediante métodos que incluyen una etapa o fase de inducción de la ovulación (OI). El término "tratamiento de la esterilidad" incluye tratamiento de la esterilidad en un sujeto que tiene esterilidad tubárica o idiopática, incluyendo tratamiento de la esterilidad en un sujeto que tiene endometriosis, por ejemplo endometriosis de estadio I o estadio II, y/o en un sujeto que tiene esterilidad anovulatoria, por ejemplo esterilidad anovulatoria de tipo II de la OMS, y/o en un sujeto con una pareja con esterilidad por factor masculino.

El producto (o la composición) puede ser para (su uso en) el tratamiento de la esterilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene endometriosis, por ejemplo en un sujeto que tiene endometriosis de estadio I o estadio II, tal como se define por el sistema de clasificación de The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) para los diversos estadios de endometriosis, (estadio IV el más intenso; estadio I el menos intenso) [American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67, 817 821].

El producto (la composición) puede ser para (su uso en) el tratamiento de la esterilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene un nivel de FSH en suero normal de 1 a 12 UI/l en la fase folicular temprana.

El producto (la composición) puede ser para (su uso en) el tratamiento de la esterilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto de 18 a 42 años de edad, por ejemplo de 25 a 37 años de edad. El producto puede ser para (su uso en) el tratamiento de la esterilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene un IMC >18 e IMC < 35 kg/m², por ejemplo un sujeto que tiene un IMC >20 e IMC < 25 kg/m².

Los presentes solicitantes han encontrado inesperadamente que el tratamiento con 100 o incluso 150 UI de hCG como dosis diaria, junto con por ejemplo 150 UI de FSH, puede proporcionar una estimulación ovárica controlada (COS) eficaz sin indicaciones de un impacto perjudicial sobre la eficacia. Los presentes solicitantes también han encontrado sorprendentemente que la administración de, por ejemplo, 100 ó 150 UI de hCG como dosis diaria, junto con 150 UI de FSH, puede proporcionar un notable aumento en el número resultante de embriones de máxima calidad en comparación con el protocolo de tratamiento convencional (tablas I, IV). Los solicitantes encontraron que la administración de, por ejemplo, 100 ó 150 UI de hCG (junto con FSH) aumentó el número de embriones de máxima calidad en el día 3, en comparación con el protocolo (de control) convencional, o la hCG a la dosis inferior (por ejemplo de 50 UI). El mayor número de embriones de máxima calidad en el día 3 se encontró en el grupo al que se le administraron 150 UI de hCG al día, aunque este grupo no tuvo la mayor tasa de fecundación. Esto significa que el tratamiento con aproximadamente 150 UI de hCG aumenta las posibilidades de desarrollar un embrión de máxima calidad, aunque el tratamiento con dosis de aproximadamente 100 UI de hCG proporciona la mejor posibilidad de lograr un embarazo en curso en el mismo ciclo (de recuperación).

El producto puede ser para su uso en tratamiento de la esterilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene esterilidad tubárica o idiopática, incluyendo un sujeto que tiene endometriosis, por ejemplo endometriosis de estadio I o estadio II, tal como se define por el sistema de clasificación de The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) para los diversos estadios de endometriosis, (estadio IV el más intenso; estadio I el menos intenso) [American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67, 817 821].

El producto puede ser para su uso en tratamiento de la esterilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un

sujeto que tiene un nivel de FSH en suero (normal) de 1 a 12 UI/l en la fase folicular temprana.

El producto puede ser para su uso en tratamiento de la esterilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto de 18 a 42 años de edad, por ejemplo de 25 a 37 años de edad. El producto puede ser para su uso en el tratamiento de la esterilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene un IMC >18 e IMC < 35 kg/m², por ejemplo un sujeto que tiene un IMC >20 e IMC < 25 kg/m².

La presente invención también encuentra uso en métodos de tratamiento de la esterilidad que incluyen o pueden incluir una etapa de congelar el embrión para su uso posterior. Las pacientes que se someten a tratamiento para la esterilidad pueden desear congelar embriones viables para su uso posterior (por ejemplo, por motivos de salud o estilo de vida, o para reducir los costes asociados con repetir tratamientos). Desarrollos relativamente recientes en la tecnología de congelación de embriones implican que las tasas de supervivencia han mejorado notablemente desde aproximadamente el 50% hasta una tasa de supervivencia actual del 80-90%. No obstante, sigue existiendo una necesidad de métodos mejorados de proporcionar embriones de máxima calidad para su congelación y posterior uso para el tratamiento de la esterilidad.

Tal como se comenta en el presente documento, los solicitantes encontraron que la administración de, por ejemplo, 100 ó 150 UI de hCG (junto con FSH) aumentó el número de embriones de máxima calidad en el día 3, en comparación con el protocolo (de control) convencional, o la hCG a la dosis inferior (por ejemplo, 50 UI). El mayor número de embriones de máxima calidad en el día 3 se encontró en el grupo al que se le administraron 150 UI de hCG al día.

Según la presente invención, en un aspecto adicional se proporciona un producto (por ejemplo, un producto farmacéutico) que comprende hormona estimulante del folículo (FSH), por ejemplo FSH recombinante, y gonadotropina coriónica humana (hCG) para (su uso en) el tratamiento de la esterilidad en un sujeto (por ejemplo, humano) para desarrollar uno o más embriones de máxima calidad, en el que la FSH es para su administración a una dosis de, o equivalente a, de 75 a 250 UI de FSH al día (por ejemplo a una dosis de, o equivalente a, 100 UI de FSH, 150 UI de FSH, 200 UI de FSH o 225 UI de FSH al día, o a una dosis de, o equivalente a, de 75 a 200 UI de FSH al día) comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de dos a veinte días (por ejemplo continuando durante de siete a trece días, por ejemplo de nueve a trece días); y la hCG es para su administración a una dosis de, o equivalente a, de 140 a 190 UI de hCG al día (por ejemplo a una dosis de, o equivalente a, de 140 a 160 UI de hCG al día, por ejemplo a una dosis de, o equivalente a, 150 UI de hCG al día) comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de dos a veinte días (por ejemplo continuando durante de siete a trece días, por ejemplo de nueve a trece días, por ejemplo de 10 a 13 días, por ejemplo de 10 a 11 días). El producto puede ser para su uso en el tratamiento de la esterilidad para desarrollar uno o más embriones de máxima calidad, en el que el tratamiento incluye una etapa adicional de congelar al menos un embrión de máxima calidad resultante.

Los solicitantes han encontrado que suplementar FSH con, por ejemplo, 150 UI de hCG puede mejorar notablemente la probabilidad de desarrollar un embrión de máxima calidad.

El producto (las dosis de FSH/hCG) puede ser para su administración al sujeto después de haberse tratado previamente al sujeto con una composición farmacéutica que suprime la producción de gonadotropina endógena (por ejemplo después de haberse tratado previamente al sujeto con un esteroide, un agonista de GnRH, un antagonista de GnRH, etc.).

Puede obtenerse FSH mediante cualquier medio conocido en la técnica, aunque se prefiere FSH recombinante. Se conocen productos de FSH recombinante, por ejemplo Puregon (Organon), Gonal-f o la FSH derivada de línea celular humana dada a conocer en el documento WO2009/127826. FSH, tal como se usa en el presente documento, incluye FSH derivada de seres humanos y recombinante. La FSH derivada de seres humanos puede purificarse a partir de cualquier fuente apropiada (por ejemplo, orina) mediante cualquier método conocido en la técnica. En la técnica se conocen métodos de expresión y purificación de FSH recombinante (por ejemplo, a partir de CHO o líneas celulares humanas). Se apreciará que aunque se prefiere FSH recombinante, las composiciones de la invención pueden proporcionarse usando preparaciones de FSH derivada de seres humanos tales como hMG y HP-hMG. En este caso, la FSH derivada de seres humanos puede proporcionar cierta actividad de hCG; esto puede suplementarse para proporcionar una composición de la invención mediante adición de hCG, tal como entiende fácilmente un experto en la técnica.

Puede obtenerse hCG mediante cualquier medio conocido en la técnica. hCG tal como se usa en el presente documento incluye hCG derivada de seres humanos y recombinante. La hCG derivada de seres humanos puede purificarse a partir de cualquier fuente apropiada (por ejemplo, orina y placenta) mediante cualquier método conocido en la técnica. En la técnica se conocen bien métodos de expresión y purificación de hCG recombinante.

El producto (farmacéutico) puede ser para el tratamiento de la esterilidad, por ejemplo para su uso en tecnologías de reproducción asistida (ART), inducción de la ovulación o inseminación intrauterina (IUI). El producto puede usarse, por ejemplo, en indicaciones médicas en las que se usan preparaciones conocidas de tan sólo FSH así como preparaciones que contienen tanto FSH como actividad de LH tal como FSH derivada de orina, hMG y HP-hMG. Los principios activos de los productos, las dosis y los métodos de la invención (es decir, FSH y hCG) pueden formularse

para dar composiciones bien conocidas para cualquier vía de administración de fármacos, por ejemplo oral, rectal, parenteral, transdérmica (por ejemplo, tecnología de parche), intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasubesternal, intravaginal, intraperitoneal, local (povos, pomadas o colirios) o como pulverización bucal o nasal. Una composición típica comprende un portador farmacéuticamente aceptable, tal como una disolución acuosa, excipientes no tóxicos, incluyendo sales, azúcares, aminoácidos, tensioactivos, conservantes, estabilizadores, agentes de isotonicidad, tampones y similares, tal como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences XV edición (Matt Publishing Company, 1975), en las páginas 1405 a 1412 y 1461 - 87, y el National Formulary XIV edición (American Pharmaceutical Association, 1975), entre otros. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos farmacéuticos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de ricino), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los productos (y las dosis y composiciones) de la presente invención también pueden contener aditivos tales como, pero sin limitarse a, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. Pueden incluirse agentes antibacterianos y antifúngicos para prevenir el crecimiento de microbios e incluyen, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. Además, puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares.

En algunos casos, para realizar la acción prolongada es deseable ralentizar la absorción de FSH y/o hCG a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción de FSH y/o hCG depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de combinación de FSH y hCG administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo la combinación de FSH y hCG en un vehículo aceitoso (tal como aceite de ricino). Pueden prepararse formas de depósito inyectables formando matrices de microencapsulación de la FSH y la hCG (y otros agentes, si están presentes) en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la razón de FSH y hCG con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación de FSH y hCG. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen polivinilpirrolidona, poliortoésteres, polianhídridos, ácido hialurónico, etc. También se preparan formulaciones inyectables de depósito atrapando la FSH y la hCG en liposomas, microemulsiones o nanosistemas (tales como suspensiones y emulsiones) que son compatibles con los tejidos corporales.

Los productos, las composiciones, etc. de la invención pueden formularse como películas semisólidas, por ejemplo, para su uso como parche transdérmico.

Una composición típica comprende un portador farmacéuticamente aceptable, tal como una disolución acuosa, excipientes no tóxicos, incluyendo sales y conservantes, tampones y similares, tal como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences XV edición (Matt Publishing Company, 1975), en las páginas 1405 a 1412 y 1461 - 87, y el National Formulary XIV edición (American Pharmaceutical Association, 1975), entre otros. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos farmacéuticos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los productos (y las dosis y composiciones) de la presente invención también pueden contener aditivos tales como, pero sin limitarse a, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. Pueden incluirse agentes antibacterianos y antifúngicos para prevenir el crecimiento de microbios e incluyen, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. Además, puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares.

En algunos casos, para realizar la acción prolongada es deseable ralentizar la absorción de FSH y/o hCG a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción de FSH y/o hCG depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de combinación de FSH y hCG administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo la combinación de FSH y hCG en un vehículo aceitoso. Pueden prepararse formas de depósito inyectables formando matrices de microencapsulación de la FSH y la hCG (y otros agentes, si están presentes) en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la razón de FSH y hCG con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación de FSH y hCG. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen polivinilpirrolidona, poliortoésteres, polianhídridos, etc. También se preparan formulaciones inyectables de depósito atrapando la FSH y la hCG en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones y formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso. Pueden suministrarse formulaciones inyectables en cualquier recipiente adecuado, por ejemplo vial, jeringa precargada, cartuchos para inyección, y similares. Pueden suministrarse formulaciones inyectables como producto que tiene composiciones farmacéuticas que incluyen FSH y hCG, para su administración por separado o conjuntamente. Si se administran por separado, la administración puede ser secuencial. El producto puede

5 suministrarse en cualquier envase apropiado. Por ejemplo, un producto puede contener varias jeringas precargadas que incluyen cada una FSH (una composición de FSH), hCG (una composición de hCG) o una combinación de (una composición que incluye) tanto FSH como hCG, por ejemplo las jeringas envasadas en un envase de tipo blíster u otros medios para mantener la esterilidad. Un producto puede contener opcionalmente instrucciones para usar las formulaciones de FSH y hCG.

10 El pH y la concentración exacta de los diversos componentes del producto se ajustan según la práctica de rutina en este campo. Véase GOODMAN and GILMAN's THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS, 7ª ed. En una realización preferida, los productos de la invención se suministran como composiciones para su administración parenteral. En la técnica se conocen métodos generales para la preparación de las formulaciones parenterales y se describen en REMINGTON; THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, citado anteriormente, en las páginas 780-820. Los productos parenterales pueden suministrarse en formulación líquida o como sólido que se mezclará con un medio inyectable estéril justo antes de la administración. En una realización especialmente preferida, los productos parenterales se suministran en forma de dosificación unitaria por su facilidad de administración y uniformidad de dosificación.

15 Los productos y las composiciones de la invención mencionan dosis específicas de FSH y hCG o dosis equivalentes a ellas. Las dosis se especifican en cuanto a unidades internacionales de actividad (UI), tal como se conoce bien en la técnica. En el presente documento el término "equivalente" significa igual o sustancialmente igual en cuanto a la actividad terapéutica. El experto entiende fácilmente cómo calcular o determinar la dosis relevante o equivalente para cualquier preparación de FSH o hCG dada.

20 Descripción detallada de la invención

La presente invención se define por las reivindicaciones.

25 Ahora se describirá la presente invención con más detalle con referencia a la figura 1 que muestra la concentración (ng/ml) de progesterona en suero en los días de estimulación ("Estim") 1, 6, 10 y el día de inducción de la administración de maduración folicular final con 10.000 UI de Pregnyl (hCG), para las ramas de control y de hCG a dosis baja, media y alta.

30 El estudio se realizó en la Clínica de Fertilidad del Hospital Universitario de Copenhague según requisitos regulatorios apropiados tales como la Guía Tripartita Armonizada para las BPC de la ICH, la legislación danesa existente y los principios éticos de la Declaración de Helsinki adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia, en 1964 y sus posteriores versiones. Esto implica que a los sujetos se les facilitó información tanto por escrito como oral y tuvieron ocasión de que estuviera presente un observador en la entrevista de información y tuvieron tiempo para pensárselo. Los sujetos podían retirarse libremente y en cualquier momento del ensayo. Al sujeto se le facilitó el nombre y número de teléfono del investigador en la entrevista oral y en la información por escrito para el participante. La información referente a los sujetos queda protegida por la Ley sobre datos personales y la Ley de Sanidad, Sección 3, referente a la posición legal de los pacientes.

35 Las pacientes participantes eran mujeres remitidas a la clínica para recibir tratamiento por esterilidad. A aquellas pacientes que cumplían los criterios de inclusión se les ofreció información sobre el ensayo.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron los siguientes

1. Mujeres con indicación de COS e IVF;
2. Entre 25-37 años de edad;
- 40 3. IMC >18 y < 30 kg/m²;
4. Un ciclo menstrual regular de entre 24 y 35 días y que se supone que es ovulatorio;
5. Dos ovarios;
6. Esterilidad tubárica o idiopática, incluyendo endometriosis de estadio I/II;
- 45 7. Un útero compatible con la función normal prevista (por ejemplo, sin fibroides uterinos con interferencia clínica) documentado mediante ecografía transvaginal en la selección;
8. Pareja masculina con calidad de esperma compatible con la fertilización mediante procedimiento de IVF o embarazo clínico anterior;
9. Niveles de FSH en suero en fase folicular temprana de 1-12 UI/l;
10. Recuento de folículos (2-10 mm) antrales totales en fase folicular temprana \geq 6;
- 50 11. Confirmación de regulación por disminución antes de la aleatorización mediante ecografía transvaginal;

12. Disposición y capacidad para firmar el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Historia, o estado actual, de PCOS, endometriosis de estadio III/IV o factor masculino intenso que requiere ICSI;
2. Historia de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) intenso;
- 5 3. Presencia de hidrosalpinge unilateral o bilateral en la ecografía;
4. Más de tres ciclos de COS anteriores;
5. Mala respuesta anterior en un ciclo de IVF, definido como >20 días de estimulación con gonadotropina, cancelación debido a respuesta folicular limitada o menos de cuatro folículos de ≥ 15 mm de diámetro;
- 10 6. Ciclo de IVF anterior con fecundación insatisfactoria, definido como fecundación de $\leq 20\%$ de los ovocitos recuperados;
7. Historia de aborto espontáneo recurrente;
8. FSH > 12 UI/l o LH > 12 UI/l (fase folicular temprana);
9. Contraindicaciones para el uso de gonadotropinas o análogos de GnRH;
- 15 10. Historia reciente de epilepsia actual, infección por VIH, diabetes o enfermedad cardiovascular, gastrointestinal, hepática, renal o pulmonar;
11. Embarazo, lactancia o contraindicación para el embarazo;
12. Alcoholismo o drogadicción pasado (últimos 12 meses) actual;
13. Historia de quimioterapia (excepto por estados gestacionales) de radioterapia;
14. Sangrado vaginal no diagnosticado;
- 20 15. Tumores de ovario, mama, glándula suprarrenal, hipófisis o hipotálamo y malformación de órganos sexuales incompatible con el embarazo;
16. Cariotipado anómalo de la paciente (si se realiza cariotipado);
17. Hipersensibilidad a cualquier producto del ensayo.

25 Los sujetos se sometieron a un procedimiento de selección que incluyó una historia médica y ginecológica completa (incluyendo historia de esterilidad); una ecografía transvaginal con medición del volumen del ovario, número de folículos antrales y grosor del endometrio, y confirmación de la presencia de ambos ovarios y exclusión de hidrosalpinge, endometriomas y anomalías del ovario; medición completa de altura, peso, etc.; y toma de muestras de sangre (FSH, LH y AMH).

30 Para cada sujeto, se administró el agonista de GnRH Synarela (RTM) (200 microgramos) por vía nasal en el día 21 del ciclo. Se confirmó la regulación por disminución mediante ecografía transvaginal en el día 35 y se definió como sangrado menstrual y la ecografía transvaginal que mostraba un endometrio desprendido con un grosor de menos de 5 mm y sin quistes ováricos. Una vez confirmada la regulación por disminución, se aleatorizó cada sujeto a uno de cuatro grupos para la fase de estimulación, tal como se expone a continuación (los grupos se denominan rama de control, rama de dosis baja de hCG, rama de dosis media de hCG o rama de dosis alta de hCG). La administración de antagonista de GnRH se continuó con la siguiente estimulación ovárica controlada.

35 La etapa de estimulación ovárica controlada comenzó en el día 35 del ciclo (en el presente documento "día 1 de estimulación", "día de tratamiento 1" o "día 1 de tratamiento"). Se trataron todos los sujetos (n=62) con FSH recombinante a 150 UI/día en forma de la preparación disponible comercialmente Puregon (RTM) (N.V. Organon, Oss, Países Bajos) comenzando en el día 1 de tratamiento (día 1 de estimulación). Los sujetos en las ramas de dosis baja, media y alta de hCG se trataron con la hCG de preparación disponible comercialmente (Predalon (RTM) Organon, Berlín, Alemania) comenzando en el día 1 de tratamiento (día 1 de estimulación), tras la aleatorización. 40 Las cuatro ramas del estudio son:

1	Rama de control ("Dosis 0" o "D0")	150 UI/día de rFSH sola
2	Dosis baja de hCG ("Dosis 50" o "D50")	150 UI/día de rFSH y 50 UI/día de hCG a partir del día 1 de estimulación / día 1 de tratamiento
3	Dosis media de hCG ("Dosis 100" o "D100")	150 UI/día de rFSH y 100 UI/día de hCG a partir del día 1 de estimulación / día 1 de tratamiento

4	Dosis alta de hCG ("Dosis 150" o "D150")	150 UI/día de rFSH y 150 UI/día de hCG a partir del día 1 de estimulación / día 1 de tratamiento
---	--	--

En el día 1 de estimulación, la enfermera del estudio le enseñó a la paciente cómo mezclar el medicamento. Se le enseñó a la paciente cómo abrir una nueva ampolla de Predalon® 500 UI cada día, y diluirla según fuera apropiado, antes de la administración. En otras palabras, en este estudio la FSH y la hCG se administraron en la misma inyección. La dosis de rFSH se mantuvo constante, independientemente de la respuesta en todas las pacientes, excepto en casos (n=3) en los que había un riesgo inminente de OHSS, en los que fue admisible reducir la dosis de rFSH, tras el día 5.

El objetivo para la estimulación ovárica se fijó para ser de 7 - 15 ovocitos en la recuperación y la duración total máxima de la estimulación fue de 20 días. Preferiblemente, el periodo de estimulación [es decir, administración de FSH en todas las ramas del estudio, y hCG en las ramas del estudio 2, 3 ó 4] fue de desde 9 hasta 13 días. Se realizaron ecografías en los días 1, 6, 8 y 10 y el día de inducción de maduración folicular final. Entre el día 10 y el día de inducción de maduración folicular final con una dosis ovulatoria de hCG se exploró a la paciente cada dos o tres días. La ecografía se usó para medir el número y las categorías de tamaño de cada folículo durante la estimulación. La ecografía también se usó para medir el grosor endometrial, el patrón de triple capa, y la ecogenicidad, en el día 1, el día 6 y el último día de estimulación. Cuando la ecografía mostró que había ≥ 3 folículos de $\geq 17 - 18$ mm de tamaño, se administró una dosis alta de hCG (10.000 UI de Pregnyl, N.V. Organon, Oss, Países Bajos) esa noche o un día después para inducir la maduración folicular final; esta dosis alta se conoce bien en la técnica.

Se extrajeron muestras de sangre en los días 1, 3, 6, 8, 10 y el día de inducción de maduración folicular final, así como en los días en los que se realizaron las ecografías. Las muestras de sangre se usaron para la evaluación de hCG, FSH, LH, estradiol, progesterona, androstenodiona, testosterona total, globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), inhibina B y hormona antimülleriana (AMH). Se centrifugaron muestras de sangre durante 12 minutos a 3000 x g y se almacenó el suero individualmente a -18°C y posteriormente se analizó con todas las muestras cuantificadas en la misma serie. Los análisis de hCG, androstenodiona y progesterona se realizaron en Laboratorium für Klinische Forschung (LKF; Raisdorf, Alemania). El estradiol, FSH, LH y AMH se analizaron en el Department of Clinical Biochemistry, Rigshospitalet, Dinamarca.

Para cada paciente, la recuperación de ovocitos y transferencia de embriones se realizaron de la manera habitual. La recuperación de ovocitos tuvo lugar a las 36 h (± 2 h) tras la inducción de maduración folicular final con la administración de r-hCG. Se recogió líquido folicular de todos los folículos y se evaluó el volumen para cada folículo individual. Se registró si se obtenía un ovocito del folículo o no. La evaluación del aspecto de la masa de cúmulo y la recogida de algunas células de cúmulo y granulosas (luteinizadas) se realizaron en la recuperación de ovocitos.

La inseminación mediante IVF regular tuvo lugar a las 3 h (± 2 h) tras la recuperación de ovocitos según un procedimiento clínico habitual.

Se realizó un seguimiento de todos los ovocitos individualmente y se evaluó la calidad en el día de la recuperación, y los días 1, 2 y 3 tras la recuperación de ovocitos. Se evaluaron la fecundación y calidad del embrión (usando un microscopio invertido) a las 20 h (± 2 h), 26 h (± 2 h), 44 h (± 2 h) y 68 h (± 2 h) tras la recuperación de ovocitos. La evaluación de la calidad del embrión consistió en una evaluación del número de células y tres parámetros de morfología del embrión: grado de fragmentación, uniformidad de blastómeros y multinucleación. Se evaluó el número de embriones de máxima calidad: definiéndose un embrión de máxima calidad como de cuatro a cinco células en el día 2, siete o más células en el día 3, blastómeros de igual tamaño y $\leq 20\%$ de fragmentación en el día 3 y sin multinucleación. La definición de un "embrión de máxima calidad" se conoce bien en la técnica.

Uno o dos de los mejores embriones se transfirieron a la paciente en el día 3 tras la recuperación de ovocitos (sometiéndose los demás a crioconservación para su uso en reemplazo de embriones congelados (FER)). Dos semanas tras la transferencia de embriones, se realizó una prueba de embarazo para confirmar el embarazo. Si esta prueba era positiva se realizó una ecografía de cinco a seis semanas tras la transferencia de embriones. Para los fines del estudio, se consideró que una paciente había finalizado en caso de s-hCG negativa en el día 13-15 tras la transferencia de embriones. En caso de s-hCG positiva, se exploró a la paciente en el embarazo clínico (semana gestacional 7-8) y en el embarazo en curso (semana gestacional 10-12). La parte clínica del estudio se cerró formalmente en ese momento, pero se realizó (se realizará) un seguimiento de todos los embarazos hasta el parto. Además, algunas pacientes que sí lograron un embarazo en curso han crioconservado embriones sin usar, y algunas pacientes que no lograron un embarazo en curso todavía tienen embriones crioconservados sin usar. Se realizó un seguimiento de todos los embarazos hasta el parto. Además, se realizó un seguimiento de los embriones congelados derivados del estudio un año tras la finalización del estudio.

Se administró progesterona vaginal como Progestan®, comprimidos de 200 mg x 3/día para el soporte lúteo desde el día de la transferencia de embriones hasta la confirmación del embarazo o prueba de βhCG en suero negativa 13-15 días tras la transferencia de embriones. Esto se conoce bien en la técnica.

Resultados

En las tablas I a VI se muestran los resultados. La tabla I incluye datos a fecha del 10 de septiembre de 2010. La tabla II es similar a la tabla I, actualizada para incluir datos del seguimiento un año tras la finalización del estudio, y están corregidos a fecha del 17 de agosto de 2011. En la figura 1 se muestran los niveles de progesterona en suero determinados a partir de las muestras de sangre.

5 El estudio encontró que la administración de 100 o incluso 150 UI de hCG como dosis diaria, junto con 150 UI de FSH, proporciona una estimulación ovárica controlada (COS) eficaz. Los resultados preliminares del estudio (tabla 1) indicaron que la inclusión de hCG, en particular de aproximadamente 100 UI de hCG a 150 UI de hCG como dosis diaria, junto con, por ejemplo, 150 UI de FSH, puede proporcionar cierta optimización en comparación con FSH sola. El estudio no encontró ninguna indicación de un impacto perjudicial sobre la respuesta ovárica, la calidad de
10 embriones o el embarazo.

En la tabla I y II se indican los desenlaces clínicos según los grupos de tratamiento.

Se realizó la recuperación de ovocitos para todas las pacientes excepto por una paciente en D100 debido a ausencia de desarrollo de folículos. Se realizó la conversión a ICSI para una paciente en D100 y una paciente en D150. No se llegó a la transferencia para siete pacientes debido a ausencia de ovocitos en la recuperación, fallo de la fecundación y falta de embriones transferibles. Se realizó la transferencia de blastocitos en el día 5 en dos
15 pacientes (D100, D150) debido a dolor abdominal y sospecha de infección en el día 2, lo cual retrasó la transferencia. No se confirmó ninguna infección.

El grupo de dosis media de hCG (D100) demostró la mayor tasa de embarazo acumulada por ciclo nuevo comenzado (aproximadamente el 69%, tabla 1).

20 Se analizó el número de embriones de máxima calidad por paciente como un recuento con distribución de Poisson (tabla IV). El número medio de embriones de máxima calidad por paciente fue D0: $0,8 \pm 1,2$, D50: $0,5 \pm 0,7$, D100: $1,2 \pm 1,7$ y D150: $1,5 \pm 1,7$ ($p=0,04$). Se compararon los valores medios para los cuatro grupos, y la D150 tenía un recuento medio mayor estadísticamente significativo en comparación con D50 (tabla IV). Por tanto, se encontró que había una influencia significativa de hCG sobre el número de embriones de máxima calidad en el día 3. El mayor
25 número se encontró en el grupo al que se administraron 150 UI de hCG al día.

En la tabla VI se presentan los niveles en suero de hormona. El nivel de estado estacionario de s-hCG se alcanzó en el día 6 de estimulación.

En el día de la administración de hCG para inducir la maduración folicular final ("día de hCG", véase la tabla VI), los niveles de hCG en suero (UI/l) fueron D0: $<0,1$, D50: $3,1$ (2,6-3,6), D100: $5,5$ (4,1-7,4) y D150: $11,0$ (8,9-13,6) ($P<0,001$). Por tanto, el nivel en suero de hCG casi se duplicó cuando se aumentó la dosis de hCG en 50 UI. Los niveles de s-androstenodiona aumentaron significativamente con dosis mayores de hCG. En el día de hCG, los dos grupos a los que se les administraron las mayores dosis de hCG tenían los mayores niveles de s-estradiol ($P=0,090$). D150 tenía el mayor nivel de s-progesterona y era significativamente diferente de D0 con el menor valor. Los niveles de FSH y LH no variaron entre los grupos.

35 El objetivo del estudio era encontrar una dosis de hCG que alcanzara el "nivel de límite máximo" por encima del cual algunos de los parámetros medidos se volverían menos favorables para el embarazo. Para la progesterona, aumentar las dosis por encima de 150 UI indujo valores medios de progesterona en suero que alcanzaron $1,2$ ng/ml (véase la tabla VI, figura 1). Esto se aproximaba al valor de $1,5$ $\mu\text{g/l}$ que se ha mostrado que disminuye la frecuencia de embarazos en curso (Andersen, Devroey *et al.*, 2006; Bosch, Labarta *et al.*, 2010). También se observó que la hCG a dosis alta estaba asociada con un aumento del engrosamiento del endometrio, lo cual quizás también está asociado con una disminución de la frecuencia de embarazos en curso.

Los resultados sugieren que si el objetivo principal es proporcionar un gran número de embriones de máxima calidad (por ejemplo, para proporcionar algunos embriones para su posterior congelación), entonces puede ser apropiado
45 suplementar con, por ejemplo, 150 UI de hCG (la dosis mayor). Sin embargo, si el embarazo en curso en el ciclo de recuperación también es un objetivo, una dosis de aproximadamente 100 UI de hCG puede ser más apropiada porque esto proporciona una combinación de un gran número de embriones de máxima calidad, con la mejor posibilidad de embarazo en curso.

Reacciones/acontecimientos adversos

No se observó síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS) en los dos grupos de mayor nivel de hCG, lo que sugiere ventajas adicionales de estas dosis; a dos pacientes, una en cada uno de los grupos D0 y D50 respectivamente, se les diagnosticó OHSS. Una paciente en D50 tenía torsión ovárica. Se realizó transferencia de blastocitos en el día 5 en dos pacientes (D100, D150) debido a dolor abdominal y sospecha de infección en el día 2, lo cual retrasó la transferencia. No se confirmó ninguna infección.

El número total de abortos naturales fue de cinco debido a embarazo ectópico (2) y aborto retenido (3).

55 Tabla I. Desenlace del ciclo de IVF¹ en 60 pacientes tratadas con FSH según protocolo*, según dosis de hCG de 0,

50, 100 y 150 UI/día, administradas como tratamiento conjunto desde el día 1 de estimulación.

	Dosis 0	Dosis 50	Dosis 100	Dosis 150
Ciclos	16	15	16	13
Aspiraciones	16	15	15	13
Transferencia	14	14	15	10
Duración del tratamiento (días)	10,25	9,33	9,88	10,80
Dosis total (UI)	1538	1385	1475	1562
Ovocitos recuperados	9,3	8,5	8,6	11,3
Embriones de máxima calidad por paciente	0,75 (12/16)	0,47 (7/15)	1,18 (19/16)	1,50 (19/13)
Embriones crioconservados (n)	44	33	45	41
Embriones crioconservados por paciente	2,75	2,70	2,82	3,15
Grosor endometrial (mm), día de hCG	9,61	9,66	9,51	11,17
HCG positiva / ciclo empezado	7/16 (43,8%)	5/15 (33,3%)	7/16 (43,8%)	5/13 (38,5%)
Embarazo clínico / ciclo empezado	4/16 (25,0%)	4/15 (26,7%)	6/16 (37,5%)	5/13 (38,5%)
Embarazo en curso / ciclo empezado	4/16 (25,0%)	4/15 (26,7%)	4/16 (25,0%)	4/13 (30,8%)
Embarazos múltiples tras "ciclos nuevos" (n)	0	0	0	0
Número de ciclos de FER ² en junio de 2010	6	7	8	2
HCG positiva tras FER / ciclos de FER	1/6 (16,7%)	2/7 (28,6%)	4/8 (50%)	1/2 (50%)
Embarazo en curso tras FER (n)	1	1	3	1
Embarazos múltiples tras FER (n)	0	0	1	1
Número acumulado de hCG positivas / ciclo "nuevo" empezado	8/16 (50%)	7/15 (46,7%)	11/16 (68,8%)	6/13 (46,2%)
Número acumulado de embarazos en curso / "ciclo nuevo" empezado	5/16 (31,3%)	5/15 (33,3%)	7/16 (43,8%)	5/13 (38,5%)
Embarazos múltiples acumulados (n)	0	0	1	1

* Dos pacientes se retiraron tras la aleatorización a 150 UI/día de hCG. Se canceló su ciclo respectivamente tras 9 y 3 días de estimulación. Esto se debió a un error de dosificación de hCG principal. En vez de 150 UI/día, una paciente se inyectó 1500 UI al día durante 3 días, la otra paciente se inyectó 1500 UI en el día 2 de estimulación.

5 ¹ Datos a fecha del 1 de septiembre de 2010.

² FER significa reemplazo de embriones congelados

	Dosis 0 (n=16)	Dosis 50 (n=15)	Dosis 100 (n=16)	Dosis 150 (n=13)	Valor de P
Duración del tratamiento (días)	10,3 ± 1,4	9,3 ± 1,4	9,9 ± 1,3	10,4 ± 1,1	0,14
Dosis total de rFSH (UI)	1538 ± 209	1385 ± 232	1475 ± 195	1562 ± 163	0,10
Pacientes que alcanzan recuperación de ovocitos [n(%)]	16 (100)	15 (100)	15 (94)	13 (100)	0,42
Ovocitos recuperados / por recuperación	9,3 ± 6,3	8,5 ± 4,4	9,2 ± 4,2	11,3 ± 5,7	0,53
Tasa de fecundación (%) ^a	0,77 ± 0,27	0,72 ± 0,27	0,83 ± 0,23	0,67 ± 0,34	0,51
Tasa de segmentación ^b	0,72 ± 0,27	0,66 ± 0,27	0,77 ± 0,23	0,60 ± 0,34	0,41
Pacientes con transferencia de embriones [n (%)]	14 (88)	14 (93)	15 (94)	10 (77)	0,48
Embriones transferidos SET [n (% por transferencia de embriones)]	1,1 ± 0,27	1,1 ± 0,27	1,2 ± 0,41	1,0 ± 0,0	0,37*
Tasa de implantación total ^c (%)	4/15 (27)	4/15 (27)	5/18 (28)	4/10 (40)	0,78
Pacientes con embriones crioconservados	8 (50)	8 (53)	12 (75)	8 (62)	0,48

Embriones crioconservados por paciente	2,8 ± 3,7	2,2 ± 2,6	2,8 ± 2,4	3,2 ± 3,4	0,87
HCG positiva / ciclo empezado	7 (44)	5 (33)	7 (44)	5 (39)	0,92
Embarazo clínico / ciclo empezado	4 (25)	4 (27)	6 (38)	4 (31)	0,87
Nacimientos con vida ^d / ciclo empezado	4 (25)	4 (27)	4 (25)	4 (31)	0,98
Número de ciclos de FER	6	7	8	2	
HCG positiva tras FER / ciclos de FER	1 (17)	2 (29)	4 (50)	1 (50)	0,57
Nacimientos con vida tras FER (n)	1	1	3	1	
N.º acumulado de nacimientos con vida / "ciclo nuevo" empezado	5 (31)	5 (33)	7 (44)	5 (39)	0,89

Los valores son la media ± D.E. o el número (porcentaje de columna).

^a Ovocitos fecundados por ovocito intacto recuperado. ^b >1 célula en el día 2 por ovocito intacto aspirado. ^c Sacos gestacionales por embriones transferidos.

^d Todas las transferencias nuevas fueron simples. ^e Dos embarazos múltiples tras FER.

5 * Prueba no paramétrica.

	Dosis 0 (n=16)	Dosis 50 (n=15)	Dosis 100 (n=16)	Dosis 150 (n=13)	Valor de P
Día de hCG					
Folículos ≤ 10 mm	8,6 ± 4,8	7,7 ± 4,2	7,2 ± 4,2	7,9 ± 4,5	0,86
Folículos de 11-14 mm	7,9 ± 5,8	6,7 ± 5,1	6,5 ± 4,0	5,3 ± 4,4	0,58
Folículos ≥ 15 mm	5,8 ± 2,0	6,4 ± 2,6	7,9 ± 3,6	7,5 ± 2,9	0,16
Endometrio (mm)					
Día 1 de estimulación	3,0 ± 0,9	2,9 ± 1,0	2,6 ± 0,6	2,7 ± 0,8	0,48
Día 6 de estimulación	6,2 ± 1,7	6,8 ± 2,2	6,7 ± 1,6	6,8 ± 1,8	0,71
Día de hCG	9,6 ± 1,8	9,7 ± 2,3	10,1 ± 1,9	11,2 ± 2,5	0,20

Los valores son la media ± D.E.

	Dosis 0 (n=16)	Dosis 50 (n=15)	Dosis 100 (n=16)	Dosis 150 (n=13)	Valor de P
N.º total de embriones (n)	102	71	99	88	
N.º total de embriones transferibles (n)	49	35	58	47	
N.º total de embriones de máxima calidad (n)	12	7	19	19	
Embriones por paciente ^a	6,4 ± 4,7	4,7 ± 3,6	6,2 ± 4,3	6,8 ± 5,7	0,44
Embriones transferibles por paciente ^a	3,1 ± 3,9	2,3 ± 2,3	3,6 ± 2,6	3,6 ± 3,5	0,65
Embriones de máxima calidad por paciente ^a	0,8 ± 1,2	0,5 ± 0,7	1,2 ± 1,7	1,5 ± 1,7	0,23
Embriones de máxima calidad ^b	0,8 ± 1,2	0,5 ± 0,7	1,2 ± 1,7	1,5 ± 1,7	0,04
Pacientes con embriones de máxima calidad [n (%)]	6 (38)	5 (33)	8 (50)	8 (62)	0,43
Embriones de máxima calidad / ovocitos recuperados (%)	8,2 ± 13,2	6,1 ± 11,4	13,7 ± 16,8	12,3 ± 13,8	0,44

Los valores son la media ± D.E. o el número (porcentaje de columna). ^a ANOVA. ^b Distribución de Poisson.

Niveles de hCG en el día 6 de estimulación (UI/l)	0,5 - 3,5 (n=16)	3,6 - 8,0 (n=14)	8,1- 21,1 (n=14)	Valor de P
Embriones de máxima calidad por paciente	0,5 ± 0,9	1,1 ± 1,8	1,5 ± 1,5	0,03 ^a

Los valores son la media ± D.E. ^a Distribución de Poisson

	Dosis 0 (n=16)	Dosis 50 (n=15)	Dosis 100 (n=16)	Dosis 150 (n=13)	Valor de P
hCG (UI/l)					
Día 1 de estimulación	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	
Día 3 de estimulación	<0,1	1,6 (1,2-2,1)	3,1 (2,2-4,4)	6,3 (5,2-7,7)	<0,01*

ES 2 547 233 T3

Día 6 de estimulación	<0,1	2,2 (1,1-4,1)	5,7 (4,4-7,5)	10,5 (8,5-13,2)	<0,01*
Día 8 de estimulación	<0,1	2,9 (2,3-3,6)	5,8 (4,3-7,7)	10,8 (8,5-13,8)	<0,01*
Día 10 de estimulación	<0,1	2,8 (1,7-4,7)	5,7 (3,9-8,3)	11,2 (8,4-15,1)	<0,01*
Día de hCG	<0,1	3,1 (2,6-3,6)	5,5 (4,1-7,4)	11,0 (8,9-13,6)	<0,01
Androstenediona (ng/ml)					
Día 1 de estimulación	1,1 (0,9-1,2)	1,3 (1,1-1,6)	1,1 (0,9-1,4)	1,1 (0,9-1,2)	0,27
Día 6 de estimulación	1,2 (1,0-1,4)	1,8 (1,5-2,1)	1,5 (1,3-1,9)	1,5 (1,2-1,8)	0,03
Día de hCG	2,1 (1,6-2,6)	3,2 (2,3-4,5)	4,0 (3,2-5,0)	4,6 (3,5-6,1)	<0,01
Progesterona (ng/ml)					
Día 1 de estimulación	0,48 (0,38-0,59)	0,59 (0,45-0,77)	0,43 (0,34-0,55)	0,45 (0,34-0,60)	0,24
Día 6 de estimulación	0,47 (0,39-0,57)	0,72 (0,58-0,90)	0,47 (0,36-0,60)	0,51 (0,39-0,60)	0,02
Día 8 de estimulación	0,61 (0,49-0,76)	0,77 (0,58-1,02)	0,63 (0,51-0,78)	0,62 (0,46-0,82)	0,48
Día 10 de estimulación	0,62 (0,47-0,82)	0,82 (0,53-1,26)	0,66 (0,47-0,91)	0,97 (0,72-1,31)	0,09
Día de hCG	0,72 (0,58-0,89)	1,03 (0,79-1,34)	0,92 (0,79-1,08)	1,17 (0,82-1,67)	0,03
Estradiol(nmol/l)					
Día 1 de estimulación	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	
Día 3 de estimulación	0,2 (0,1-0,2)	0,3 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,3)	0,2 (0,1-0,2)	0,31
Día 6 de estimulación	0,8 (0,1-1,2)	1,9 (1,2-3,0)	1,3 (0,7-2,3)	1,2 (0,7-2,0)	0,09
Día 8 de estimulación	1,7 (1,1-2,5)	2,5 (1,1-5,5)	3,4 (1,9-6,0)	3,5 (2,4-5,2)	0,19
Día 10 de estimulación	4,1 (3,0-5,6)	5,9 (3,5-9,8)	4,6 (1,8-11,8)	7,3 (4,1-13,1)	0,41
Día de hCG	6,3 (3,7-10,8)	10,0 (6,3-16,0)	12,8 (9,5-17,2)	12,0 (7,2-20,0)	0,09
FSH(UI/l)					
Día 1 de estimulación	3,0 (2,3-4,1)	3,2 (2,5-4,1)	3,1 (2,4-4,1)	2,4 (1,7-3,2)	0,43
Día 3 de estimulación	8,9 (8,0-9,9)	9,1 (8,3-9,9)	8,8 (7,6-10,1)	8,8 (7,8-9,9)	0,97
Día 6 de estimulación	11,6 (10,7-12,7)	11,6 (10,5-12,9)	11,7 (10,3-13,3)	11,2 (10,1-12,4)	0,93
Día 8 de estimulación	11,7 (10,7-12,9)	10,9 (8,7-13,6)	11,9 (10,4-13,6)	11,8 (10,6-13,1)	0,77
Día 10 de estimulación	10,8 (9,8-12,1)	12,5 (10,6-14,6)	11,8 (9,7-14,2)	12,5 (10,8-14,6)	0,35
Día de hCG	11,2 (10,2-12,2)	11,7 (10,4-13,2)	10,9 (9,6-12,4)	11,7 (10,4-13,1)	0,73
LH(UI/l)					
Día 1 de estimulación	3,0 (2,3-4,1)	3,2 (2,5-4,1)	3,1 (2,4-4,1)	2,4 (1,7-3,2)	0,43
Día 3 de estimulación	2,1 (1,7-2,7)	2,1 (1,6-2,8)	2,1 (1,5-2,9)	1,7 (1,3-2,2)	0,48
Día 6 de estimulación	1,9 (1,5-2,4)	1,9 (1,4-2,8)	1,7 (1,3-2,1)	1,2 (0,8-1,9)	0,15
Día 8 de estimulación	1,7 (1,2-2,3)	1,9 (1,2-3,0)	2,2 (1,7-2,9)	1,5 (1,0-2,1)	0,35
Día 10 de estimulación	1,9 (1,4-2,5)	1,7 (0,9-3,4)	2,3 (1,5-3,5)	2,0 (1,2-3,4)	0,72
Día de hCG	2,1 (1,5-2,9)	1,9 (1,3-2,6)	2,1 (1,6-2,8)	1,5 (1,1-2,1)	0,41

Los valores son la media y el IC del 95%. Diferencia absoluta entre los grupos (%)

* Prueba no paramétrica

Conclusión

Suplementar con 100 ó 150 UI de hCG desde el primer día de estimulación puede aumentar la tasa de embarazo y/o el número de embriones de máxima calidad.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Producto que comprende hormona estimulante del folículo (FSH) y gonadotropina coriónica humana (hCG) para su uso en el tratamiento de la esterilidad, en el que la FSH es para su administración a una dosis de, o una dosis equivalente a, de 75 a 250 UI de FSH al día comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de dos a veinte días; y la hCG es para su administración a una dosis de, o una dosis equivalente a, de 75 a 160 UI de hCG al día comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de dos a veinte días.
- 10 2. Producto para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la FSH es para su administración a una dosis de, o una dosis equivalente a, de 75 a 200 UI de FSH al día, por ejemplo una dosis de, o una dosis equivalente a, de 140 a 160 UI de FSH al día.
- 15 3. Producto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la FSH es FSH recombinante y/o en el que la hCG es hCG recombinante.
4. Producto para su uso según cualquier reivindicación anterior, en el que las dosis diarias (o equivalentes) de FSH y hCG son para su administración conjuntamente o para su administración en el plazo de seis horas una de otra.
- 20 5. Producto para su uso según cualquier reivindicación anterior, para su administración de 12 a 16 días tras la administración de un agonista de GnRH, o para su administración con un antagonista de GnRH.
6. Producto para su uso según cualquier reivindicación anterior, en el que la FSH es para su administración comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de siete a trece días y/o en el que la hCG es para su administración comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de siete a trece días.
- 25 7. Producto para su uso según cualquier reivindicación anterior, en el que la hCG es para su administración a una dosis de, o una dosis equivalente a, de 90 a 110 UI de hCG al día, o a una dosis de, o una dosis equivalente a, 100 ó 150 UI de hCG al día.
8. Producto para su uso según cualquier reivindicación anterior, que comprende una primera composición que comprende FSH para su administración a una dosis de 140 a 160 UI de FSH al día y una segunda composición que comprende hCG para su administración a una dosis de 75 a 160 UI de hCG al día.
- 30 9. Producto para su uso según cualquier reivindicación anterior, que comprende una única composición que comprende FSH y hCG.
10. Producto para su uso según cualquier reivindicación anterior, para su administración antes de la administración de una dosis alta de hCG para inducir maduración folicular final.
- 35 11. Producto para su uso según cualquier reivindicación anterior, para su uso en el tratamiento de la esterilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene esterilidad tubárica o idiopática, por ejemplo en un sujeto que tiene endometriosis, y/o en un sujeto que tiene esterilidad anovulatoria de tipo II de la OMS; y/o para su uso en el tratamiento de la esterilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene un nivel de FSH en suero de 1 a 12 UI/l en la fase folicular temprana.
- 40 12. Producto que comprende hormona estimulante del folículo (FSH) y gonadotropina coriónica humana (hCG) para su uso en el tratamiento de la esterilidad para desarrollar uno o más embriones de máxima calidad, en el que la FSH es para su administración a una dosis de, o equivalente a, de 75 a 250 UI de FSH al día comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de dos a veinte días; y la hCG es para su administración a una dosis de, o equivalente a, de 140 a 190 UI de hCG al día comenzando en el día uno de tratamiento y continuando durante de dos a veinte días.
- 45 13. Producto para su uso según la reivindicación 12, en el que el tratamiento incluye una etapa adicional de congelar al menos un embrión de máxima calidad resultante.

Fig 1

