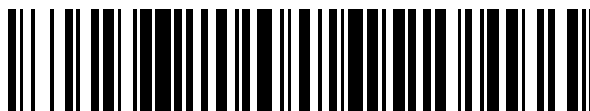


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 260**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/215** (2006.01)

**A01N 37/08** (2006.01)

**A61P 15/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2011 PCT/US2011/040202**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2011 WO11156812**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2011 E 11793311 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2579866**

54 Título: **Administración intravaginal de misoprostol**

30 Prioridad:

**11.06.2010 US 353835 P**

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

**21.10.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**POWERS, BARBARA L.;  
DE LA CRUZ, VIDAL F. y  
ROBERTSON, STEVEN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 587 260 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

Administración intravaginal de misoprostol

### **Campo de la invención**

Esta divulgación se refiere en general a la administración intravaginal de misoprostol a mujeres embarazadas.

### 5 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 muestra la estructura del misoprostol junto con un compuesto precursor.

La figura 2 muestra la liberación *in vivo* de misoprostol desde el inserto vaginal de 100 mcg, 200 mcg y 400 mcg de misoprostol en mujeres no embarazadas.

La figura 3 muestra el tiempo desde la administración hasta el parto vaginal.

10 La figura 4 muestra el tiempo desde la administración hasta cualquier parto.

La figura 5 muestra la proporción de sujetos con parto vaginal en un plazo de 12 y 24 horas.

La figura 6 muestra la proporción de sujetos con cualquier parto (vaginal o por cesárea) en un plazo de 12 y 24 horas.

La figura 7 muestra el tiempo hasta el trabajo de parto activo (población MITT de nulíparas y múltiparas)

15 La figura 8 muestra el tiempo hasta el trabajo de parto activo para mujeres nulíparas.

La figura 9 muestra el tiempo hasta el trabajo de parto activo para mujeres múltiparas.

La figura 10 muestra el tiempo hasta el parto vaginal para mujeres nulíparas.

La figura 11 muestra el tiempo hasta el parto vaginal para mujeres múltiparas.

La figura 12 muestra el tiempo hasta cualquier parto (vaginal o por cesárea) para mujeres nulíparas.

20 La figura 13 muestra el tiempo hasta cualquier parto (vaginal o por cesárea) para mujeres múltiparas.

La figura 14 muestra la proporción de sujetos con un parto por cesárea durante la primera hospitalización.

### **Descripción detallada de varias realizaciones**

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el tiempo hasta el inicio del trabajo de parto activo en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

25 Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el tiempo hasta el parto vaginal en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el tiempo hasta el parto por cesárea en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

30 Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de necesidad de oxitocina en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de no dar a luz en un plazo de 24 horas después de iniciada la inducción del parto en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

35 Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de no dar a luz en un plazo de 12 horas después de iniciada la inducción del parto en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para aumentar la probabilidad de parto vaginal en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

40 Una realización proporciona un procedimiento para disminuir la probabilidad de parto por cesárea en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de ingreso del neonato en la UCI de un niño nacido de una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de corioamnionitis en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de parto prolongado en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 5 Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de septicemia neonatal en un niño nacido de una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir la necesidad de antibióticos profilácticos en neonatos en necesidad del mismo nacidos de una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 10 Una realización proporciona un procedimiento para disminuir la necesidad de antibióticos profilácticos en una mujer embarazada, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el uso de antibióticos en neonatos nacidos de una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 15 Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el uso de antibióticos en una mujer a término, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de estancia hospitalaria prolongada (por ejemplo, de más de 2 días) en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol. Este intervalo incluye todos los valores y subintervalos entre los mismos, incluyendo más de 2, 3, 4, 5, 6, 7 y más días en el hospital, medidos desde el ingreso hasta el parto.

- 20 Una realización proporciona un procedimiento para reducir la dosis total de oxitocina administrada en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para reducir la duración de la administración de oxitocina en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 25 Una realización proporciona un procedimiento para reducir la necesidad de administración de oxitocina en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para reducir la dosis máxima por minuto de oxitocina administrada en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 30 Una realización proporciona un procedimiento para aumentar la satisfacción de las mujeres con la inducción del parto en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de distocia en un neonato en necesidad del mismo nacidos de una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de atonía uterina en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 35 Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de parto detenido en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de dilatación detenida en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 40 Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de falta de progresión en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de desproporción cefalopélvica en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento de maduración del cuello uterino de una mujer embarazada en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 45 Una realización proporciona un procedimiento para aumentar la taquisistolia en una mujer en necesidad del mismo, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir la probabilidad de parto por cesárea en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el tiempo hasta el inicio del trabajo de parto activo en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el tiempo hasta el parto vaginal en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 5 Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el tiempo hasta el parto por cesárea en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de necesidad de oxitocina en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 10 Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de no dar a luz en un plazo de 24 horas después de iniciada la inducción del parto en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de no dar a luz en un plazo de 12 horas después de iniciada la inducción del parto en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 15 Una realización proporciona un procedimiento para aumentar la probabilidad de parto vaginal en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de ingreso del neonato en la UCI de un niño nacido de una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 20 Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de corioamnionitis en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de parto prolongado en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de septicemia neonatal en un niño nacido de una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 25 Una realización proporciona un procedimiento para disminuir la necesidad de antibióticos profilácticos en neonatos nacidos de una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir la necesidad de antibióticos profilácticos en una mujer embarazada, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 30 Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el uso de antibióticos en neonatos nacidos de una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el uso de antibióticos en una mujer a término, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 35 Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de estancia hospitalaria prolongada (por ejemplo, más allá de 4 días) en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para reducir la dosis total de oxitocina administrada en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para reducir la duración de la administración de oxitocina en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 40 Una realización proporciona un procedimiento para reducir la necesidad de administrar oxitocina en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para reducir la dosis máxima por minuto de oxitocina administrada en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 45 Una realización proporciona un procedimiento para aumentar la satisfacción de las mujeres con la inducción del parto en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de distocia en un neonato nacido de una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de atonía uterina en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de parto detenido en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 5 Una realización proporciona un procedimiento de maduración del cuello uterino de una mujer embarazada, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para aumentar la taquisistolia en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 10 Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de dilatación detenida en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de falta de progresión en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

Una realización proporciona un procedimiento para disminuir el riesgo de desproporción cefalopélvica en una mujer, que comprende administrar, por vía intravaginal, a dicha mujer, misoprostol.

- 15 En una realización, la taquisistolia aumenta sin aumentar las desaceleraciones de la frecuencia cardíaca del feto asociadas. En una realización, la taquisistolia es taquisistolia productiva, eficaz, y/o segura, por ejemplo, acelera el parto vaginal.

- 20 En una realización, la administración por vía intravaginal comprende administrar, por vía intravaginal, una cantidad eficaz de misoprostol. La determinación de que la cantidad eficaz se ha liberado está dentro de la experiencia del médico encargado de la atención o del especialista, por ejemplo, un obstetra, neonatólogo, o similar, dadas las enseñanzas del presente documento. En una realización, la cantidad eficaz es la cantidad que, a juicio del médico responsable de la atención o del especialista, es necesaria para lograr o aumentar la probabilidad de lograr uno o más criterios de valoración terapéuticos. En una realización, la cantidad eficaz es la cantidad mínima necesaria para lograr o aumentar la probabilidad de conseguir uno o más de los criterios de valoración terapéuticos, y no es más de la necesaria. En una realización, un inserto se puede titular para que coincida exactamente con las necesidades únicas de la hembra, ya que puede retirarse después de liberar la cantidad adecuada.

- 30 En una realización, la administración intravaginal comprende administrar, por vía vaginal, misoprostol a una mujer que lo necesite, en beneficio de la mujer, un niño nacido de la mujer o tanto de la mujer como de su hijo o hijos. El niño puede estar vivo o muerto. En el presente documento, el término "niño" puede hacer referencia al feto (ya sea de una gestación simple o múltiple) o al neonato, según proceda. La determinación de una mujer o niño está dentro de la experiencia del médico encargado de la atención o del especialista, por ejemplo, un obstetra, neonatólogo, o similar, dadas las enseñanzas del presente documento. En una realización, una mujer embarazada, su hijo o ambos pueden presentar una o más de las siguientes razones para necesitar administración: colestasis, disminución de los movimientos fetales, diabetes, electivas, hipertensión, oligohidramnios, después de término ( $\geq 40$  semanas y 0 días de gestación), preeclampsia, rotura prematura de las membranas, sospecha de macrosomía fetal (por ejemplo, PFE  $> 4.000$  g), RCIU (retraso del crecimiento intrauterino), factores hematológicos maternos, estado fetal no tranquilizador, seudotumor cerebral, y similares, o cualquier combinación de los mismos que lleva a la decisión de inducir el parto.

- 40 En una realización, la administración por vía intravaginal es uno o más de poner en contacto la vagina, el cuello uterino, el útero, o cualquier combinación de los mismos de la mujer con un inserto que comprende misoprostol, poner en contacto con la vagina, el cuello uterino, el útero, o cualquier combinación de los mismos de la mujer con un catéter que comprende misoprostol, poner en contacto con la vagina, el cuello uterino, el útero, o cualquier combinación de los mismos de la mujer con una composición que comprende misoprostol, o una combinación de dos o más de los mismos.

- 45 En una realización, la administración por vía intravaginal comprende poner en contacto la vagina, el cuello uterino, el útero, o cualquier combinación de los mismos de la mujer con un inserto que comprende misoprostol.

En una realización, la administración por vía intravaginal comprende poner en contacto la vagina, el cuello uterino, el útero, o cualquier combinación de los mismos de la mujer con un inserto que comprende misoprostol, y en la que el inserto está en forma de un supositorio, pesario, tampón, esponja o anillo vaginal.

- 50 En una realización, la administración por vía intravaginal comprende poner en contacto la vagina, el cuello uterino, el útero, o cualquier combinación de los mismos de la mujer con un inserto que comprende misoprostol y en la que el inserto comprende adicionalmente una matriz polimérica.

La administración intravaginal comprende poner en contacto la vagina, el cuello uterino, el útero, o cualquier combinación de los mismos de la mujer con un inserto que comprende misoprostol, en el que el inserto comprende

además una matriz polimérica y en el que la matriz polimérica comprende un producto de reacción reticulado de un diisocianato, un triol y un polietilenglicol.

5 En una realización, la administración por vía intravaginal comprende poner en contacto la vagina, el cuello uterino, el útero, o cualquier combinación de los mismos de dicha mujer con un inserto que comprende misoprostol y en la que el inserto comprende adicionalmente una cinta de recuperación.

En una realización, la administración por vía intravaginal comprende poner en contacto la vagina, el cuello uterino, el útero, o cualquier combinación de los mismos de la mujer con un catéter que comprende misoprostol.

10 En una realización, la administración por vía intravaginal comprende poner en contacto la vagina, el cuello uterino, el útero, o cualquier combinación de los mismos de la mujer con un catéter que comprende misoprostol y en la que el catéter comprende adicionalmente una superficie porosa de misoprostol adaptada para el contacto con la vagina.

En una realización, la administración por vía intravaginal comprende poner en contacto la vagina, el cuello uterino, el útero, o cualquier combinación de los mismos de la mujer con una composición que comprende misoprostol.

15 En una realización, la administración por vía intravaginal comprende poner en contacto la vagina, el cuello uterino, el útero, o cualquier combinación de los mismos de la mujer con una composición que comprende misoprostol, y en el que la composición comprende adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable, una crema, un gel, una cápsula, una loción, o una combinación de dos o más de los mismos.

En una realización, la administración por vía intravaginal comprende poner en contacto la vagina, el cuello uterino, el útero, o cualquier combinación de los mismos de la mujer dos o más de un inserto que comprende misoprostol, un catéter que comprende misoprostol, o una composición que comprende misoprostol.

20 La mujer es nulípara o múltipara.

En una realización, la administración por vía intravaginal comprende la administración de misoprostol a una velocidad controlada de liberación en la vagina de la mujer.

En una realización, se reduce el riesgo y/o la aparición de taquisistolia con frecuencia cardíaca fetal no tranquilizadora.

25 En una realización, la administración por vía intravaginal comprende poner en contacto la vagina, el cuello uterino, el útero, o cualquier combinación de los mismos de la mujer con un inserto que comprende misoprostol, en la que el inserto comprende adicionalmente una matriz polimérica, en la que el misoprostol se libera a una velocidad controlada de 8 mcg por hora.

30 En una realización, la administración puede detenerse mediante la interrupción del flujo de misoprostol, por ejemplo, si se administra a través de un catéter o similar, mediante la retirada del catéter, o mediante la retirada del inserto. El inserto puede retirarse adecuadamente a mano, con pinzas, o con una cinta de recuperación, según se desee. En una realización, el inserto se retira con una cinta de recuperación. En una realización, la cinta de recuperación permite la interrupción del tratamiento cuando se produce un criterio de valoración terapéutico o reacción adversa. Por ejemplo, el inserto vaginal de misoprostol se puede retirar o suspender el tratamiento de administración (por ejemplo, en el caso de alimentación con catéter interrumpiendo la alimentación con catéter, retirando el catéter, o similar) cuando se produce uno o más de los siguientes, lista que no se pretende que sea limitante: Inicio de parto activo (por ejemplo, dilatación cervical progresiva a 4 cm con cualquier frecuencia de contracciones o contracciones uterinas rítmicas, firmes y de calidad adecuada que producen cambios cervicales progresivos a una frecuencia de 3 o más en 10 minutos y de una duración de 45 segundos o más); hipertonia uterina (por ejemplo, una contracción de una duración de al menos 2 minutos, también denominadas contracciones tetánicas o hipertonia uterina); taquisistolia uterina (por ejemplo, una frecuencia de >5 contracciones en un periodo de 10 minutos, con un promedio sobre un margen de 30 minutos); necesidad de tocólisis; signos de sufrimiento fetal (por ejemplo, meconio en el líquido amniótico, acidosis fetal o patrón de frecuencia cardíaca fetal no tranquilizadora, incluyendo, aunque sin limitaciones, pérdida de variabilidad, desaceleraciones múltiples, taquicardia fetal, bradicardia fetal); síndrome de hiperestimulación uterina (por ejemplo, contracciones uterinas hipertónicas o taquisistólicas asociadas con un patrón de frecuencia cardíaca fetal no tranquilizadora y/o acidosis fetal/sufrimiento fetal); taquisistolia con desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal asociadas; otros acontecimientos adversos maternos o fetales que, en opinión del médico responsable de la atención, requieren interrupción de la dosis; administración continua durante 24 horas sin motivos previos para la interrupción o retirada; y similares; o cualquier combinación de los mismos.

50 En una realización, la administración por vía intravaginal comprende poner en contacto la vagina, el cuello uterino, el útero, o cualquier combinación de los mismos de la mujer con un inserto que comprende misoprostol, en la que el inserto comprende adicionalmente una matriz polimérica, en la que el inserto libera misoprostol durante hasta 24 horas. Este intervalo incluye todos los valores y subintervalos entre los mismos, incluyendo 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y 24 horas.

55

En una realización, la velocidad de liberación se determina mediante la cantidad de medicamento en el inserto vaginal de misoprostol ("OVM"). La cantidad de misoprostol presente en el inserto, que puede estar formado adecuadamente por una matriz polimérica es 200 mcg.

5 En una realización, la administración por vía intravaginal comprende administrar, por vía intravaginal, misoprostol de una manera continua y/o sostenida. En una realización, el misoprostol se administra a una velocidad más o menos continua. En una realización, el misoprostol se administra de forma continua durante un período sostenido de tiempo.

10 En una realización, el misoprostol se puede administrar a una velocidad que varía de 0,1 a 500 mcg/h. Este intervalo incluye todos los valores y subintervalos entre los mismos, incluyendo 0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 500 mcg/h, o cualquier combinación de los mismos. Otros subintervalos, que no se pretende que sean limitantes, incluyen de 0,5 a 100 mcg/h; de 1 a 75 mcg/h; y de 1 a 10 mcg/h.

En una realización, el misoprostol se puede administrar durante un período sostenido de tiempo que varía de 0,1 a 24 horas. Este intervalo incluye todos los valores y subintervalos entre los mismos, incluyendo 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y 24 horas.

15 En una realización, el misoprostol se puede administrar en un tiempo que varía de 0,1 a 48 horas antes de que se produzca el parto o alumbramiento o de que se desea que se produzca. Este intervalo incluye todos los valores y subintervalos entre los mismos, incluyendo 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 36, 48 horas, o cualquier combinación de los mismos.

20 En una realización, en el caso de un inserto, el misoprostol puede liberarse desde el inserto a una velocidad que varía de 0,1 a 500 mcg/h. Este intervalo incluye todos los valores y subintervalos entre los mismos, incluyendo 0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 500 mcg/h, o cualquier combinación de los mismos. Otros subintervalos, que no se pretende que sean limitantes, incluyen de 0,5 a 100 mcg/h; de 1 a 75 mcg/h; y de 1 a 10 mcg/h. Es posible que la velocidad de liberación puede variar en función del individuo, el inserto (por ejemplo, el grado de carga del fármaco, el hinchado, la geometría, etc.), la duración de la administración, y similares. En una realización, la velocidad de liberación puede variar (por ejemplo, velocidad de liberación  $\pm$  cantidad de varianza) en un 1 a 60 %, intervalo que incluye todos los valores y subintervalos entre los mismos, incluyendo  $\pm$  1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60 % de la velocidad, o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, la velocidad de administración y/o de liberación puede ser una velocidad promedio.

30 En una realización, el misoprostol se libera desde el inserto de tal manera que la cantidad de misoprostol en el inserto disminuye de forma lineal o aproximadamente de forma lineal con el tiempo. Dicho de otro modo, en una realización el misoprostol se libera desde el inserto de tal manera que la cantidad total de misoprostol liberado desde el inserto aumenta de forma lineal o aproximadamente de forma lineal con el tiempo. Véase, por ejemplo, la figura 2.

En una realización, las velocidades de liberación son para *liberación in vivo*.

35 En una realización, la administración por vía intravaginal comprende administrar, por vía intravaginal, misoprostol a una velocidad que varía de 0,1 a 500 mcg/h durante un período que varía de 0,1 a 24 horas. Estos intervalos incluyen independientemente todos los valores y subintervalos entre los mismos, como ya se ha descrito.

40 En una realización, el misoprostol se metaboliza a ácido misoprostol *in vivo*. En una realización, el ácido de misoprostol es el metabolito activo. De acuerdo con lo anterior, en una realización, la administración por vía intravaginal comprende administrar, por vía intravaginal, una cantidad continua y sostenida de ácido de misoprostol. En una realización, la cantidad de ácido de misoprostol administrada es equivalente o proporcional a la cantidad de misoprostol administrada, en una base molar.

En una realización, la administración de misoprostol como se describe en el presente documento evita los efectos de descarga rápida de la dosis y de los bolos, que a menudo se observan con la administración oral e intravaginal de comprimidos (o fragmentos de los mismos) tal como Cytotec<sup>™</sup>.

45 En una realización, el inserto vaginal de misoprostol contiene 200 mcg de misoprostol y libera misoprostol a una velocidad controlada de aproximadamente 8 mcg/h. Por ejemplo, la velocidad controlada puede ser 8 mcg/h  $\pm$  2 mcg/h.

50 En una realización, cuando se ha liberado una cantidad suficiente de misoprostol y se ha alcanzado el criterio de valoración (por ejemplo, la mujer ha entrado en trabajo de parto activo, etc.), el inserto vaginal de misoprostol se puede retirar, por ejemplo, con la cinta de recuperación.

En una realización, la administración por vía intravaginal hace que las mujeres entren en trabajo de parto activo más rápido que si no se administra el misoprostol o si no se administra por vía intravaginal.

En una realización, la administración por vía intravaginal reduce la mediana del tiempo hasta el parto vaginal con respecto a si el misoprostol no se administra o si no se administra por vía intravaginal.

- En una realización, la administración por vía intravaginal reduce la mediana del tiempo hasta cualquier parto (vaginal o por cesárea) con respecto a si el misoprostol no se administra o si no se administra por vía intravaginal.
- En una realización, la administración por vía intravaginal aumenta los partos vaginales en 12 horas con respecto a si el misoprostol no se administra o si no se administra por vía intravaginal.
- 5 En una realización, la administración por vía intravaginal aumenta los partos vaginales en 24 horas con respecto a si el misoprostol no se administra o si no se administra por vía intravaginal.
- En una realización, la administración por vía intravaginal reduce la necesidad de inducción o potenciación con oxitocina con respecto a si el misoprostol no se administra o si no se administra por vía intravaginal.
- 10 En una realización, la administración por vía intravaginal disminuye la tasa de cesáreas con respecto a si el misoprostol no se administra o si no se administra por vía intravaginal.
- En una realización, la administración por vía intravaginal reduce la duración del parto de una mujer y en la sala de partos.
- En una realización, la administración por vía intravaginal da lugar a periodos más cortos de estancia en el hospital para la mujer y el recién nacido.
- 15 En una realización, la administración por vía intravaginal se traduce en un menor número de intervenciones por parte de médicos y/o profesionales de enfermería durante el parto y alumbramiento.
- En una realización, la administración por vía intravaginal da lugar a mayores puntuaciones Apgar para el recién nacido, un minuto después del nacimiento.
- 20 En una realización, la administración por vía intravaginal da lugar a mayores puntuaciones Apgar para el recién nacido a los cinco minutos del nacimiento.
- En una realización, la administración por vía intravaginal da lugar a mayores puntuaciones Apgar para el recién nacido a uno y cinco minutos del nacimiento.
- 25 En una realización, la administración por vía intravaginal comprende administrar, por vía intravaginal, una cantidad eficaz de misoprostol. En una realización, se administra la dosis eficaz y se reduce la exposición sistémica. En una realización, se administra la dosis eficaz y se reducen uno o más efectos secundarios indeseados. En una realización, se administra la dosis eficaz y se reducen los escalofríos. En una realización, se administra la dosis eficaz y se reduce la diarrea. En una realización, se administra la dosis eficaz y se reducen las náuseas. En una realización, se administra la dosis eficaz y se reducen los vómitos. Son posibles las combinaciones.
- 30 Misoprostol (éster metílico de ácido (11 $\alpha$ ,13E)-(±)-11,16-dihidroxi-16-metil-9-oxoprost-13-en-1oico, (nombre conforme a la IUPAC: 7-((1R,2R)-3-hidroxy-2-((S,E)-4-hidroxi-4-metiloct-1-enil)-5-oxociclopentil)heptanoato de metilo) (fórmula química C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>, peso molecular 382,5)) es un derivado de la prostaglandina E<sub>1</sub> en la que el grupo hidroxilo en la posición 15 está ausente y hay una sustitución de un grupo metilo y un grupo hidroxilo en la posición 16. Misoprostol existe como una mezcla 1:1 de dos diastereoisómeros, (±)-(S)-misoprostol y (±)-(R)-misoprostol. La estructura de misoprostol se muestra en la Figura 1.
- 35 En una realización, el inserto vaginal de misoprostol comprende una matriz polimérica. La matriz polimérica puede ser un polímero de hidrogel reticulado formado a partir del producto de reacción de polietilenglicol 8000, 4,4'-diisocianato de dicitlohexilmetano y hexanotriol. Si se desea se puede añadir hidroxianisol butilado (BHA) como antioxidante para mantener la estabilidad del polímero. Los bloques del polímero no biodegradable resultante se pueden cortar hasta una dimensión adecuada y después cargar con misoprostol. Se pueden encontrar ejemplos del inserto vaginal de misoprostol ("OVM") en la solicitud de Estados Unidos con n.º de serie 11/573.256, ya incorporada en el presente documento por referencia.
- 40 En una realización, el OVM utiliza una matriz polimérica de hidrogel reticulado, que puede tener cualquier forma o tamaño.
- 45 Por ejemplo, la longitud del inserto, que no se pretende que sea limitante, puede variar de 1 a 100 mm. Este intervalo incluye todos los valores y subintervalos entre los mismos, incluyendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 80, 100 mm, o cualquier combinación de los mismos. Otros subintervalos, que no se pretende que sean limitantes, incluyen de 1 a 80 mm; de 10 a 50 mm; y de 20 a 40 mm.
- 50 Por ejemplo, la anchura del inserto, que no se pretende que sea limitante, puede variar de 1 a 50 mm. Este intervalo incluye todos los valores y subintervalos entre los mismos, incluyendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 mm, o cualquier combinación de los mismos. Otros subintervalos, que no se pretende que sean limitantes, incluyen de 1 a 40 mm; de 2 a 30 mm; y de 5 a 20 mm.



Por ejemplo, el grosor del inserto, que no se pretende que sea limitante, puede variar de 1 a 20 mm. Este intervalo incluye todos los valores y subintervalos entre los mismos, incluyendo 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 mm, o cualquier combinación de los mismos. Otros subintervalos, que no se pretende que sean limitantes, incluyen de 0,1 a 15 mm; de 0,22 a 10 mm; y de 0,5 a 5 mm.

5 En una realización, el inserto de polímero de hidrogel mide 30 mm de longitud, 10 mm de anchura y 0,8 mm de grosor. Puede ser de forma rectangular con esquinas redondeadas. En una realización, el polímero está contenido en el interior de una cinta de recuperación. La cinta de recuperación puede estar hecha, adecuadamente, de cualquier material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, poliéster tejido o similar. El inserto se puede retirar rápida y fácilmente mediante suave tracción sobre la cinta de recuperación.

10 En una realización, la matriz polimérica de hidrogel absorbe humedad y se hincha cuando se coloca en un ambiente acuoso o húmedo, por ejemplo, la vagina. En una realización, el hidrogel no se disuelve. La absorción de agua da como resultado un gradiente de concentración que facilita la liberación del fármaco misoprostol cargado de una manera de liberación controlada. En una realización, el polímero de hidrogel se inserta en una zona alta en el fondo de saco vaginal posterior. Opcionalmente, la inserción se puede facilitar mediante el uso de pequeñas cantidades de lubricantes solubles en agua. En una realización, una vez completamente hidratado, el polímero de hidrogel puede hincharse 2-3 veces su tamaño original y ser flexible.

20 En una realización, en el caso de un inserto colocado por vía intravaginal, por ejemplo, la totalidad o una parte del misoprostol se libera desde el inserto durante la administración. Por ejemplo, la cantidad de misoprostol liberado desde un inserto puede variar de 20 % a 100 % en peso basado en la cantidad de misoprostol presente inicialmente en el inserto. Este intervalo incluye todos los valores y subintervalos entre los mismos, incluyendo 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, y 100 % en peso basado en la cantidad de misoprostol presente inicialmente en el inserto.

25 En una realización, cuando se coloca por vía intravaginal, un OVM liberará la totalidad o una parte del misoprostol cargado entre 1 y 48 horas. Este intervalo incluye todos los valores y subintervalos entre los mismos, incluyendo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 36, 48 horas, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, aproximadamente el 80 % en peso del misoprostol cargado originalmente se libera.

En una realización, el inserto vaginal de misoprostol libera aproximadamente  $1/24^{\circ}$  de la dosis total por hora de la inserción.

El inserto vaginal de misoprostol ("OVM") puede obtenerse adecuadamente de Controlled Therapeutics (Scotland) Ltd. en East Kilbride, Glasgow, en el Reino Unido.

30 Uno o más de un OVM se puede administrar al mismo tiempo. Si se desea, la administración se puede repetir de forma regular o irregular, por ejemplo, el OVM se puede administrar periódicamente cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 24, 36, 48 horas, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el OVM se administra una vez o más de una vez en un período de 24 horas. Dadas las enseñanzas del presente documento y el conocimiento de un experto en la técnica, el médico encargado del tratamiento puede contemplar fácilmente la frecuencia adecuada de administración.

35 En una realización, el OVM se puede insertar en el fondo de saco vaginal posterior de la mujer y se deja colocado en su lugar durante un máximo de 24 horas.

En una realización, el pH del medio circundante no afecta a la liberación del misoprostol.

40 En una realización, la OVM es estable a temperatura ambiente, por ejemplo, es estable a 25 °C. En una realización, el OIM se puede almacenar a una temperatura de -25 °C y -10 °C.

En una realización, el inserto vaginal de misoprostol (OVM) libera una dosis precisa de misoprostol.

En una realización, el OVM proporciona una liberación sostenida, sin niveles plasmáticos máximos y mínimos de misoprostol, y reduce la incidencia de los efectos secundarios principales de los comprimidos de misoprostol, tal como un exceso de actividad uterina y patrones de frecuencia cardíaca fetal no tranquilizadores.

45 En una realización, una sola administración es eficaz y disminuyen el número de exploraciones y manipulaciones, lo que mejora la comodidad del sujeto y disminuye el riesgo de infección. La administración de una sola dosis puede ser deseable, ya que también reduce el tiempo de farmacia y de enfermería y, por lo tanto, los costes. En una realización, la administración proporciona una respuesta predecible de tal manera que el tiempo de liberación puede estimarse con fiabilidad.

50 En realización, la mujer es una mujer humana. En una realización, la hembra es un mamífero no humano, por ejemplo, una vaca, oveja, cerdo, caballo, cabra, gato, perro, ganado, y similares. En una realización, el misoprostol se puede administrar por vía intravaginal, tal como se describe en el presente documento, a una o más hembras preñadas no humanas para proporcionar una respuesta predecible de forma que se pueda estimar el tiempo de liberación con fiabilidad.

En el presente documento, el término "mcg" significa microgramos.

En una realización, el tiempo hasta el inicio del parto activo es el tiempo hasta la dilatación cervical progresiva hasta 4 cm con cualquier frecuencia de contracciones o contracciones uterinas rítmicas, firmes y de calidad adecuada, causantes del cambio cervical progresiva que ocurre a una frecuencia de 3 o más en 10 minutos y de una duración de 45 segundos o más.

En una realización, el tiempo hasta el parto vaginal es el tiempo desde el ingreso hasta que se produce un parto vaginal.

En una realización, el tiempo hasta el parto por cesárea es el tiempo desde el ingreso hasta que se produce un parto por cesárea.

En una realización, la satisfacción de las mujeres con la inducción del parto es la satisfacción subjetiva de una mujer embarazada desde que el momento en que se induce el trabajo de parto hasta el momento en el que alumbró como resultado de la inducción.

En una realización, los términos o las indicaciones terapéuticas en el presente documento, por ejemplo, disminución del riesgo de requerir oxitocina, disminución del riesgo de no alumbrar en las 24 horas posteriores a la inducción del trabajo de parto, disminución del riesgo de no alumbrar en las 12 horas posteriores a la inducción del trabajo de parto, aumento de la probabilidad de parto vagina, disminución de la probabilidad de parto por cesárea, disminución del riesgo de ingreso del neonato en la UCI, disminución del riesgo de corioamnionitis, disminución del riesgo de de parto prolongado, disminución del riesgo de septicemia neonatal, disminución de la necesidad de antibióticos profilácticos, disminución del uso de antibióticos, disminución del riesgo de ingreso hospitalario prolongado, reducción de la dosis total de oxitocina administrada, reducción de la duración de la administración de oxitocina, reducción de la necesidad de administrar oxitocina, reducción de la dosis máxima por minuto de oxitocina, aumento de la satisfacción de las mujeres con la inducción del trabajo de parto, disminución del riesgo de distocia, disminución del riesgo de atonía uterina, disminución del riesgo de parto detenido, maduración del cuello uterino, incremento de la taquisistolia y similares, se pueden determinar comparando el resultado cuando el misoprostol se administra de acuerdo con la descripción o las reivindicaciones del presente documento con el resultado previsto o la probabilidad prevista de obtener el resultado cuando el misoprostol no se administra de acuerdo con la descripción o las reivindicaciones del presente documento. En una realización, cualquier diferencia o mejora en el riesgo, la probabilidad, y similares observada en tal comparación puede ser estadísticamente significativa, clínicamente significativa, importante en la opinión de la mujer que está siendo tratada, o cualquier combinación de los mismos. Los términos tales como el riesgo, la probabilidad, y similares pueden hacer referencia adecuadamente al individuo o a la población.

### Ejemplos

En los experimentos del presente documento, el inserto vaginal de misoprostol, u OVM, comprendía un polímero de hidrogel reticulado formado por el producto de reacción de polietilenglicol 8000, 4,4'-diisocianato de dicitohexilmetano y hexanotriol, en la que el misoprostol se cargó a la cantidad indicada (25 mcg, 50 mcg, 100 mcg, etc.), de acuerdo con procedimientos conocidos. Los OVM se obtuvieron de Controlled Therapeutics (Scotland) Ltd.

### Ejemplo 1 Propiedades farmacocinéticas

Se han investigado las propiedades farmacocinéticas de los insertos vaginales de misoprostol. Los parámetros farmacocinéticos en plasma se han obtenido después de la aplicación del inserto vaginal de misoprostol a concentraciones de dosis de 25 mcg, 50 mcg, 100 mcg, 200 mcg, 300 mcg y 400 mcg para la administración de 24 horas. La Tabla 11 presenta los datos farmacocinéticos sobre el OVM en mujeres sanas no embarazadas y en mujeres embarazadas nulíparas a término o casi a término.

En el estudio de mujeres no embarazadas, se halló que los parámetros farmacocinéticos  $AUC_{0-t}$  (0 - 24 horas) y  $C_{max}$  eran proporcionales a la dosis. Por ejemplo, la  $AUC_{0-t}$  media para el inserto vaginal de misoprostol de 100 mcg fue 481 pg.h/ml (CV = 20,4 %), y la  $C_{max}$  media fue 33,1pg/ml (CV = 40,7 %). El ácido de misoprostol en plasma se elimina muy rápidamente.

En el estudio de mujeres embarazadas nulíparas, los parámetros  $FC$   $AUC_{0-retirada}$ ,  $AUC_{0-t}$  y  $C_{max}$  PK para el ácido de misoprostol fueron proporcionales a la dosis entre las dosis de reserva de 25 y 300 mcg. El ácido de misoprostol se eliminó de la circulación sistémica en menos de una hora después de la retirada del OVM ( $t_{1/2} < 1h$ ).

Tabla 1 Datos farmacocinéticos: OVM (aplicación hasta 24 horas)

Parámetro	<sup>a</sup> OVM 25	<sup>a</sup> OVM 50	<sup>a</sup> OVM 100	<sup>b</sup> OVM 100	<sup>a</sup> OVM 200	<sup>b</sup> OVM 200	<sup>a</sup> OVM 300	<sup>b</sup> OVM 400
	n= 5	n= 6	n= 6	n= 12	n= 4	n= 12	n= 4	n= 12
<b>C<sub>máx</sub>, pg/ml</b>								
Media <sup>c</sup>	6,5	15,5	21,3	33,1	35,4	73,4	65,6	144
CV	NC	NC	NC	40,7	NC	59,8	NC	31,2
<b>t<sub>máx</sub> horas</b>								
Media	8,8	5,6	7,3	7,8	6,1	9,2	7,0	5,3
CV	20,3	46,2	41,1	50,5	40,2	59,9	16,9	29,1
<b>AUC<sup>d</sup> pg.h/ml</b>								
Media <sup>c</sup>	37,3	125,5	176,8	481 <sup>e</sup>	228,0	1026	396,3	2191 <sup>f</sup>
CV	NC	NC	NC	20,4	NC	46,3	NC	31,4

a: Estudio Miso-Obs-003, mujeres nulíparas, OVM = aplicación de hasta 24 horas; b: Estudio Miso-Obs-001, mujeres no embarazadas, OVM = aplicación de hasta 24 horas; c: Estudio Miso-003 = medias geométricas; d: Miso-Obs-001 = AUC<sub>(0-1440)</sub>, Miso-Obs-003 = AUC<sub>(0-retirada)</sub>; e: N = 9; f: N = 11; NC: no calculado.

**Ejemplo 2 Liberación in vivo en mujeres sanas, no embarazadas, premenopáusicas**

5 Se estudiaron las características de la liberación *in vivo* de tres dosis diferentes de misoprostol en insertos vaginales de liberación controlada para cuatro duraciones de tratamiento diferentes (4, 8, 12 y 24 horas) después de la inserción en la vagina de mujeres sanas. Los perfiles farmacocinéticos de las tres dosis diferentes de misoprostol liberadas por el inserto de liberación controlada se estudiaron durante el período de tratamiento de 24 horas, para establecer el perfil farmacocinético limitada de 200 mcg de misoprostol oral (Cytotec<sup>®</sup>) y para evaluar la seguridad del OVM. Se realizó un estudio de duración del tratamiento aleatorizado, de fase I, abierto, en un solo centro, de 10 dosis ascendente y con grupos cruzados en 12 mujeres premenopáusicas sanas.

Los insertos vaginales de diferentes concentraciones de misoprostol (100 mcg, 200 mcg y 400 mcg) se evaluaron en orden de dosis ascendente. Durante los primeros tres días de tratamiento, cada sujeto recibió la misma dosis de misoprostol (100 mcg) aleatorizada durante 4, 8 o 12 horas. Al cuarto día de tratamiento se administró un inserto vaginal de 100 mcg durante 24 horas, tiempo durante el cual se obtuvieron muestras de sangre para realizar un 15 perfil farmacocinético completo. Este procedimiento se repitió para las tres dosis. Los datos de seguridad (constantes vitales y acontecimientos adversos) se revisaron antes de aumentar la dosis de misoprostol. Cada OVM usado se guardó para análisis por HPLC del contenido de fármaco residual. En la última visita, cada sujeto recibió un comprimido de 200 mcg de misoprostol oral con el fin de obtener datos comparativos sobre las vías de administración oral y vaginal. El porcentaje de liberación media de los tres depósitos de dosis se muestra en la Tabla 2. Cada OVM había liberado aproximadamente el 50 % del fármaco a las 12 horas y el 80 % a las 24 horas. 20

Tabla 2 Porcentajes medios de liberación *in vivo* de misoprostol del OVM (estudio Miso-Obs-001)

Tiempo <i>in vivo</i>	Liberación (% medio del depósito de dosis)		
	100 mcg	200 mcg	400 mcg
12 horas	50,9	53,1	53,3
24 horas	78,4	80,1	81,7

La liberación *in vivo* en mcg durante 24 horas se muestra en la figura 2. La velocidad de liberación se controló durante 24 horas y las velocidades de liberación medias para los depósitos de dosis de 100, 200 y 400 mcg se 25 calcularon de aproximadamente 4,2, 7,1 y 15,3 mcg/hora respectivamente.

**Ejemplo 3 Eficacia y seguridad del tratamiento de hasta 24 horas con OVM**

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, de intervalo de dosis y multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento de hasta 24 horas con los insertos OVM 100, OVM 150 y OVM 200. Se incluyeron a 30 mujeres embarazadas a término o casi a término que requieren inducción del parto y maduración cervical y que cumplían los criterios de elegibilidad. Las mujeres nulíparas y multiparas fueron asignadas al azar al depósito de dosis de 100 mcg del inserto vaginal de misoprostol (seguido de potenciación con oxitocina, en caso necesario), depósito de dosis de 150 mcg del inserto vaginal de misoprostol (seguido de potenciación con oxitocina, en caso

necesario) o depósito de dosis de 200 mcg del inserto vaginal de misoprostol (seguido de potenciación con oxitocina, en caso necesario). El reclutamiento se estratificó por centro y por paridad, y se controló de manera que se reclutarán aproximadamente 216 mujeres nulíparas y 144 multíparas (es decir, aproximadamente el 60 % nulíparas y el 40 % multíparas). La raza, la altura, el peso, el IMC, la edad gestacional y las razones para la inducción fueron similares entre los grupos. El OVM se insertó en el fondo de saco vaginal posterior y se dejó colocado en el lugar durante un máximo de 24 horas a menos que fuera necesaria su retirada.

*Estadística y análisis*

Se declaró significación estadística si el valor de p bilateral es  $\leq 0,05$ . Los grupos de tratamiento se compararon para analizar las diferencias frente al OVM 100 (OVM cargados con 100 mcg de misoprostol. Todos los cálculos se realizaron USANDO SAS® (versión 8.2 o superior).

*Poblaciones de estudio*

La población por intención de tratar (ITT) se definió como todos los sujetos asignados al azar aleatorizados al fármaco del estudio. La población de intención de tratar modificada (MITT) se definió como todos los sujetos aleatorizados a los que se había expuesto al fármaco del estudio durante cualquier período de tiempo y de los que se disponía de datos para la fecha y hora de la administración del fármaco del estudio y la fecha, hora y modo de liberación. La población evaluable se definió como todos los sujetos que no habían producido ninguna infracción importante del protocolo y que habían tenido el inserto insertado en su lugar durante al menos una hora o que abandonaron el tratamiento antes de que una hora debido a la aparición de ciertos acontecimientos.

Se aleatorizó a un total de 374 sujetos en 11 centros de estudio. Un total de 373 sujetos (99,7 %) completaron el estudio. La disposición final de todos los sujetos se muestra a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3 Recuento de sujetos

	OVM 100 (N=118)	OVM 150 (N=125)	OVM 200 (N=131)	Total (N=374)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Aleatorizados	118	125	131	374
Población ITT	118 (100,0 %)	125 (100,0 %)	131 (100,0 %)	374 (100,0 %)
Población MITT	117 (99,2 %)	125 (100,0 %)	131 (100,0 %)	373 (99,7 %)
Población FC	1 (0,8 %)	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)	3 (0,8 %)

La población MITT se usó para todos los análisis de eficacia. La paridad se muestra a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4 Resumen de la paridad para la población MITT

	OVM 100 (N=117)	OVM 150 (N=125)	OVM 200 (N=131)	Valor p <sup>a</sup>
Paridad – n (%)				0,972
Nulíparas	75 (64,1 %)	80 (64,0 %)	82 (62,6 %)	
Multíparas	42 (35,9 %)	45 (36,0 %)	49 (37,4 %)	
a. Los valores de p bilaterales para la variable cualitativa se obtuvieron a partir de una prueba exacta de Fisher o de Chi-cuadrado. Los valores de p bilaterales para las variables cuantitativas se obtuvieron de un modelo lineal generalizado (ANOVA de una vía).				

*Parto vaginal en un plazo de 12 y 24 horas desde la inserción del fármaco*

Se produjo un aumento dependiente de la dosis en la proporción de sujetos con parto vaginal a las 24 horas (cualquier paridad, nulíparas y multíparas). El 76,00 % de los sujetos que recibieron OVM 200 experimentó un parto vaginal en 24 horas frente al 63,75 % de los sujetos que recibieron OVM 100; esta diferencia no alcanzó significación estadística ( $p = 0,057$ ). Para las nulíparas, las que recibieron OVM 200 tuvieron una mejora de 15 puntos porcentuales en la proporción de partos vaginales en comparación con las que recibieron OVM 100 (67,27 % frente a 52,38 %, respectivamente,  $p = 0,137$ ). De forma similar, las mujeres multíparas que recibieron OVM 200 tuvieron una mejora de 10 puntos porcentuales en la proporción de partos vaginales en comparación con las que recibieron OVM 100 (86,67 % frente a 76,32 %, respectivamente,  $p = 0,119$ ). Véase la Tabla 5.

A las 12 horas de la administración del fármaco del estudio, se produjo un aumento estadísticamente significativo, dependiente de la dosis en la proporción de partos vaginales (cualquier paridad). Los sujetos que recibieron OVM 200 tuvieron el doble de partos vaginales en 12 horas en comparación con las que recibieron OVM 100 (27,00 % frente a 13,75 %, respectivamente,  $p = 0,022$ ). Doce horas de exposición al OVM 200 en mujeres nulíparas dieron lugar a una mayor proporción de partos vaginales en comparación con las que recibieron OVM 100 (18,18 % frente a 7,14 %, respectivamente,  $p = 0,080$ ). De forma similar, la exposición a OVM 200 en mujeres multíparas dio lugar a una mayor proporción de partos vaginales en comparación con las que recibieron OVM 100 (37,78 % frente a 21,05 %, respectivamente,  $p = 0,092$ ). Véase la Tabla 5.

Tabla 5 Parto vaginal en un plazo de 12 y 24 horas

	OVM 100 (N=117)	OVM 150 (N=125)	OVM 200 (N=131)
Número de partos vaginales	80	87	100
En 12 horas – n (%)	11 (13,75 %)	18 (20,69 %)	27 (27,00 %)
Valor p (frente a OVM 100)		0,202	0,022
En 24 horas – n (%)	51 (63,75 %)	58 (66,67 %)	76 (76,00 %)
Valor p (frente a OVM 100)		0,544	0,057

#### Cualquier parto en un plazo de 12 y 24 horas desde la inserción del fármaco

Para el tiempo desde la administración hasta cualquier parto (es decir, el tiempo hasta el parto con independencia del tipo de parto) hubo un aumento dependiente de la dosis altamente significativo en la proporción de sujetos con parto vaginal en 24 horas (cualquier paridad, nulíparas y multíparas) con un 72,52 % de los sujetos con OVM 200 que da a luz en 24 horas frente al 52,14 % de OVM 100 sujetos ( $p < 0,001$ ). Para las nulíparas, las que recibieron OVM 200 tuvieron una mejora de más 20 puntos porcentuales en la proporción de partos en 24 horas en comparación con las que recibieron OVM 100 (63,41 % frente a 42,67 %, respectivamente,  $p = 0,012$ ). De forma similar, las multíparas que recibieron OVM 200 tuvieron una mejora de más 18 puntos porcentuales en la proporción de partos en 24 horas en comparación con las que recibieron OVM 100 (87,76 % frente a 69,05 %, respectivamente,  $p = 0,016$ ).

#### Estimaciones de Kaplan Meier del tiempo hasta el parto vaginal

Las estimaciones de Kaplan-Meier del tiempo hasta el parto vaginal demostraron una disminución significativa de los sujetos expuestos a OVM 200 en comparación con los sujetos expuestos a OVM 100 ( $p = 0,018$ ). Las estimaciones de Kaplan Meier para el tiempo hasta el parto vaginal se presentan en la Tabla 6 y la Figura 3. Para el tiempo hasta el parto vaginal, Kaplan Meier utilizó las reglas de censura requeridas por la FDA con todas las cesáreas asignadas el tiempo más largo.

Tabla 6 Estimaciones de Kaplan Meier de la mediana del tiempo hasta el parto vaginal

Tiempo desde la administración del fármaco del estudio	OVM 100 (N=117)	OVM 150 (N=125)	OVM 200 (N=131)
Tiempo hasta el parto vaginal (minutos)			
Mediana	1.744,00	1.535,00	1.181,00
Valor p (frente a OVM 100)		0,579	0,018
Número de sujetos censurados*	37 (31,6 %)	39 (31,2 %)	31 (23,7 %)
Tiempo hasta cualquier parto (minutos)			
Mediana	1.403,00	1.337,00	1.046,00
Valor p (frente a OVM 100)		0,132	< 0,001
Número de sujetos censurados*	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)

En la Tabla 6 se observa una mejora 9,3 horas para el OVM 200. El tiempo hasta cualquier parto refleja el tiempo real para todos los partos. Sorprendentemente, y de manera deseable, esto demuestra que el uso de OVM 200 proporciona una "respuesta final" más pronto con respecto a la capacidad de una mujer de alumbrar por vía vaginal, evitando así partos prolongados para cesáreas inevitables.

*Inicio del parto activo*

El tiempo hasta el inicio del parto activo fue significativamente menor en los sujetos que recibieron OVM 200 en comparación con los sujetos que recibieron OVM 100 ( $p = 0,007$ ). Las estimaciones de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el inicio del parto activa se presentan en la Tabla 8.

5                      Tabla 8 Estimación de Kaplan Meier del tiempo hasta el inicio del parto activo (población MITT)

Tiempo desde la administración del fármaco del estudio	OVM 100 (N=117)	OVM 150 (N=125)	OVM 200 (N = 131)
Tiempo hasta cualquier parto (minutos)			
Mediana	1069,00	775,00	701,00
IC del 95 % <sup>1</sup>	(885,0, 1153,0)	(724,0, 977,0)	(550,0, 759,0)
Valor p (frente a OVM 100) <sup>1</sup>		0,161	0,007
Número de sujetos censurados <sup>2</sup>	5 (4,3 %)	7 (5,6 %)	8 (6,1 %)
1. El valor p bilateral y los IC se obtuvieron de una prueba del orden logarítmico.			
2. Los sujetos que nunca entraron en trabajo de parto activo durante la primera hospitalización se censuraron usando el intervalo de tiempo más largo desde la administración del fármaco del estudio hasta el parto durante la primera hospitalización, independiente del grupo de tratamiento.			

*Tiempo hasta cualquier parto*

10 El análisis del tiempo hasta cualquier tipo de parto (vaginal y cesárea) demostró una disminución significativa en el tiempo hasta cualquier parto en sujetos expuestos a OVM 200 en comparación con los sujetos expuestos a OVM 100 ( $p < 0,001$ ). Las estimaciones de Kaplan Meier para el tiempo hasta cualquier parto se presentan en la tabla 9 y la figura 4.

Tabla 9 Estimaciones de de Kaplan-Meier para el tiempo hasta cualquier parto (población MITT)

Tiempo desde la administración del fármaco del estudio	OVM 100 (N=117)	OVM 150 (N=125)	OVM 200 (N=131)
Tiempo hasta cualquier parto (minutos)			
Mediana	1403,00	1337,00	1046,00
IC del 95 % <sup>1</sup>	(1232,0, 1665,0)	(1112,0, 1438,0)	(951,0, 1154,0)
Valor p (frente a OVM 100) <sup>1</sup>		0,132	<0,001
Número de sujetos censurados <sup>2</sup>	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)
1. El valor p bilateral y los IC se obtuvieron de una prueba del orden logarítmico.			

*Maduración cervical*

15 El éxito de la maduración cervical a las 12 horas de la administración del OVM se evaluó usando la puntuación compuesta. La proporción de éxito fue similar en todos los grupos de tratamiento.

*Puntuaciones Apgar*

No hubo diferencias en las puntuaciones Apgar para los tres grupos de tratamiento con OVM 100, 150, y 200.

*Duración del trabajo de parto y el parto durante la primera hospitalización*

20 Como se muestra en la Tabla 10, se observó una disminución estadísticamente significativa dependiente de la duración de permanencia en la sala de partos con una reducción de > 8 horas para las mujeres expuestas a OVM 200 en comparación con OVM 100 ( $p < 0,001$ ).

Tabla 10 Duración del trabajo de parto y el parto durante la primera hospitalización

Duración (minutos con respecto a la administración del fármaco del estudio)	OVM 100 (N=117)	OVM 150 (N=125)	OVM 200 (N=131)	Valor de probabilidad <sup>1</sup>
N	117	124	130	< 0,001
Media (DT)	1885,6 (1091,84)	1647,4 (874,11)	1382,2 (729,89)	
Mediana	1590,0	1466,0	1230,0	
Mín, Máx	497.8029	470.4890	328.3950	
1. El valor de p bilateral se obtuvo de un modelo lineal generalizado (ANOVA de una vía).				

*Oxitocina previa al parto*

5 Se produjo una disminución estadísticamente significativa en la proporción de sujetos (cualquier paridad) que requiere oxitocina antes del parto en el grupo de tratamiento con OVM 200 (48,85 %) en comparación con el grupo de tratamiento con OVM 100 (70,94 %) ( $p < 0,001$ ). También se produjo una disminución en la proporción de sujetos que recibieron OVM 150 (60,00 %) que recibieron oxitocina antes del parto en comparación con los del grupo de tratamiento con OVM 100, aunque esta diferencia con respecto a OVM 100 no alcanzó significación estadística ( $p = 0,067$ ). La dosis total de oxitocina, la dosis máxima de oxitocina y la duración del uso de la oxitocina mostraron una disminución dependiente de la dosis a favor del OVM 200 en los grupos de tratamiento, sin embargo, estos cambios no fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, la menor necesidad de oxitocina es altamente clínicamente significativa.

Tabla 11 Uso de oxitocina

	OVM 100 (N=117)	OVM 150 (N=125)	OVM 200 (N=131)
Cualquier paridad			
n (%)	83 (70,94 %)	75 (60,00 %)	64 (48,85 %)
Valor p (frente a OVM 100)		0,067	< 0,001
Nulíparas			
n (%)	59 (78,7 %)	53 (66,3 %)	46(56,1 %)
Valor p (frente a OVM 100)		0,062	0,002
Múltiparas			
n (%)	24(57,1 %)	22 (48,9 %)	18(36,7 %)
Valor p (frente a OVM 100)		0,505	0,095

15 Se vieron resultados similares a los de los sujetos de cualquier paridad en las mujeres nulíparas. Se produjo una disminución estadísticamente significativa en la proporción de mujeres nulíparas que requieren oxitocina antes del parto en el grupo de tratamiento con OVM 200 (56,10 %) en comparación con el grupo de tratamiento con OVM 100 (78,67 %) ( $p < 0,002$ ). También se produjo una disminución en el grupo de tratamiento de OVM 150 (66,25 %) en comparación con el OVM 100, pero esta disminución no alcanzó significación estadística ( $p = 0,070$ ). La dosis total de oxitocina, la dosis máxima de oxitocina y la duración del uso de la oxitocina mostraron una ligera disminución dependiente de la dosis en los grupos de tratamiento, sin embargo, estos cambios no fueron estadísticamente significativos.

25 Para los sujetos múltiparas, se produjo una disminución estadísticamente no significativa dependiente de la dosis en la proporción que requiere oxitocina antes del parto en los grupos de tratamiento con OVM 150 y 200 (48,89 % y 36,73 %, respectivamente) en comparación con el grupo de tratamiento con OVM 100 (57,14 %). La dosis media total de oxitocina, la dosis máxima media de oxitocina y la duración media del uso de oxitocina mostraron una ligera

disminución dependiente de la dosis en todos los grupos de tratamiento.

Discusión de la eficacia

OVM 200 demostró un aumento de la proporción de los partos vaginales en 24 horas en comparación con OVM 100 (76,00 % frente a 63,75 %, respectivamente, p=0,057).

- 5 OVM 200 demostró un aumento estadísticamente significativo de la proporción de los partos vaginales en 12 horas en comparación con OVM 100 (27,00 % frente a 13,75 %, respectivamente, p=0,022).

- 10 Las estimaciones de Kaplan-Meier generadas para la mediana del tiempo hasta el parto vaginal demostraron una disminución estadísticamente significativa de la mediana de tiempo hasta el parto vaginal en los sujetos que recibieron OVM 200 en comparación con los sujetos que recibieron OVM 100 (1181,00 minutos frente a 1744,00 min, respectivamente, p=0,018).

Las estimaciones de Kaplan-Meier generadas para la mediana del tiempo hasta cualquier tipo de parto (vaginal o por cesárea) demostraron una disminución estadísticamente significativa de la mediana de tiempo hasta cualquier parto en los sujetos que recibieron OVM 200 en comparación con los sujetos que recibieron OVM 100 (1046,00 minutos frente a 1403,00 min, respectivamente, p=0,001).

- 15 OVM 200 demostró una disminución estadísticamente significativa en la mediana del tiempo hasta el inicio del parto activo en comparación con OVM 100 (701,00 min frente a 1069,00 min, respectivamente, p = 0,007).

OVM 200 demostró una disminución estadísticamente significativa en la proporción de sujetos (cualquier paridad) que requieren oxitocina antes del parto (48,85 %) en comparación con el grupo de tratamiento con OVM 100 (70,94 %) (p <0,001).

- 20 OVM 200 redujo significativamente la duración de la estancia en la sala de partos en comparación con OVM 100 (p <0,001).

*Acontecimientos adversos maternos/fetales*

- 25 El número total y el porcentaje de sujetos con acontecimientos adversos ("AA") maternos/fetales fueron similares en todos los grupos de tratamiento. El parto detenido y la corioamnionitis fueron más bajos para OVM 200 y el trastorno de la frecuencia cardíaca fetal (frecuencia cardíaca fetal no tranquilizadora) fue menor para OVM 150 y OVM 200. Los datos se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11 Acontecimientos adversos maternos/fetales y número de episodios por sistema corporal y término preferente en ≥ 2 % de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento

<i>Sistema corporal</i>	<b>OVM 100 (N=118)</b>		<b>OVM 150 (N=125)</b>		<b>OVM 200 (N=131)</b>	
	n (%)	Acontecimientos	n (%)	Acontecimientos	n (%)	Acontecimientos
Término preferente						
Sujetos con cualquier acontecimiento adverso	96 (81,4 %)	199	100 (80,0 %)	207	104 (79,4 %)	241
<i>Trastornos en el embarazo, puerperio y perinatales</i>	94 (79,7 %)	191	100 (80,0 %)	198	103 (78,6 %)	237
Parto anómalo que afecta al feto (síndrome de hiperestimulación)	8 (6,8 %)	9	12 (9,6 %)	14	16 (12,2 %)	16
Parto detenido	18 (15,3 %)	18	18 (14,4 %)	18	15 (11,5 %)	15
Corioamnionitis	7 (5,9 %)	7	7 (5,6 %)	7	2 (1,5 %)	2
Trastorno de la frecuencia cardíaca fetal (frecuencia cardíaca fetal no tranquilizadora)	75 (63,6 %)	107	71 (56,8 %)	91	71 (54,2 %)	105
Meconio en el líquido amniótico	15 (12,7 %)	15	13 (10,4 %)	13	22 (16,8 %)	22
Hipertensión inducida por el embarazo	0 (0,0 %)	0	3 (2,4 %)	3	0 (0,0 %)	0



(continuación)

<i>Sistema corporal</i>	<b>OVM 100 (N=118)</b>		<b>OVM 150 (N=125)</b>		<b>OVM 200 (N=131)</b>	
	n (%)	Acontecimientos	n (%)	Acontecimientos	n (%)	Acontecimientos
Término preferente	4 (3,4 %)	4	4 (3,2 %)	4	6 (4,6 %)	6
Pirexia del puerperio	0 (0,0 %)	0	3 (2,4 %)	3	1 (0,8 %)	1
Distocia del hombro	23 (19,5 %)	23	32 (25,6 %)	33	54 (41,2 %)	57
Contracciones uterinas anormales (taquisistolia)	4 (3,4 %)	4	7 (5,6 %)	7	9 (6,9 %)	9
Hipertonía uterina						

*Acontecimientos adversos maternos posteriores al parto*

El número total de sujetos con AA maternos posparto y el número de sujetos con cada AA fueron similares en todos los grupos de tratamiento. Los AA notificados con mayor frecuencia se notificaron para trastornos del sistema corporal en el embarazo, puerperio y perinatales. Los AA notificados con mayor frecuencia en este sistema corporal fueron hemorragia posparto (4,8 % de los sujetos), laceración del perineo (2,9 % de los sujetos) y pirexia del puerperio (2,4 % de los sujetos). No hubo acontecimientos adversos graves ("AAG") maternos después del parto relacionados con el tratamiento. Los datos se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12 Resumen de los acontecimientos adversos maternos posparto y número de episodios por sistema corporal y término preferente en >2 % de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento

<i>Sistema corporal</i>	<b>OVM 100 (N=118)</b>		<b>OVM 150 (N=125)</b>		<b>OVM 200 (N=131)</b>	
	Sujetos (%)	Acontecimientos	Sujetos (%)	Acontecimientos	Sujetos (%)	Acontecimientos
Término preferente	33 (28,0 %)	47	34 (27,2 %)	49	42 (32,1 %)	63
Sujetos con cualquier acontecimiento adverso	11 (9,3 %)	11	9 (7,2 %)	9	11 (8,4 %)	11
<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>	10 (8,5 %)	10	8 (6,4 %)	8	11 (8,4 %)	11
Anemia	2 (1,7 %)	2	4 (3,2 %)	4	4 (3,1 %)	6
<i>Infecciones e infestaciones</i>	1 (0,8 %)	1	3 (2,4 %)	3	2 (1,5 %)	2
Endometritis	13 (11,0 %)	15	14 (11,2 %)	15	18 (13,7 %)	22
<i>Trastornos en el embarazo, puerperio y perinatales</i>	3 (2,5 %)	3	4 (3,2 %)	4	4 (3,1 %)	4
Laceración del perineo	5 (4,2 %)	5	5 (4,0 %)	5	8 (6,1 %)	8
Hemorragia posparto	2 (1,7 %)	3	2 (1,6 %)	2	5 (3,8 %)	5
Pirexia del puerperio	6 (5,1 %)	6	9 (7,2 %)	9	7 (5,3 %)	7
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	5 (4,2 %)	5	9 (7,2 %)	9	6 (4,6 %)	6
Atonía uterina	2 (1,7 %)	2	2 (1,6 %)	2	6 (4,6 %)	6
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>	2 (1,7 %)	2	2 (1,6 %)	2	4 (3,1 %)	4
Prurito						

*Acontecimientos adversos neonatales*

Se produjo un aumento dependiente de la dosis en el número de sujetos con AA neonatales (39,8 %, 42,4 % y 48,9 %), debido a una mayor frecuencia de acontecimientos no imputables al fármaco del estudio, incluyendo anomalías congénitas y el cordón umbilical alrededor del cuello en el grupo de tratamiento con OVM 200. Los AA notificados con mayor frecuencia se notificaron para trastornos del sistema corporal en el embarazo, puerperio y perinatales (29,9 % de los sujetos). Los AA notificados con mayor frecuencia en este sistema corporal fueron cordón umbilical alrededor del cuello (12,6 %), hiperbilirrubinemia neonatal (11,0 % de los sujetos) y *caput succedaneum* (4,3 % de los sujetos). No se produjeron AAG neonatales relacionados con el tratamiento. Los datos se muestran en la Tabla 13.

5

10

Tabla 13 Resumen de acontecimientos adversos neonatales y número de episodios por sistema corporal y término preferente en  $\geq 2\%$  de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento

<i>Sistema corporal</i>	<b>OVM 100 (N=118)</b>		<b>OVM 150 (N=125)</b>		<b>OVM 200 (N=131)</b>	
	Sujetos (%)	Acontecimientos	Sujetos (%)	Acontecimientos	Sujetos (%)	Acontecimientos
Término preferente	Sujetos (%)	Acontecimientos	Sujetos (%)	Acontecimientos	Sujetos (%)	Acontecimientos
Sujetos con cualquier acontecimiento adverso	47 (39,8 %)	86	53 (42,4 %)	84	64 (48,9 %)	121
<i>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</i>	4 (3,4 %)	4	3 (2,4 %)	3	10 (7,6 %)	10
Polidactilia	0 (0,0 %)	0	3 (2,4 %)	3	5 (3,8 %)	5
<i>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos</i>	7 (5,9 %)	7	7 (5,6 %)	7	7 (5,3 %)	8
Rascado	3 (2,5 %)	3	3 (2,4 %)	3	4 (3,1 %)	4
<i>Exploraciones</i>	7 (5,9 %)	7	7 (5,6 %)	7	7 (5,3 %)	8
Pruebas de estimulación acústica anormales	4 (3,4 %)	4	1 (0,8 %)	1	1 (0,8 %)	1
Soplo cardíaco	1 (0,8 %)	1	4 (3,2 %)	4	3 (2,3 %)	3
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>	0 (0,0 %)	0	6 (4,8 %)	6	3 (2,3 %)	5
Trastorno de alimentación del neonato	0 (0,0 %)	0	3 (2,4 %)	3	2 (1,5 %)	2
<i>Trastornos en el embarazo, puerperio y perinatales</i>	32 (27,1 %)	41	32 (25,6 %)	42	48 (36,6 %)	61
<i>Caput succedaneum</i>	4 (3,4 %)	4	5 (4,0 %)	5	7 (5,3 %)	7
Cefalohematoma	3 (2,5 %)	3	3 (2,4 %)	3	3 (2,3 %)	3
Hiperbilirrubinemia neonatal	12 (10,2 %)	12	13 (10,4 %)	13	16 (12,2 %)	16
Hipoglucemia neonatal	3 (2,5 %)	3	3 (2,4 %)	3	6 (4,6 %)	6
Cordón umbilical alrededor del cuello	14 (11,9 %)	14	11 (8,8 %)	11	22 (16,8 %)	22
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	11 (9,3 %)	11	9 (7,2 %)	9	7 (5,3 %)	8
Síndrome de dificultad respiratoria del neonato	6 (5,1 %)	6	4 (3,2 %)	4	5 (3,8 %)	5

(continuación)

	<b>OVM 100 (N=118)</b>		<b>OVM 150 (N=125)</b>		<b>OVM 200 (N=131)</b>	
<i>Sistema corporal</i>						
Término preferente	Sujetos (%)	Acontecimientos	Sujetos (%)	Acontecimientos	Sujetos (%)	Acontecimientos
Taquipnea transitoria del neonato	0 (0,0 %)	0	3 (2,4 %)	3	1 (0,8 %)	1
<i>Procedimientos quirúrgicos y médicos</i>	4 (3,4 %)	4	3 (2,4 %)	3	1 (0,8 %)	1
Profilaxis de infección	4 (3,4 %)	4	3 (2,4 %)	3	1 (0,8 %)	1

Discusión sobre seguridad

5 OVM 200 tuvo la menor tasa de parto por cesárea (31,4%, 30,4% y 22,9 % para los grupos de tratamiento con OVM 100, OVM 150 y OVM 200, respectivamente). La frecuencia global de acontecimientos adversos fue similar en los tres grupos de tratamiento.

10 Los partos por cesárea en todos los grupos se debieron a acontecimientos adversos (23,3 % de los sujetos, principalmente frecuencia cardíaca fetal no tranquilizadora (11,0%) y distocia (5,9%)), falta de eficacia (3,2 %) y falta de progresión (1,6%). Los partos por cesárea causados por un acontecimiento adverso relacionado con el OVM se produjeron en el 2,9 % de los sujetos (2,5 %, 2,4% y el 3,8% para OVM 100, OVM 150 y OVM 200, respectivamente).

15 OVM 200 tenía las mayores incidencias de acontecimientos uterinos, incluyendo contracciones anormales (taquisistolia), parto anormal que afecta al feto (síndrome de hiperestimulación uterina) e hipertensión. OVM 200 tuvo la tasa más alta de interrupción del fármaco por un acontecimiento adverso y la tasa más alta de acontecimientos adversos relacionados con el fármaco. Los acontecimientos uterinos no dieron lugar a un aumento de la tasa de partos por cesárea.

*Parto por cesárea*

Los datos sobre partos por cesárea se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15 Partos por cesárea

	<b>OVM 100 (N=118)</b>	<b>OVM 150 (N=125)</b>	<b>OVM 200 (N=131)</b>
Todos los sujetos	118	125	131
n (%)	37 (31,36 %)	38 (30,40 %)	30 (22,90 %)
IC del 95 %	(23,13 %, 40,54 %)	(22,49 %, 39,26 %)	(16,02 %, 31,05 %)
Valor p (frente a OVM 100)		0,890	0,153
Nulíparas	76	80	82
n (%)	33 (43,42 %)	31 (38,75 %)	26 (31,71 %)
IC del 95 %	(32,08 %, 55,29 %)	(28,06 %, 50,30 %)	(21,87 %, 42,92 %)
Valor p (frente a OVM 100)		0,626	0,141
Múltiparas	42	45	49
n (%)	4 (9,52 %)	7(15,56 %)	4(8,16 %)
IC del 95 %	(2,66 %, 22,62 %)	(6,49 %, 29,46 %)	(2,27 %, 19,60 %)
Valor p (frente a OVM 100)		0,524	1,000

*Comparación con Cervidil™*

Los datos que comparan el tiempo hasta el parto se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16 Tiempo hasta el parto

	Miso–Obs–004		Miso–Obs–204		
	Cervidil	OVM 100	OVM 100	OVM 150	OVM 200
Parto vaginal (min)	1649,5	1595,5	1744	1535	1181
Parto por cesárea	27,8 %	28,5 %	31,36 %	30,4 %	22,9 %

5 Discusión

En un estudio de 374 mujeres con un cuello inmaduro que requiere inducción del parto y en comparación con una dosis menor del mismo producto, los inventores han descubierto que la administración de un inserto que comprende misoprostol y un polímero de hidrogel de poliuretano reticulado ponen a las mujeres en trabajo de parto activo 6 horas más rápido ( $p < 0,001$ ); redujo la mediana del tiempo hasta el parto vaginal en 9 horas ( $p = 0,018$ ); redujo la mediana del tiempo hasta cualquier parto en 6 horas ( $p < 0,001$ ); aumentó los partos vaginales en 12 horas ( $p = 0,022$ ) y 24 horas ( $p = 0,057$ ); redujo la necesidad de inducción con oxitocina; menos del 50 % de las mujeres requirió oxitocina en comparación con  $> 70$  % en el grupo de comparación ( $p < 0,001$ ); disminuyó la tasa de cesárea en 9 puntos porcentuales (31,4 % frente a 22,9 %); disminuyó la tasa de cesáreas; y se observó la mediana de las puntuaciones Apgar en el recién nacido, de 8 a un minuto y de 9 a cinco minutos.

El OVM se ha identificado como un agente eficaz que puede llevar de un modo seguro a las mujeres desde el punto de un cuello uterino inmaduro y sin contracciones a un trabajo de parto eficaz y activo. El OVM 200 redujo de forma segura y eficaz el tiempo hasta el parto. En comparación con OVM 100, OVM 200 redujo la mediana del tiempo hasta el parto vaginal ( $p = 0,018$ ), redujo el tiempo hasta cualquier parto ( $p < 0,001$ ), requirió un menor uso de oxitocina ( $p < 0,001$ ) y produjo más partos vaginales en 12 horas ( $p = 0,022$ ) y en 24 horas ( $p = 0,057$ ). Estos resultados se lograron sin ningún impacto negativo sobre la seguridad como lo demuestra una reducción del riesgo relativo de parto por cesárea en las mujeres tratadas con OVM 200 (0,73, IC del 95 %: 0,41 a 1,10).

Los tres depósitos de dosis analizados, OVM 100, OVM 150 y OVM 200, fueron seguros y bien tolerados. Durante el estudio no se notificaron muertes y ningún sujeto abandonó el estudio debido a un acontecimiento adverso (AA). No hubo reacciones adversas graves e inesperadas. Los acontecimientos adversos observados durante este estudio fueron los esperados en la población general de mujeres y sus recién nacidos que pasan por el proceso de parto.

La actividad uterina, en particular, taquisistolia, fue bien tolerada por el feto, la mujer, el profesional de enfermería y los médicos encargados del tratamiento antes de la retirada del fármaco en los tres grupos de tratamiento. Ninguno de los acontecimientos de contracción uterina dio lugar a un parto por cesárea para OVM 200 OVM u OVM 150; un sujeto expuesto a OVM 100 tuvo un parto por cesárea atribuido al síndrome de hiperestimulación.

No hubo diferencias en la frecuencia de acontecimientos adversos graves durante el parto (AAG) para los grupos de tratamiento CON OVM 100, 150 y 200 (25,4 %, 24,8 % y 22,1 %, respectivamente). Los AAG relacionadas con el fármaco durante el parto se produjeron en el 2,5 %, 2,4 y 3,8 % de los sujetos, respectivamente. Las tasas de AAG también fueron bajas y similares durante los periodos de posparto y neonatal y no hubo AAG relacionados en ningún grupo de tratamiento ni durante el posparto ni durante el período neonatal.

Hubo una respuesta a la dosis clara a favor de la eficacia de OVM 200 entre los tres grupos de tratamiento. Las madres tratadas con OVM 200 se pusieron de parto antes y tuvieron a sus bebés más rápido, todo ello con un menor uso de oxitocina. Más importante aún para evaluar la seguridad global, la tasa de partos por cesárea fue menor para las mujeres expuestas a OVM 200. La reducción del tiempo hasta el parto se asoció con mejores resultados de seguridad, medido mediante la reducción en las tasas de partos por cesárea.

En una realización, el inserto vaginal de misoprostol libera aproximadamente  $1/24^{\circ}$  de la dosis total por hora de la inserción.

**Ejemplo 4 Análisis secundario**

Un análisis secundario se llevó a cabo en los datos recogidos de un ensayo aleatorizado controlado con comparador de un inserto vaginal de misoprostol (OVM) (Powers BL, Rayburn WF; Misoprostol Vaginal Insert for Successful Labor Induction: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2011 Mar; 117(3):533–541, la totalidad de cuyos contenidos se incorporan en la presente memoria por referencia. El ensayo original era un estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado de comparación de la eficacia y seguridad de los tres insertos de liberación sostenida vaginales que contienen 100 mcg de misoprostol (OVM 100), 150 mcg de misoprostol (OVM 150) y 200 mcg de

5 misoprostol (OVM 200). En esta investigación participaron once centros de todo el país. En resumen, los participantes tenían una edad de al menos 18 años, de baja paridad (tres o menos) con embarazos simples, y al menos 36 semanas 0 días de gestación. Después de la confirmación por ultrasonido de presentación de vértice, a cada participante se le realizó una evaluación cardiotocográfica (CTG) de 15 minutos para asegurar el estado fetal tranquilizador y confirmar ausencia de patrones uterinos indicativos de parto activo.

Un objetivo de este análisis secundario fue describir la frecuencia y el momento de anomalías en la frecuencia cardíaca fetal (FCF) y cardiotocográficas (CTG) y los resultados clínicos resultantes observados durante el estudio de fase II de búsqueda de dosis de los depósitos de dosis OVM 100, OVM 150, y OVM 200 en sujetos que requerían maduración cervical antes de la inducción del parto.

10 El estudio inicial se realizó en un diseño doble ciego, aleatorizado y los insertos vaginales OVM 100, OVM 150 y OVM 200 tenían un aspecto idéntico. La asignación aleatoria se aseguró proporcionando kits numerado secuencialmente en orden aleatorio generados por ordenador para cada cohorte de paridad (nulíparas y multíparas). El inserto vaginal se debía retirar para el inicio del parto activo en caso de que el fármaco del estudio se salga de la vagina, finalización del periodo de dosificación de 24 horas, complicaciones materno-fetales, incluyendo anomalías  
15 uterinas contráctiles o patrones de FCF no tranquilizadores y a petición materna. Se usaron definiciones uniformes para las anomalías contráctiles uterinas y otros acontecimientos adversos como en el estudio anterior, con la excepción de los patrones de actividad uterina y de FCF. El síndrome de hiperestimulación se define como la combinación de cualquiera de FCF no tranquilizadora con taquisistolia o hipertonia. Los patrones de FCF se definieron para este protocolo usando las clasificaciones de NIHCD, incorporadas en el presente documento por referencia. El término "patrón de FCF no tranquilizador que requiere intervención clínica" se registró como el  
20 acontecimiento adverso para los acontecimientos de Categoría II y III, y el patrón motivo de preocupación debía identificarse. Se aplicaron intervenciones convencionales para el tratamiento de la FCF no tranquilizadora cuando fue adecuado, a discreción del médico responsable del tratamiento.

25 Para los fines del estudio, el patrón de frecuencia cardíaca fetal no tranquilizadora se puede definir como cualquier patrón de frecuencia cardíaca fetal que requiere intervención clínica, incluyendo uno o más de los siguientes: bradicardia fetal (descensos de la frecuencia cardíaca fetal basal a menos de 110 lpm); taquicardia fetal (aumentos de la frecuencia cardíaca fetal basal a más de 160 lpm); ausencia inexplicable de la variabilidad normal de 5–15 lpm; desaceleraciones tempranas (el inicio de la desaceleración se produce en el inicio de la contracción; la amplitud de la desaceleración es 40 lpm o meno); desaceleración tardía (cualquier desaceleración cuyo punto más bajo se produce más de 15 s después del pico de la contracción; la amplitud de la desaceleración es de 40 lpm o menos);  
30 desaceleraciones variables (inconsistentes en su forma y en su relación con las contracciones uterinas; tienden a tener una amplitud de 40 lpm o menos); desaceleraciones prolongados (un descenso en la frecuencia cardíaca fetal de 30 lpm o más de duración de un período de al menos 2 min); cualquier otro patrón de frecuencia cardíaca fetal que requiere intervención. Para los fines del estudio, hipertonia uterina se puede definir como una contracción que dura al menos 2 minutos; también llamada contracciones tetánicas o hipertonia uterina. Para los fines del estudio,  
35 taquisistolia uterina puede definirse como una frecuencia de más de cinco contracciones por periodo de 10 minutos. Para los fines del estudio, el síndrome de hiperestimulación uterina puede definirse como contracciones uterinas hipertónicas o taquisistólicas asociadas con el patrón de frecuencia cardíaca fetal no tranquilizadora y/o acidosis fetal.

40 Para los fines del estudio, OVM 100 se consideró el grupo de comparación. Sobre la base del criterio de valoración principal de eficacia, las estimaciones del tamaño de la muestra se prepararon para comparar los grupos de tratamiento con OVM 100 y OVM 200. Como se trataba de un estudio de búsqueda de dosis, se incluyó el grupo de OVM 150 para asegurar que se identificaba la dosis eficaz más baja.

45 Los análisis estadísticos se realizaron usando el software estadístico SAS, versión 8.2, y todas las pruebas fueron pruebas bilaterales evaluadas al nivel de significación de 0,05. Las comparaciones se notifican usando el grupo OVM 100 como referente. Para las características basales, las variables continuas se evaluaron usando un análisis unidireccional de la varianza (ANOVA), las variables categóricas se evaluaron utilizando las pruebas exacta de Fisher o de chi-cuadrado.

50 Un total de 374 mujeres se inscribieron en esta investigación durante aproximadamente ocho meses. Las características demográficas y basales de los participantes fueron comparables entre los grupos (Tabla 17), con la excepción de las indicaciones para inducción: más mujeres tratadas con OVM-200 se sometieron a inducción electiva y en más mujeres tratadas con OVM-100 se realizó inducción por hipertensión con respecto a los otros grupos. La mediana de mBS en el momento de la inscripción fue de 3 (intervalo 0-4) para los tres grupos de tratamiento.

55 La retirada del inserto del fármaco del estudio debido a acontecimientos adversos fue más frecuente para OVM 200 y OVM 150 en comparación con OVM 100, pero estos acontecimientos adversos que provocaron la retirada estuvieron casi siempre asociados con taquisistolia diagnosticada retrospectivamente. También se encontró que este procedimiento daba lugar a observaciones que discrepaban con la evaluación a pie de cama y que dio lugar a la tabulación de los acontecimientos adversos que a menudo eran bien tolerados y no dio lugar a la interrupción del  
60 fármaco del estudio. Aunque hubo varios casos de anomalías de la FCF y CTG, el desglose de los tipos específicos

de anomalías y sus implicaciones clínicas con respecto a la cesárea o resultado adverso fetal no fue significativamente diferente entre los grupos. En general, se encontró que los patrones de FCF eran de la Categoría II o III de NICHD en la mayoría de los sujetos (58,0 % del total) en algún momento de los partos; la mayoría se consideraron no relacionados con el OVM. Los patrones de categoría II o III considerados relacionados con el uso de OVM se produjeron en 9/75 (7,6 %), 27/125 (21,6 %) y 22/131 (16,8 %) de los sujetos que recibieron OVM 100, 150 y 200 sujetos, respectivamente ( $p=0,03$  para OVM 100 frente a MVI 200). Sin embargo, la FCFNT como razón para la cesárea se produjo en 11 (9,3 %) de los sujetos tratados con OVM 100 frente a 18 (13,7 %) de los sujetos tratados con OVM 200 y no hubo una diferencia significativa ( $p = 0,33$ ).

OVM 200 se asoció con una mayor tasa de taquisistolia (54/131, 41,2 %) en comparación con OVM 100 (23/118, 19,5 %) ( $p < 0,001$ , RR 2,11, IC del 95 % 1,39, 3,22), y con OVM 150 (32/135, 25,6 %) ( $p=0,26$ , RR 1,31, IC del 95 % 0,82, 2,11)(Tabla 18). Se produjo taquisistolia con el fármaco *in situ* en 17 (14,4 %) y 50 (32,8 %) de los sujetos tratados con OVM 100 y 200, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Se encontraron patrones de FCF de categoría II o III después de la taquisistolia en 9 mujeres (7,6 %) y 26 (19,8 %) en los grupos tratados con OVM 100 y 200, respectivamente ( $p = 0,006$ ). Sin embargo, se produjo síndrome de hiperestimulación uterina en 8 (6,8 %), 12 (9,6%), y 16 (12,2 %) de los sujetos tratados con OVM 100, 150, y 200 respectivamente ( $p = 0,49$  para OVM 150 frente a OVM 100 y  $p = 0,20$  para OVM 200 frente a OVM 100) (Tabla 18).

Las vías de administración no fueron diferentes entre los grupos de tratamiento o dentro de estos grupos para las pacientes nulíparas y las pacientes múltiparas y el 28 % de todos los pacientes tuvieron un parto por cesárea. De estos, la indicación más frecuente para cesárea fue FCFNT, que no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento. El tiempo desde el inicio de la taquisistolia hasta la cesárea fue de 8,3 (2,5 a 31,2) horas para OVM 100; 17,7 (2,1–74,2) horas para OVM 150; y 15,5 (3,3–39,1) horas en los sujetos que tuvieron un parto por cesárea, lo que sugiere que muy pocos de estos acontecimientos fueron de naturaleza emergente. Los resultados neonatales también fueron comparables entre los grupos de tratamiento sin diferencias en el fluido teñido con meconio, aspiración de meconio, puntuaciones de Apgar, dificultad respiratoria neonatal, taquipnea transitoria del recién nacido o ingreso en UCIN.

Este análisis secundario del estudio aleatorizado, doble ciego, de búsqueda de dosis comparó la incidencia y el momento de anomalías de la CTG y la FCF que se producen con tres dosis crecientes de misoprostol y avala el perfil de seguridad del misoprostol utilizado para la maduración cervical. Dado que las inducciones se hacen más frecuentes y tienen un mayor impacto sobre la práctica futura de la obstetricia, es importante identificar a un agente de inducción seguro y eficaz. Idealmente, este agente debe disminuir el tiempo hasta el parto sin aumentar la tasa de cesáreas o poner en peligro la seguridad materna o fetal en general.

En el estudio inicial se demostró que OVM 200 reducía significativamente el tiempo hasta cualquier parto, así como el tiempo hasta el parto vaginal y dio lugar a un número significativamente mayor de partos vaginales en 12 horas o menos en comparación con OVM 100. También se redujo la necesidad de potenciación del parto con oxitocina, pero se encontró que tenía significativamente más episodios de taquisistolia si se compara con OVM 100. Sin embargo, estos acontecimientos de taquisistolia no dieron lugar a una mayor tasa de cesáreas en relación con las anomalías de la FCF y la CTG, o estaban asociados con frecuencias más altas de resultados neonatales malos. De hecho, la mayoría de los diagnósticos de taquisistolia ocurrieron post-hoc, que se cree que indican que los profesionales sanitarios de los sujetos del estudio planteaban pocas preocupaciones cuando se producía o que se podía haber pasado inadvertida por completo.

Todos los grupos de tratamiento experimentaron anomalías de FCF y CTG a lo largo de sus inducciones, pero ninguno de los grupos experimentó una tasa significativamente diferente del parto por cesárea debido a estas anomalías. De los participantes en los que se retiró el fármaco del estudio debido a complicaciones maternas/fetales y que posteriormente se sometieron a un parto por cesárea, se encontró que solo el 2,1 % de ellos estaba relacionado con el fármaco del estudio. De los 41 participantes que tuvieron un parto por cesárea secundario a una anomalía CTG, en ninguno el parto se produjo en menos de 2,11 horas, lo que indica que estas cesáreas no eran de emergencia. Esto pone de relieve un beneficio principal del inserto vaginal de misoprostol en contraste con la dosis del comprimido vaginal en que se puede retirar rápida y completamente en caso de un acontecimiento adverso.

La cesárea o un resultado adverso fetal no fue significativamente diferente entre los grupos a pesar de que el 58 % de los participantes tenían patrones de Categoría II o III durante sus partos.

El inserto vaginal de misoprostol redujo significativamente el tiempo hasta cualquier parto, así como el parto vaginal y disminuyó la necesidad de potenciación con oxitocina. El inserto vaginal de misoprostol proporciona un agente de maduración cervical seguro, efectivo, de dosis precisa con el beneficio añadido de la retirada rápida.

Las limitaciones del estudio secundario incluyen su naturaleza post hoc, así como la variabilidad entre los centros de recolección e interpretación de estos acontecimientos adversos. El tamaño de la muestra en este análisis también es limitante, ya que la muestra era demasiado pequeña para identificar diferencias estadísticamente significativas en los acontecimientos adversos maternos o fetales raros. En general, los sujetos tratados con OVM 200 dieron a luz más rápidamente y con menos oxitocina; y aunque experimentaron una mayor cantidad de taquisistolia, esta no estaba relacionada con un aumento significativo de la tasa de cesáreas. Teniendo en cuenta estos resultados, el

inserto vaginal de misoprostol proporciona un agente de maduración cervical seguro, bien conocido, y eficaz en una forma dosificada con mayor precisión y con la disposición de seguridad de la retirada rápida en caso necesario.

Tabla 17 Características demográficas y basales

Característica	OVM 100 mcg (N=117)	OVM 150 mcg (N=125)	OVM 200 mcg (N=131)	Valor p <sup>1,2</sup>
Edad (años)	26,0 ± 6,2	25,8 ± 5,9	25,5 ± 5,9	0,85
IMC al ingreso (kg/m <sup>2</sup> )	33,4 ± 6,5	34,2 ± 6,8	33,3 ± 6,5	0,47
Peso (kg)	88,7 ± 17,2	93,6 ± 21,0	89,6 ± 19,1	0,10
Paridad – n (%)				0,97
<i>Nulíparas</i>	75 (64,1 %)	80 (64,0 %)	82 (62,6 %)	
<i>Múltiparas</i>	42 (35,9 %)	45 (36,0 %)	49 (37,4 %)	
Raza, n (%)				0,61
<i>Indio americano o nativo de Alaska</i>	5 (4,3 %)	9 (7,2 %)	6 (4,6 %)	
<i>Asiático</i>	2(1,7 %)	1 (0,8 %)	0(0,0 %)	
<i>Afro americano</i>	20(17,1 %)	32 (25,6 %)	33 (25,2 %)	
<i>Hispano</i>	27(23,1 %)	22(17,6 %)	26 (19,8 %)	
<i>Blanco</i>	61 (52,1 %)	58 (46,4 %)	64 (48,9 %)	
<i>Otros</i>	2(1,7 %)	3 (2,4 %)	2 (1,6 %)	
Edad gestacional (d)	276,0 ± 9,2	275,3 ± 10,0	276,9 ± 9,7	0,44
Motivo principal para la inducción				0,02
<i>Postérmino (más de 40 semanas)</i>	33 (28,2 %)	37 (29,6 %)	41(31,3 %)	
<i>Electiva</i>	16 (13,7 %)	19 (15,2 %)	27 (20,6 %)	
<i>Hipertensión</i>	24 (20,5 %)	8 (6,4 %)	17 (13,0 %)	
<i>Oligohidramnios</i>	8 (6,8 %)	11 (8,8 %)	10 (7,6 %)	
<i>Diabetes</i>	4 (3,4 %)	12 (9,6 %)	6 (4,6 %)	
<i>Preeclampsia</i>	10 (8,5 %)	10(8,0 %)	8 (6,1 %)	
<i>Sospecha de macrosomía fetal (PFE &gt; 4.000 g)</i>	1 (0,9 %)	4 (3,2 %)	2 (1,5 %)	
<i>Colestasis</i>	1 (0,9 %)	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)	
<i>Rotura prematura de las membranas</i>	5 (4,3 %)	6 (4,8 %)	7 (5,3 %)	
<i>Disminución del movimiento fetal</i>	5 (4,3 %)	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)	
<i>RCIU</i>	4 (3,4 %)	9 (7,2 %)	8 (6,1 %)	
<i>Factores hematológicos maternos</i>	5 (4,3 %)	2 (1,6 %)	2 (1,5 %)	
<i>Otros: Estado fetal no tranquilizador</i>	1(0,9 %)	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)	
<i>Otros: Varios</i>	0 (0,0 %)	3 (2,4 %)	2 (1,6 %)	

<sup>1</sup>Los valores de p bilaterales para la variable cualitativa se obtuvieron a partir de una prueba exacta de Fisher o de Chi-cuadrado.

Los valores de p bilaterales para las variables cuantitativas se obtuvieron de un modelo lineal generalizado, análisis de la varianza de una vía (ANOVA).

OVM, inserto vaginal de misoprostol; IMC, índice de masa corporal, RCIU, retraso del crecimiento intrauterino.

Los datos se presentan como media ± desviación estándar o n (%).

Tabla 18: Anomalías de las contracciones uterinas

	<b>OVM 100 (N=118)</b>	<b>MVI 150 (N=125)</b>	<b>MVI 200 (N=131)</b>
Patrón de FCF de categoría II o III (no tranquilizador)	75 (63,6 %)	71 (56,8 %)	71 (54,2 %)
<i>p</i>		0,30*	0,16**
Hipertonía uterina	4 (3,4 %)	7 (5,6 %)	9 (6,9 %)
<i>p</i>		0,54*	0,26**
Taquisistolia uterina	23 (19,5 %)	32 (25,6 %)	54 (41,2 %)
<i>p</i>		0,29*	<0,001 **
Mediana del tiempo desde la taquisistolia a la retirada del fármaco del estudio (min)	39	70,5	61,5
<i>p</i>		0,68*	0,6**
Mediana del tiempo desde la taquisistolia al inicio de FCFNT (min)	975	431	385,5
		0,23*	0,043**
Síndrome de hiperestimulación uterina	8 (6,8 %)	12 (9,6 %)	16 (12,2 %)
<i>p</i>		0,49*	0,20**
Cesárea durante la primera hospitalización	37 (31,4 %)	38 (30,4 %)	30 (22,9 %)
<i>p</i>		0,89*	0,15**
FCFNT como la razón para la cesárea	11 (9,3 %)	12 (9,6 %)	18 (13,7 %)
<i>p</i>		*	0,325**
Taquisistolia con el fármaco del estudio en el centro	17 (14,4 %)	28 (22,4 %)	50 (38,2 %)
<i>p</i>		*	<.001**
FCFNT tras taquisistolia	9 (7,6 %)	14 (11,2 %)	26 (19,8 %)
<i>p</i>		*	0,006**
* Comparación OVM 100 con OVM 150. ** Comparación de OVM 100 con OVM 200. Los valores p bilaterales se obtuvieron a partir de una prueba exacta de Fisher			

El contenido de las siguientes publicaciones se incorporan de forma independiente por referencia: "Vaginal Misoprostol for Cervical Ripening and Induction of Labor (Review)" Hofmeyr, G.J., Gülmezoglu, A.M., The Cochrane Library 2009, Número 1; "Controlled–Release Misoprostol Vaginal Insert in Parous Women for Labor Induction", Ewert, K. et al., Obstet. Gynecol. 2006; 108: 1130–7; "Pharmacokinetic Profiles of Controlled–Release Hydrogel Polymer Vaginal Inserts Containing Misoprostol", Powers, B.L., et al., J. Clin. Pharmacol. 2008; 48: 26–34; "Pharmacokinetics of a Controlled–Release Misoprostol Vaginal Insert at Term", Rayburn, W.F., et al., J Soc. Gynecol. Investig. 2006; 13: 112–7; "Misoprostol Dose Selection in a Controlled–Release Vaginal Insert for Induction of Labor in Nulliparous Women", Castaneda, C.S., et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 2005; 193: 1071–5; Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, et al. "Births: Final Data for 2007". Natl Vital Stat Rep 2010; 58:1–125; Wing DA. "Labor Induction with Misoprostol". Am J Onstet Gynecol 1999;181:339–45;;Keirse MJ. "Prostaglandins in Preinduction Cervical Ripening: Meta–Analysis of Worldwide Clinical Experience". J Reprod Med 1993;38:89–100; Rath W. A "Clinical Evaluation of Controlled–Release Dinoprostone for Cervical Ripening–A Review of Current Evidence in Hospital and Outpatient Settings". J Perinat Med 2005;33:491–9; Alfirevic Z, Weeks A. "Oral Misoprostol for Induction of Labour". The Cochrane Database of Systemic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD001338. DOI: 10,1002/14651858.CD001338; Wing DA; "Misoprostol Vaginal Insert Consortium. Misoprostol Vaginal Insert Compared with Dinoprostone Vaginal Insert: A Randomized Control Trial". Obstet Gynecol 2008;112:801–12; Powers BL, Rayburn WF; "Misoprostol Vaginal Insert for Successful Labor Induction: a Randomized Controlled Trial". Obstet Gynecol. 2011 Mar;117(3):533–541; Caughey AB, Sundaram V, Kaimal AJ, Cheng YW, Gienger A, Little SE, et al. "Maternal and Neonatal Outcomes of Elective Induction of Labor". Evid Rep Technol Assess 2009;176:1–257; Macones GA, Hankins GDV, Spong CY, Hauth J, Moore T. "The 2008 National Institute of Child Health and Human Development Workshop Report on Electronic Fetal Monitoring – Update on Definitions, Interpretation, and Research Guidelines". Obstet Gynecol 2008;112:661–6; solicitud del Reino Unido n.º GB 2.047.093, publicada el 26 de noviembre de 1980; solicitud del Reino Unido n.º GB 2.047.094, publicada el 26 de noviembre de 1980; patente de Estados Unidos n.º 4.931.288, presentada el 5 de junio de 1990; patente de Estados



## ES 2 587 260 T3

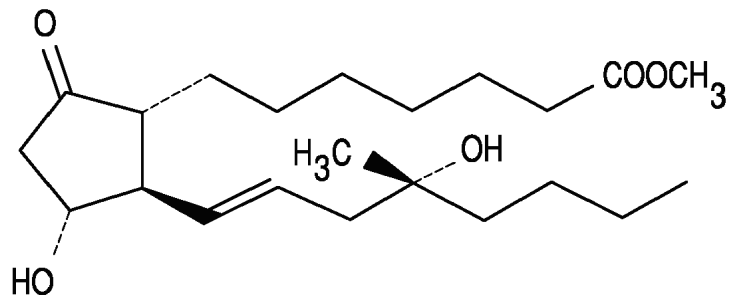
Unidos n.º 5.269.321, presentada el 14 de diciembre de 1993; solicitud de Estados Unidos n.º de serie 11/573.256, presentada el 19 de abril de 2007; y documento WO 2004/029125, publicado el 8 de abril de 2004.

La presente solicitud se basa y reclama beneficio de prioridad sobre la solicitud provisional de Estados Unidos n.º de serie 61.353.835, presentada el 11 de junio de 2010, la totalidad de cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia.

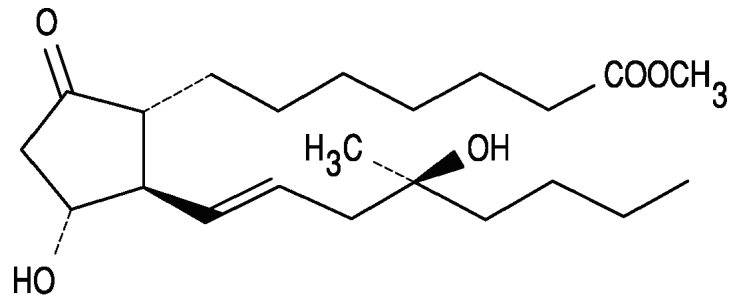
5

**REIVINDICACIONES**

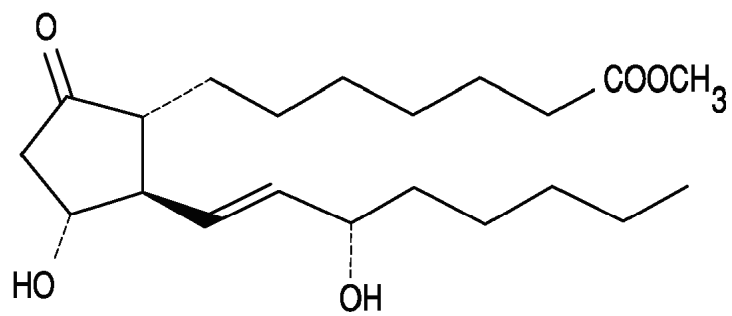
1. Misoprostol para su uso en un procedimiento de inducción del parto en una mujer nulípara en necesidad del mismo, en el que el procedimiento comprende
- 5        administrar por vía intravaginal a la mujer nulípara un inserto que comprende un producto de reacción reticulado de un diisocianato, un triol y un polietilenglicol, comprendiendo el inserto 200 mcg de misoprostol.
2. El misoprostol de la reivindicación 1, para el uso de la reivindicación 1, en el que se aumenta la probabilidad de parto vaginal en 24 horas.
3. El misoprostol de la reivindicación 1 o 2, para el uso de la reivindicación 1 o 2, en el que se aumenta la probabilidad de parto vaginal en 12 horas.
- 10        4. El misoprostol de la reivindicación 2 o 3, para el uso de la reivindicación 2 o 3, en el que la probabilidad de parto vaginal se incrementa en comparación con la probabilidad de un parto vaginal en mujeres nulíparas en las que se ha inducido el parto usando un inserto que comprende 100 mcg de misoprostol.
5. El misoprostol de cualquier reivindicación precedente, para el uso de cualquier reivindicación precedente, en el que se reduce la probabilidad de parto por cesárea en las mujeres nulíparas.
- 15        6. El misoprostol de la reivindicación 5, para el uso de la reivindicación 5, en el que la probabilidad de parto por cesárea en mujeres nulíparas disminuye en comparación con la probabilidad de un parto por cesárea en mujeres nulíparas en las que se ha inducido el parto usando un inserto que comprende 100 mcg de misoprostol.
7. El misoprostol de cualquier reivindicación precedente, para el uso de cualquier reivindicación precedente, en el que la inducción del parto comprende la maduración del cuello uterino.
- 20        8. El misoprostol de cualquier reivindicación precedente, para el uso de cualquier reivindicación precedente, en el que el riesgo de que la mujer requiera oxitocina también se reduce.
9. El misoprostol de cualquier reivindicación precedente, para el uso de cualquier reivindicación precedente, en el que el misoprostol se administra a una velocidad controlada de  $8 \text{ mcg/h} \pm 2 \text{ mcg/h}$ .
- 25



(±) - (*S*) - Misoprostol



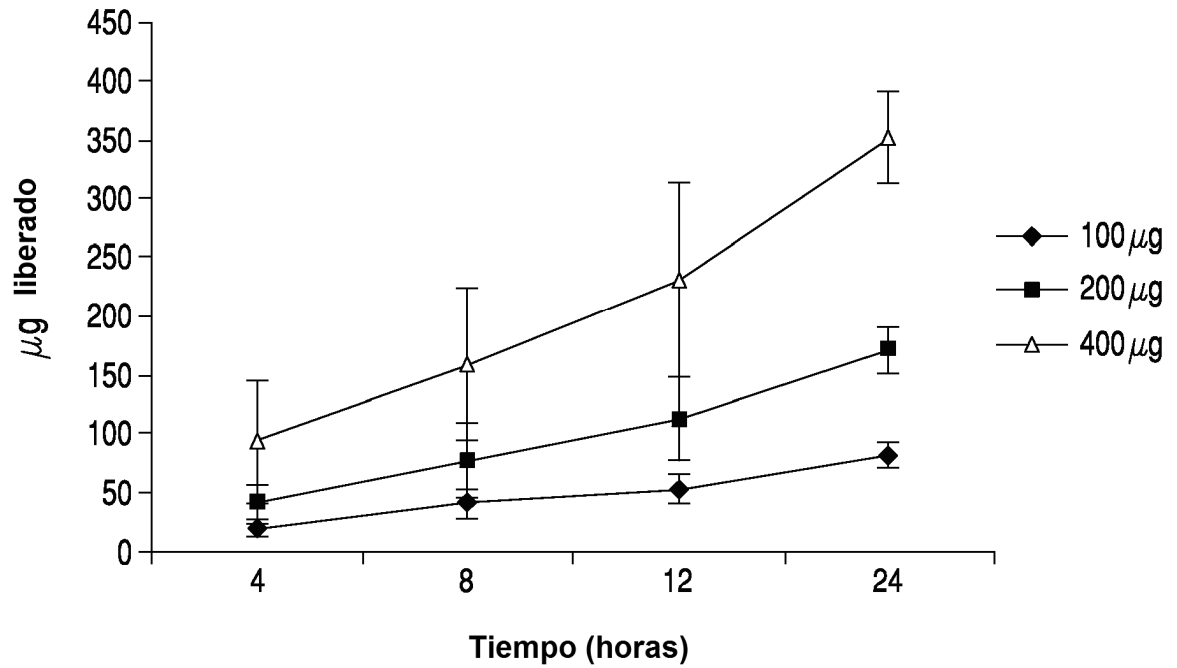
(±) - (*R*) - Misoprostol



Prostaglandina E<sub>1</sub>  
(compuesto precursor)

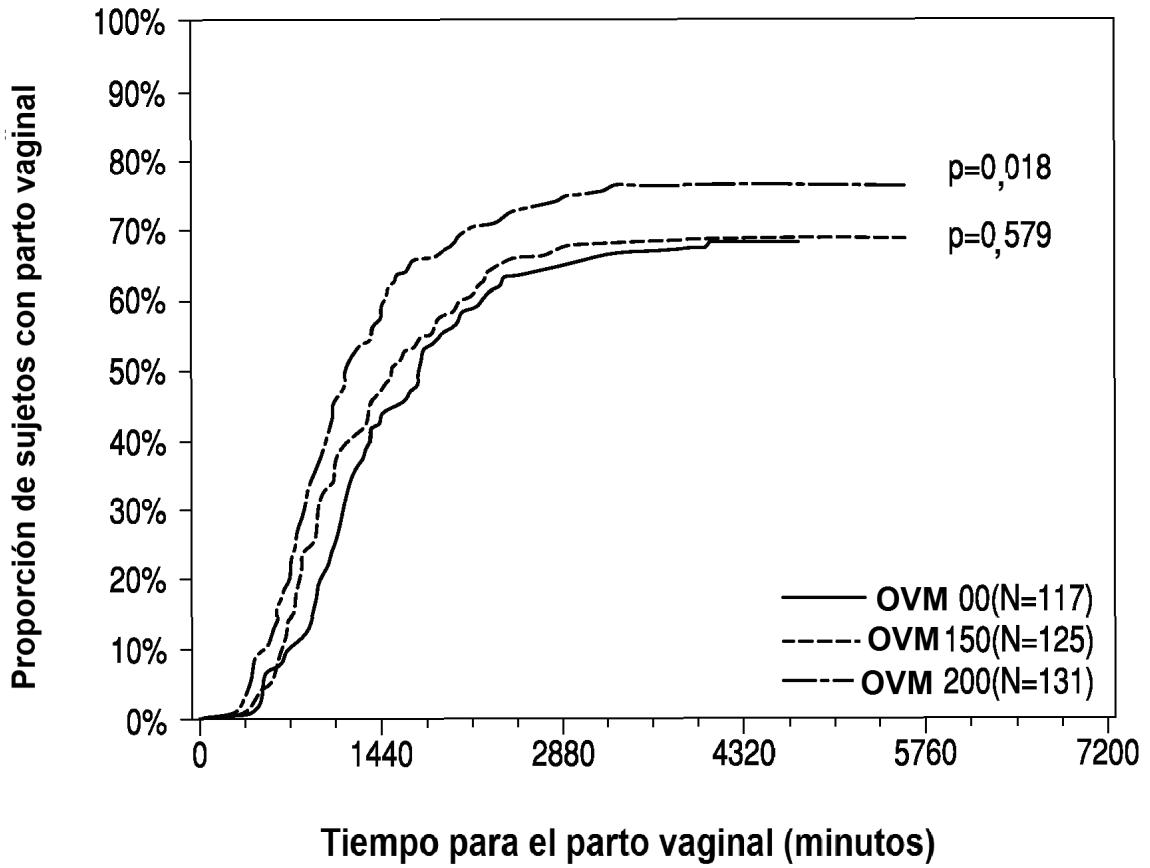
FIG. 1

**Liberación *in vivo* de misoprostol desde el OVM 100 mcg, 200 mcg y 400 mcg  
(estudio MISO-oBS-001)**



**FIG. 2**

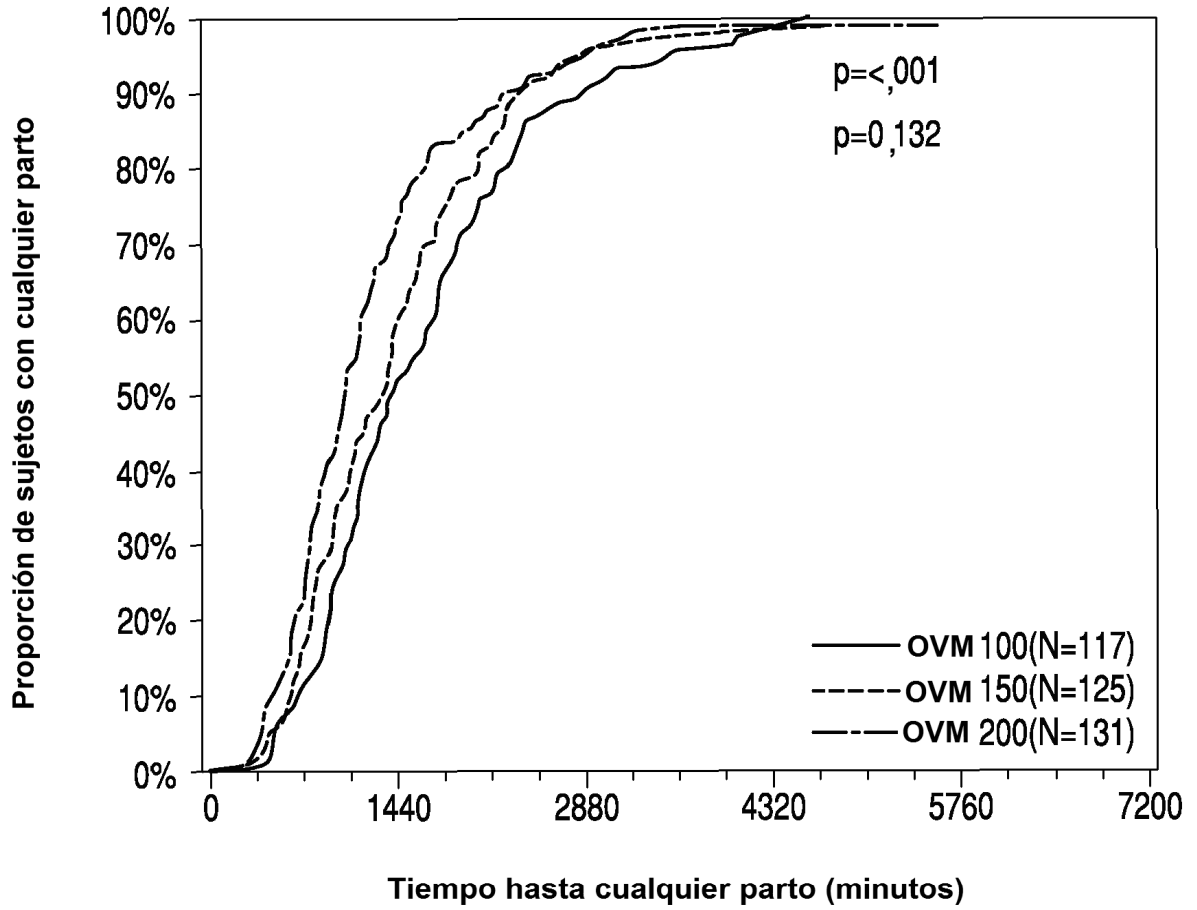
Tiempo hasta el parto vaginal (población MITT)



valores p frente a OVM 100

FIG. 3

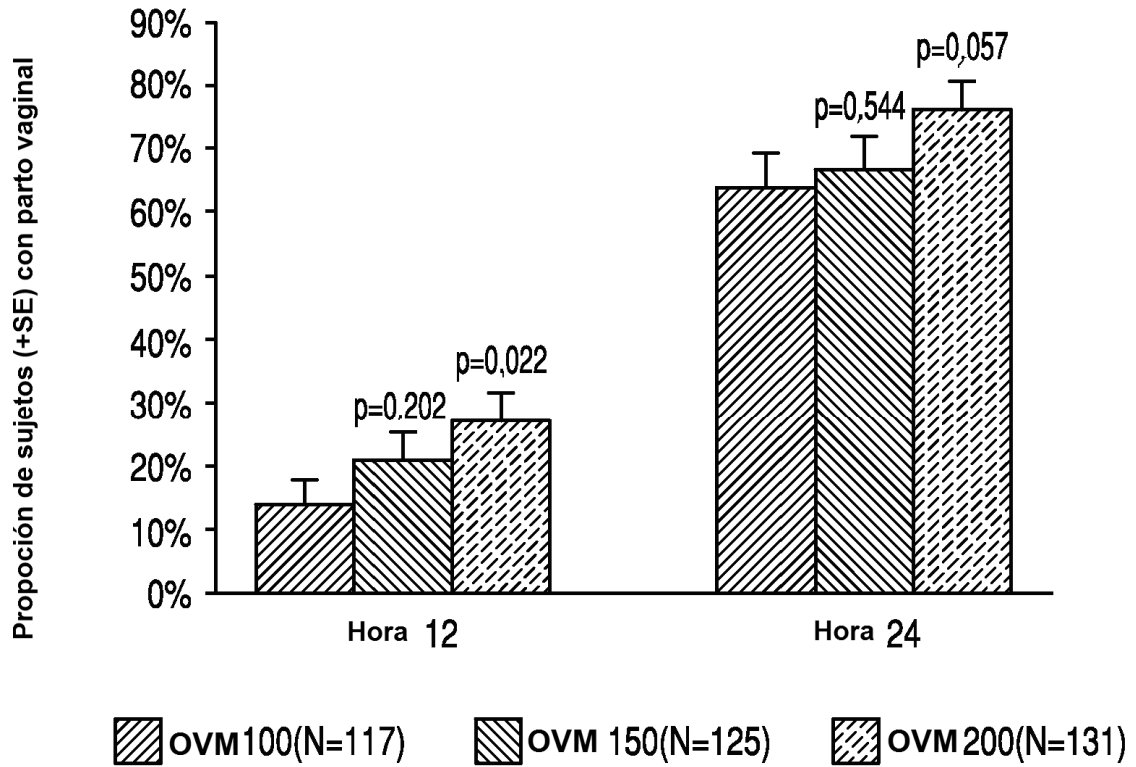
Tiempo hasta cualquier parto (población MITT)



valores p frente a OVM 100

FIG. 4

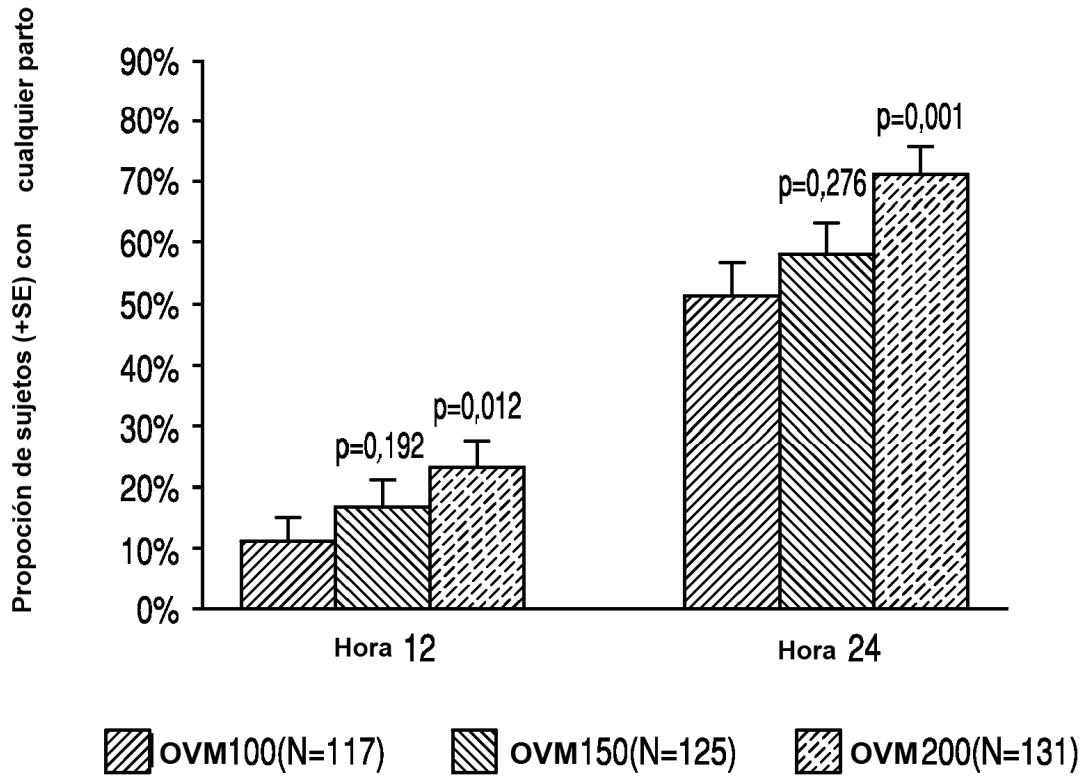
**Proporción de sujetos con parto vaginal en 12 y 24 horas  
Población MITT**



valores p frente a OVM 100

**FIG. 5**

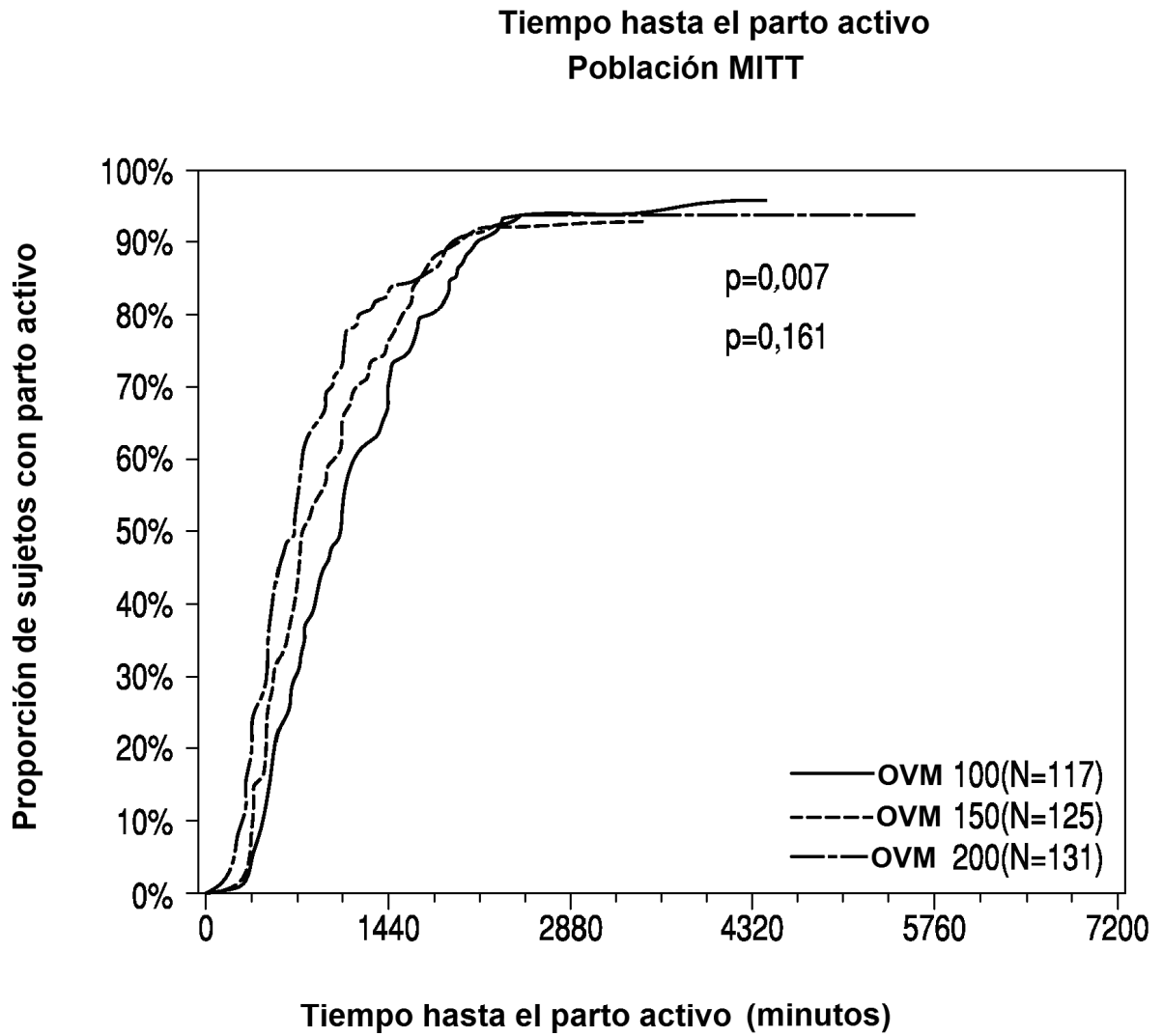
**Proporción de sujetos con cualquier parto en 12 y 24 horas  
Población MITT**



valores p frente a OVM 100

**FIG. 6**

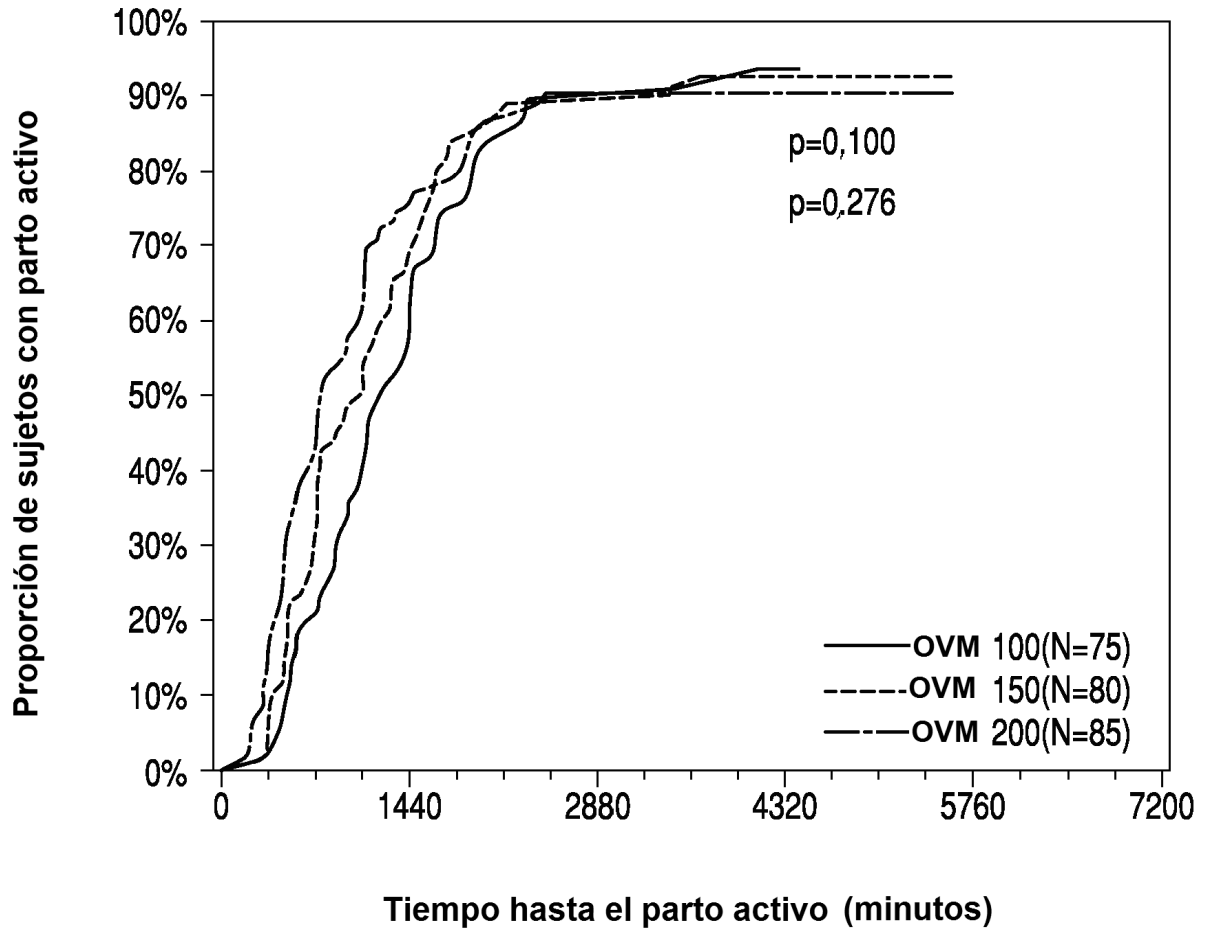




valores p frente a OVM 100

**FIG. 7**

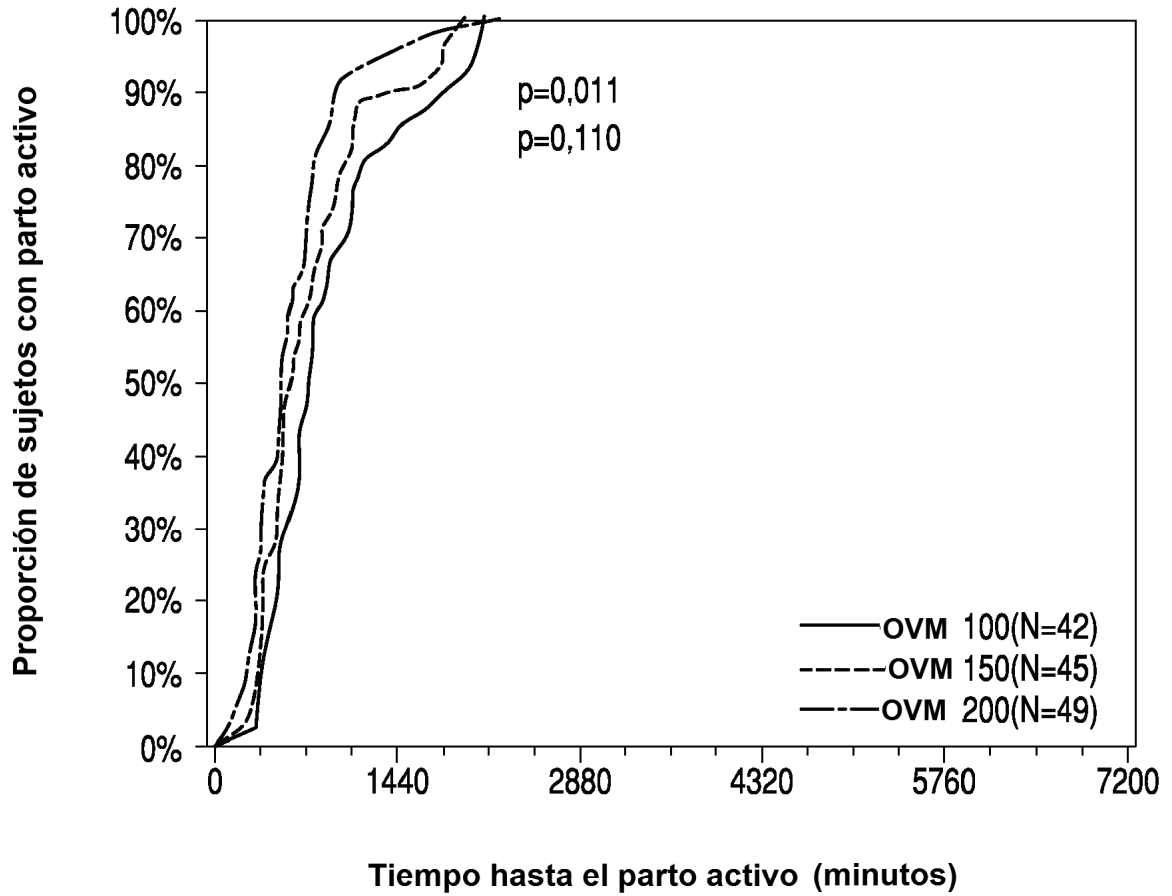
Tiempo hasta el parto activo en mujeres nulíparas  
Población MITT



valores p frente a OVM 100

FIG. 8

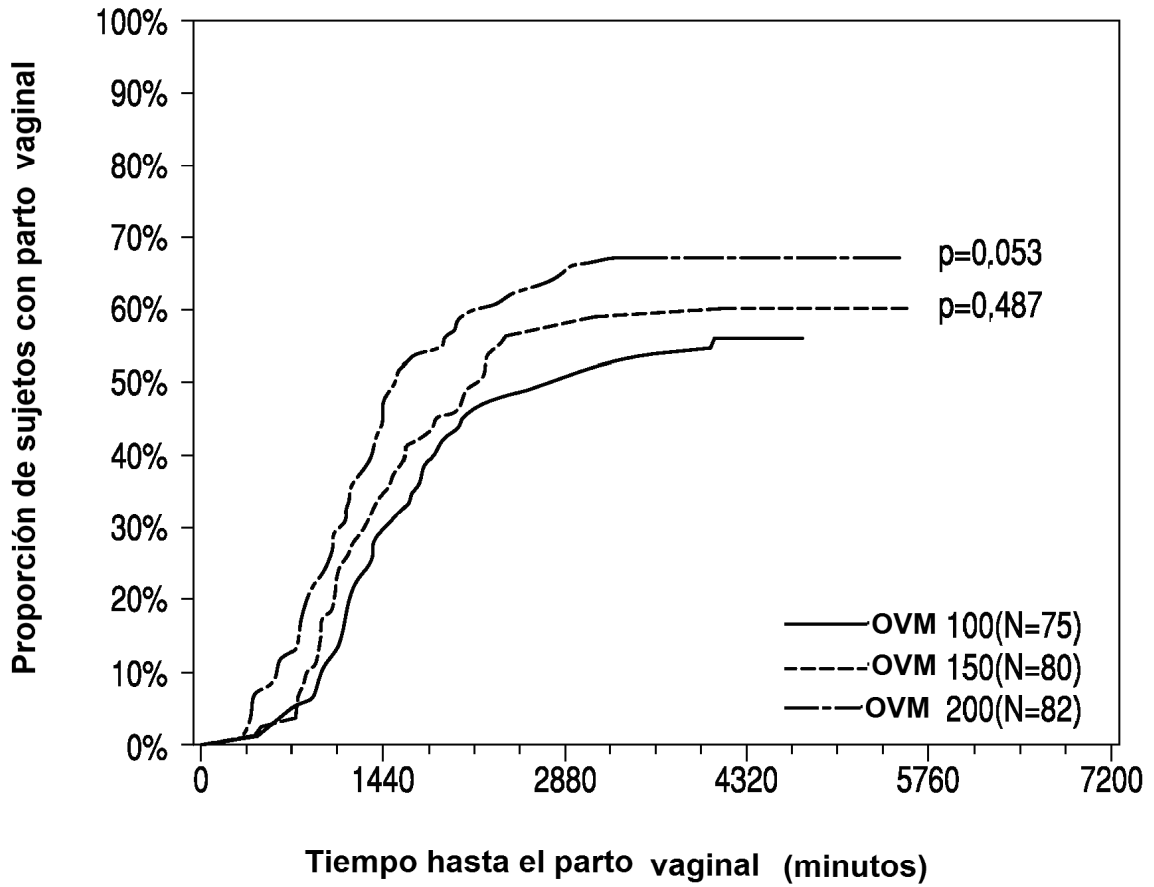
Tiempo hasta el parto activo en mujeres multíparas  
Población MITT



valores p frente a OVM 100

FIG. 9

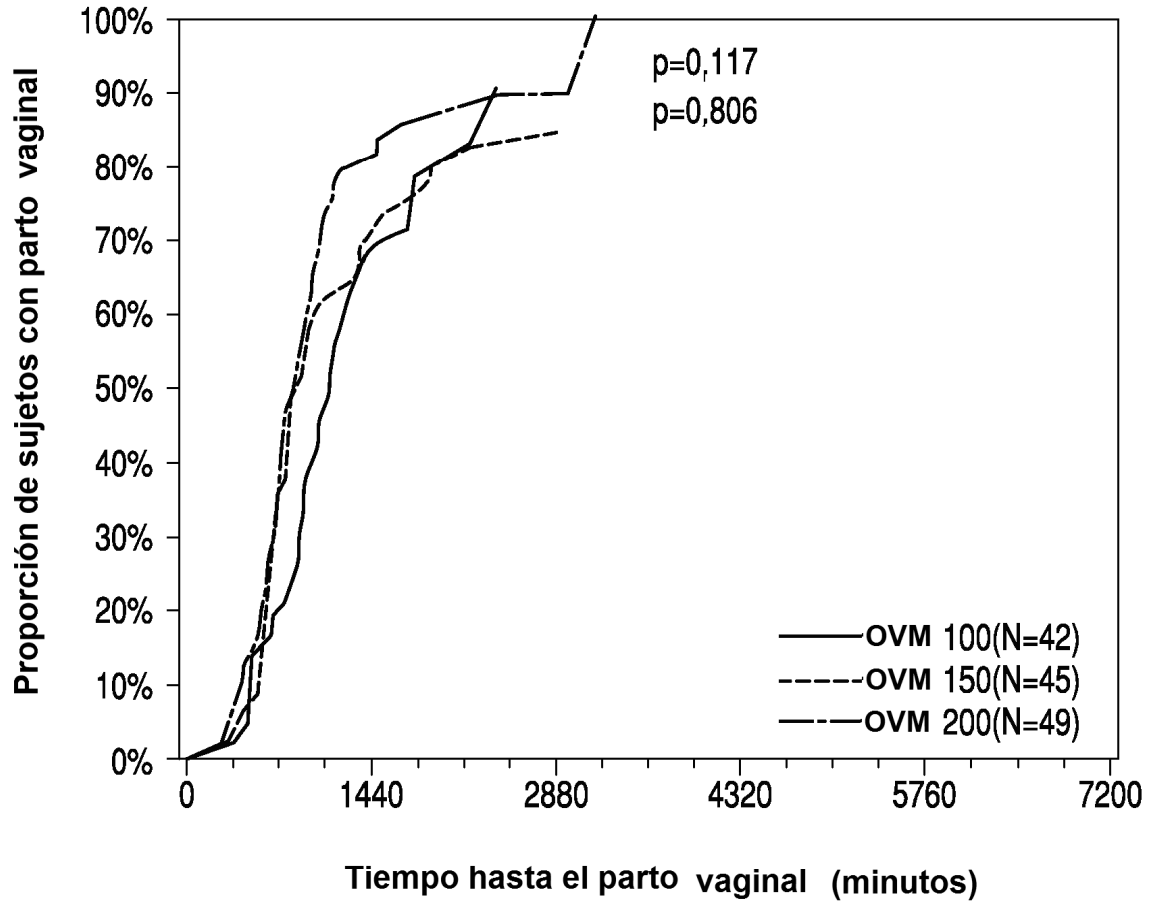
Tiempo hasta el parto vaginal para mujeres nulíparas  
Población MITT



valores p frente a OVM 100

FIG. 10

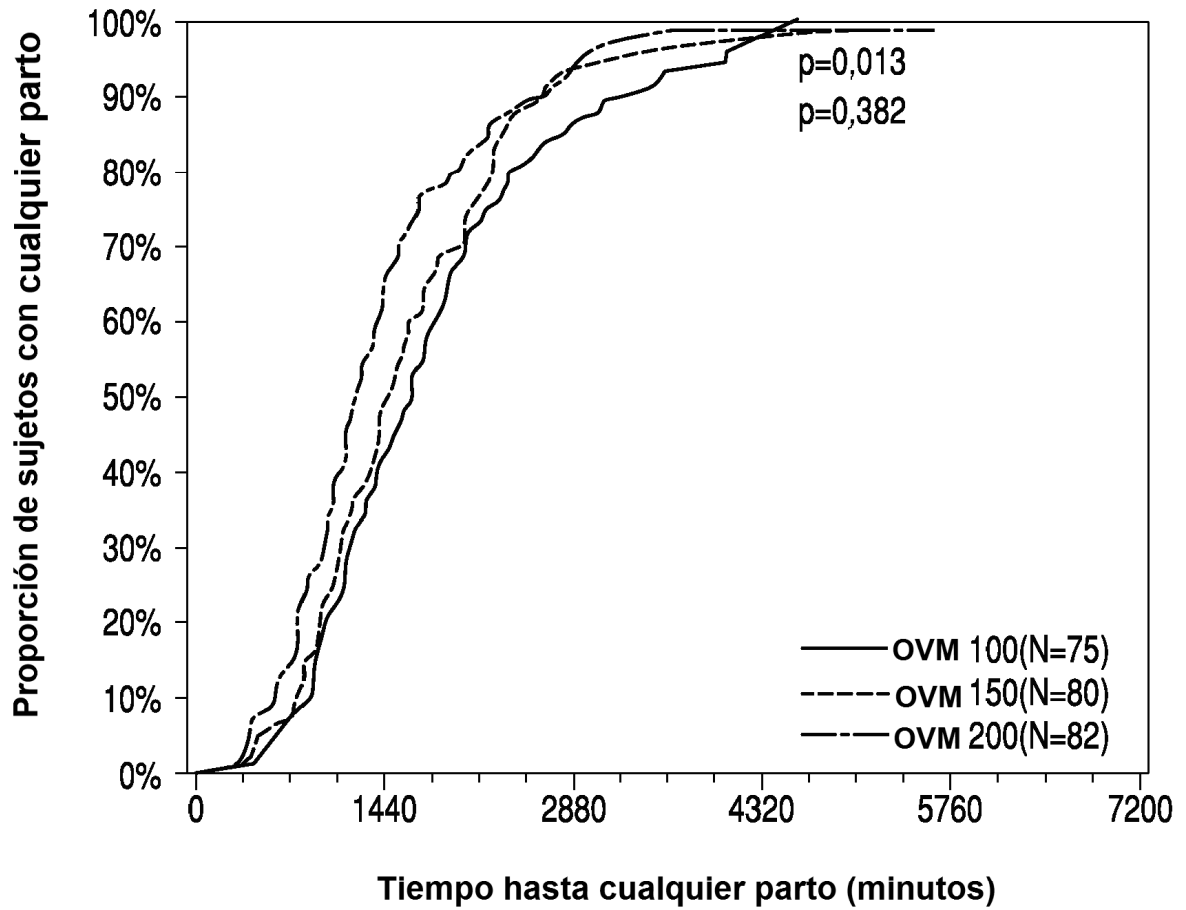
**Tiempo hasta el parto vaginal para mujeres multíparas**  
**Población MITT**



valores p frente a OVM 100

**FIG. 11**

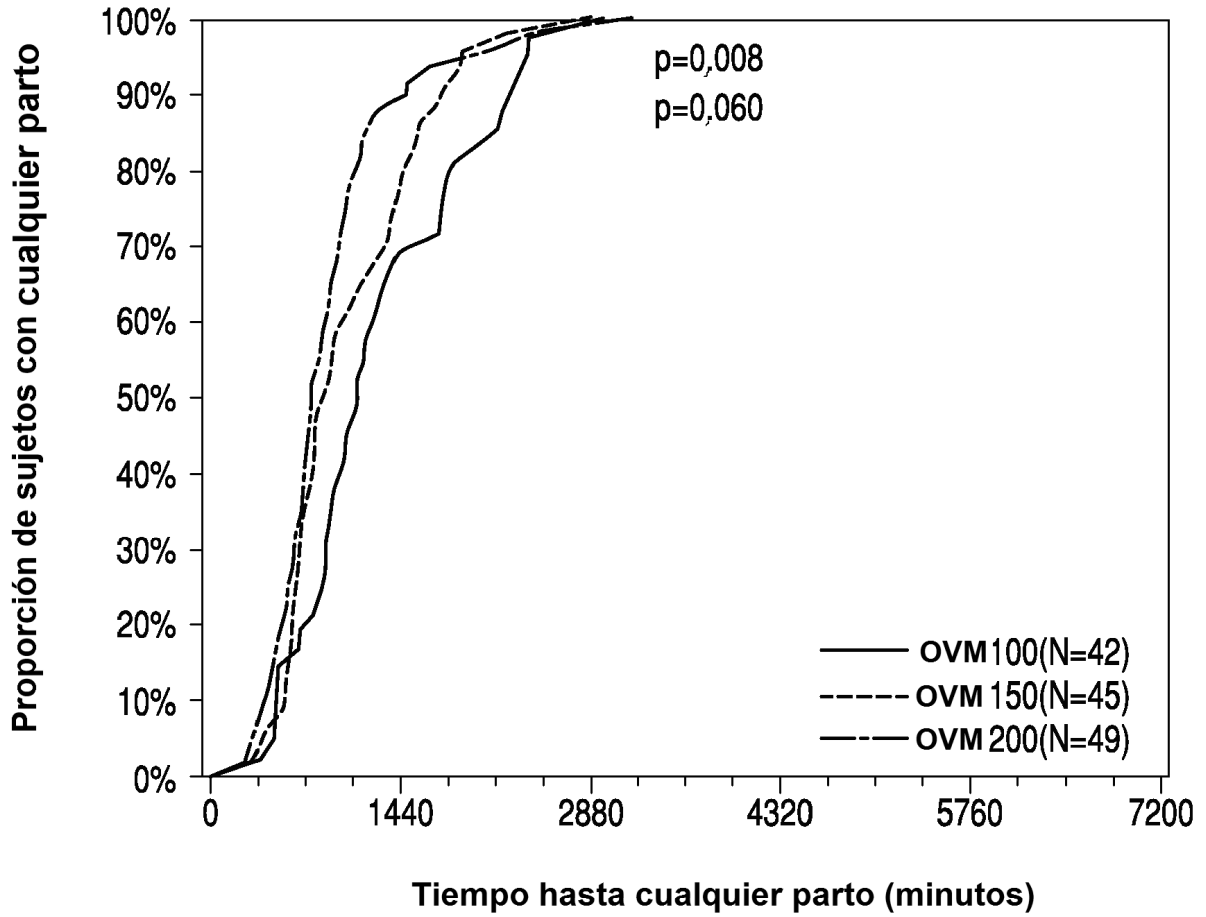
**Tiempo hasta cualquier parto para mujeres nulíparas**  
**Población MITT**



valores p frente a OVM 100

**FIG. 12**

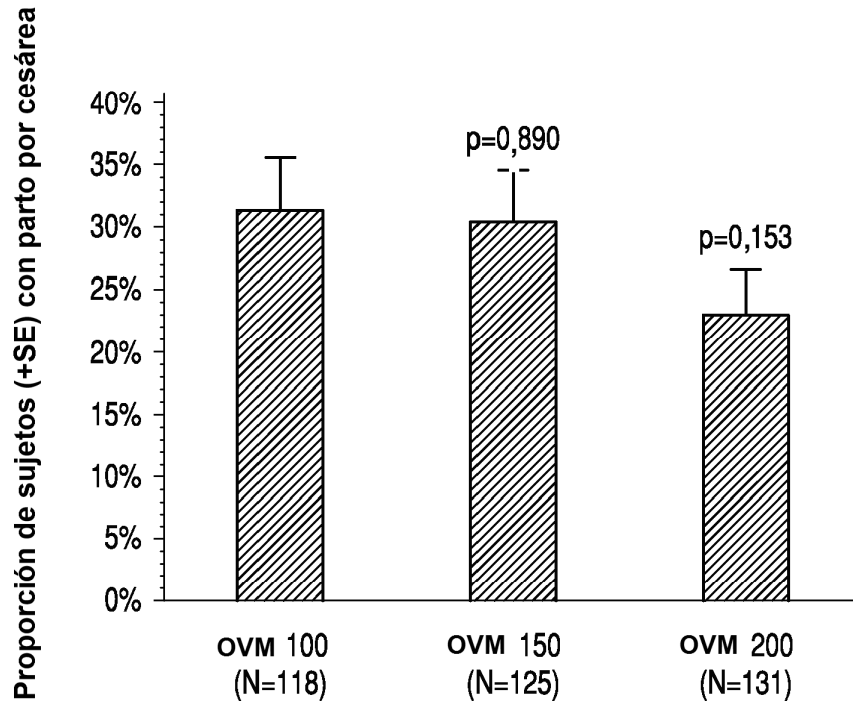
Tiempo hasta cualquier parto para mujeres múltiples  
Población MITT



valores p frente a OVM 100

FIG. 13

**Proporción de sujetos con parto por cesárea durante la primera hospitalización  
Población de seguridad**



valores p frente a OVM 100

FIG. 14