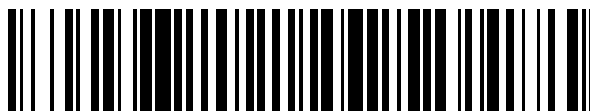


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 134**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61K 31/57** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2010 PCT/EP2010/054812**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.10.2010 WO10119029**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2010 E 10717084 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2419108**

54 Título: **Procedimiento para anticoncepción bajo demanda**

30 Prioridad:

**14.04.2009 US 169149 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.02.2017**

73 Titular/es:

**LABORATOIRE HRA PHARMA (50.0%)  
15, rue Béranger  
75003 Paris, FR y  
THE UNITED STATES OF AMERICA, AS  
REPRESENTED BY THE SECRETARY,  
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN  
SERVICES (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ULMANN, ANDRÉ;  
GAINER, ERIN;  
BLITHE, DIANA;  
NIEMAN, LYNETTE y  
MATHE, HENRI CAMILLE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 602 134 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

Procedimiento para anticoncepción bajo demanda

La presente invención se refiere a procedimientos para anticoncepción bajo demanda en una mujer, en especial en mujeres que no tienen una actividad sexual regular.

### 5 Antecedentes técnicos de la invención

La anticoncepción hormonal está considerada el procedimiento más fiable de anticoncepción reversible hoy en día. Esta requiere la toma continua de píldoras, en general diaria, independientemente de la frecuencia de las relaciones sexuales. Sin embargo, para mujeres con relaciones sexuales no frecuentes, serían más ventajosas preparaciones que dependan del coito y que por tanto puedan tomarse con menos frecuencia, con exposición reducida a los ingredientes eficaces. Aunque reconocida durante un largo tiempo (Canzler et al, Zbl. Gynakol, 1984, 106:1182-1191), la necesidad de tal anticoncepción bajo demanda sigue sin estar satisfecha (Aitken et al, Contraception, 2008, 78:S28-S35).

Las mujeres están creando en realidad tales procedimientos por ellas mismas de los productos existentes. En Ghana, un estudio llevado a cabo en 2003 informó que mujeres estuvieron usando comprimidos de noretindrona, comercializada para el tratamiento de diversos problemas ginecológicos, como un anticonceptivo oral "bajo demanda". Más recientemente, informes y datos anecdóticos recogidos por colegas de Family Health International indican que mujeres en otras partes de África y otros lugares están usando de forma deliberada píldoras anticonceptivas de emergencia de este modo.

Aunque los procedimientos orales no proporcionan protección frente a infecciones transmitidas por vía sexual, estudios llevados a cabo hace varias décadas informaron que diversas dosis de levonorgestrel usado como anticonceptivo postcoital regular pueden proporcionar protección con una eficacia comparable a la eficacia general de preservativos y otros procedimientos de barrera de uso típico (Programa de Desarrollo de Naciones Unidas/Fondo de Población de las Naciones Unidas/Organización Mundial de la Salud/Programa Especial de Investigación del Banco Mundial, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana, Grupo de Tareas sobre Métodos de Regulación de la Fertilidad Postovulación. Eficacia y efectos secundarios de levonorgestrel postcoital inmediato usado repetidamente para anticoncepción. Contraception 2000;61:303-8). Se propuso además evaluar si una administración vaginal única de levonorgestrel en gel antes de las relaciones sexuales interferiría con el proceso ovulatorio. (Brache et al, Contraception, 2007; 76:111-116).

Se han usado otros agentes progestacionales como anticoncepción de emergencia postcoital. La anticoncepción de emergencia (AE) se refiere a procedimientos de respaldo para emergencias anticonceptivas que las mujeres pueden usar en los primeros días después de una relación sexual sin protección para prevenir un embarazo no deseado. Por ejemplo, los estudios preclínicos y los primeros ensayos clínicos con acetato de ulipristal, desarrollado por HRA Pharma para la anticoncepción de emergencia, han demostrado que una única dosis de 50 mg de acetato de ulipristal es segura y eficaz cuando se administra a mujeres que buscan una anticoncepción de emergencia en las primeras 72 horas después de una relación sexual sin protección (Creinin et al, 2006, Obstetrics and Gynecology, 108(5): 1089- 1097).

### Sumario de la invención

La invención proporciona un procedimiento para anticoncepción, dicho procedimiento comprende la administración bajo demanda de un agente progestágeno o un modulador del receptor de progesterona en una mujer, en las 72 horas antes de una relación sexual, administración que puede repetirse al menos una vez a la semana.

La invención también proporciona un procedimiento para anticoncepción, que comprende la administración bajo demanda de un agente progestágeno o un modulador del receptor de progesterona del mismo en una mujer, en las 120 horas después de una relación sexual, preferiblemente al menos dos veces al mes.

En una realización preferida, la invención proporciona un procedimiento para anticoncepción, procedimiento que comprende la administración bajo demanda de un agente progestágeno o un modulador del receptor de progesterona del mismo, tal como 17a-acetoxi-11b-[4-N,N-dimetilamino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (acetato de ulipristal) o un metabolito del mismo, en una mujer, en las 72 horas antes de una relación sexual, administración que puede repetirse al menos una vez a la semana.

La invención también proporciona un procedimiento para anticoncepción, que comprende la administración bajo demanda de un agente progestágeno o un modulador del receptor de progesterona del mismo, tal como 17a-acetoxi-11b-[4-N,N-dimetilamino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (acetato de ulipristal) o un metabolito del mismo, en una mujer, en las 120 horas después de una relación sexual, preferiblemente al menos dos veces al mes.

### Descripción detallada de la invención

Los autores de la invención han estudiado si el acetato de ulipristal podía usarse no solo como un anticonceptivo de

emergencia, sino también como un anticonceptivo hormonal regular.

Para este propósito, voluntarias con un ciclo saludable recibieron 3 meses de administración diaria continua de acetato de ulipristal (2,5, 5 o 10 mg) o placebo.

5 La valoración de hormonas ováricas, desarrollo folicular, histología endometrial y patrones de sangrado menstrual se llevó a cabo durante el tercer mes de tratamiento.

Una paciente (tratada con 10 mg de acetato de ulipristal/día) perdió 2 días de fármaco en su tercer ciclo de tratamiento (días 1 y 2) y aun así no tuvo signos de actividad lútea u ovulación. Esto hizo pensar a los inventores que el acetato de ulipristal podía usarse como un anticonceptivo que podía tomarse bajo demanda, en lugar de cada día como cualquier píldora anticonceptiva hormonal.

10 En base a esto, la invención proporciona un procedimiento para anticoncepción bajo demanda, procedimiento que comprende administrar un agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, tal como 17a-acetoxi-11b-[4-N,N-dimetilamino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (acetato de ulipristal) o un metabolito del mismo, en una mujer, en las 72 horas antes de una relación sexual, y/o en las 120 horas después de una relación sexual.

15 La invención proporciona además un procedimiento para anticoncepción, procedimiento que comprende administrar de forma discontinua un agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, tal como acetato de ulipristal o un metabolito del mismo, en una mujer. Más en particular, el agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, tal como acetato de ulipristal o un metabolito del mismo, puede administrarse menos de una vez al día durante el ciclo menstrual. Preferiblemente, este se administra al menos una vez a la semana durante el ciclo menstrual.

20 Más generalmente, los autores de la invención proponen usar agentes progestágenos o moduladores del receptor de progesterona para una anticoncepción bajo demanda.

Agentes progestágenos:

Los agentes progestágenos, también denominados progestinas, pueden ser cualquier compuesto progestacionalmente activo.

25 Los agentes progestágenos pueden seleccionarse de progesterona y sus derivados, tales como, por ejemplo, ésteres de 17-hidroxi-progesterona, ésteres de 19-nor-17-hidroxi-progesterona, 17a-etinilttestosterona y derivados de los mismos, 17a-etinil-19-nor-testosterona y derivados de los mismos, noretindrona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, didrogesterona, acetato de medroxiprogesterona, noretinodrel, alilestrenol, linoestrenol, acetato de fuingestanol, medrogestona, norgestrienona, dimetideroma, etisterona, acetato de ciproterona, levonorgestrel, DL-norgestrel, oxima de D-17a-acetoxi-13β-etil-17a-etinil-gon-4-en-3-ona, gestodeno, desogestrel, norgestimato, nestorona y drospienona.

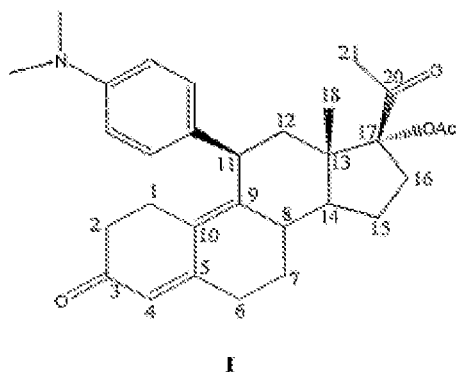
En una realización preferida, se sobreentiende que el agente progestágeno no está combinado con ningún otro agente anticonceptivo hormonal, tal como un estrógeno. En dicho caso, el anticonceptivo se denomina con frecuencia como un anticonceptivo "que solo contiene progestina".

35 Moduladores del receptor de progesterona:

Los moduladores del receptor de progesterona para su uso en la presente invención pueden seleccionarse de, por ejemplo, acetato de ulipristal, mifepristona o CDB-4124 o metabolitos activos de los mismos.

El modulador del receptor de progesterona preferido es acetato de ulipristal.

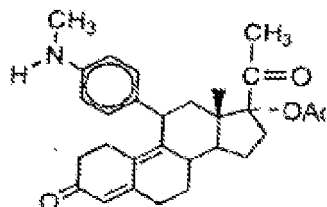
40 El acetato de ulipristal, anteriormente conocido como CDB-2914, es 17a-acetoxi-11b-[4-N,N-dimetilamino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, representado por la fórmula I:



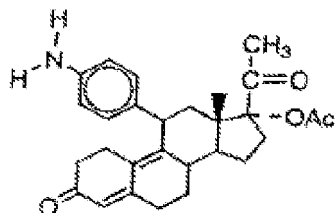
Este es un esteroide bien conocido, más específicamente una 19-norprogesterona, que posee actividad antiprogestacional y antiglucocorticoidea. Este compuesto, y los procedimientos para su preparación, se describen en las patentes de Estados Unidos números 4.954.490, 5.073.548 y 5.929.262, y en las solicitudes de patente internacional WO2004/065405 y WO2004/078709. Las propiedades de este compuesto se describen además en Blithe *et al.*, 2003, *Steroids*, 68:1013-1017 y Gainer and Ulmann, 2003, *Steroids*, 68:1005-1011.

5

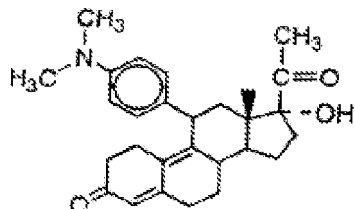
Los metabolitos de CDB-2914, incluyen los descritos en Attardi *et al.*, *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2004, 88: 277-288, por ejemplo, CDB-2914 monodesmetilado (CDB-3877); CDB-2914 didesmetilado (CDB-3963); 17 $\alpha$ -hidroxi CDB-2914 (CDB-3236); derivado de anillo A aromático de CDB-2914 (CDB-4183).



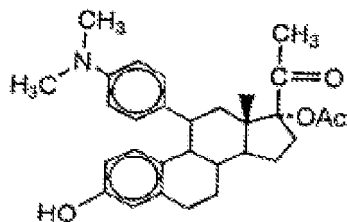
10 CDB-2914 monodesmetilado



CDB-2914 didesmetilado



17 $\alpha$ -hidroxi CDB-2914



15

anillo A aromático de CDB-2914

Bajo demanda:

El sujeto o paciente puede ser cualquier mujer. La invención proporciona una "anticoncepción bajo demanda", que significa que la mujer puede tomar un agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, por ejemplo, acetato de ulipristal o un metabolito del mismo en cualquier momento cuando lo necesite, es decir, cuando se espere una relación sexual, o se haya producido recientemente. Preferiblemente, la mujer no usa ningún otro medicamento anticonceptivo hormonal. En otra realización preferida, el sujeto no usa protección alguna (preservativo, dispositivo uterino, espermicida, etc.).

20

La mujer puede querer usar el agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, por ejemplo, acetato de ulipristal o un metabolito del mismo, como un anticonceptivo regular cuando su actividad sexual se haga más

25

regular. Preferiblemente, la administración se repite entonces al menos una vez a la semana, preferiblemente, una vez a la semana o cuatro veces durante un ciclo menstrual, o dos veces durante un ciclo menstrual, o tres veces durante un ciclo menstrual. El término "repetida" significa que una monodosis del agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, por ejemplo, acetato de ulipristal o un metabolito del mismo, se administra dos o más veces, durante el ciclo menstrual.

En cualquier caso, la mujer usa siempre el agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, por ejemplo, acetato de ulipristal o un metabolito del mismo bajo demanda, y no diariamente y, preferiblemente no más de diez días consecutivos, preferiblemente, no más de nueve, ocho, siete, seis, cinco, cuatro, tres o dos días consecutivos. Preferiblemente, el agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, por ejemplo, acetato de ulipristal o un metabolito del mismo no se administra más de cuatro días, tres o dos días consecutivos.

#### Vías de administración:

El agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, por ejemplo, acetato de ulipristal o un metabolito del mismo puede administrarse por cualquier vía conveniente, incluyendo la oral, bucal, sublingual, parenteral, transdérmica, vaginal, rectal, etc.

Para una breve revisión de los procedimientos actuales para la administración de fármacos, véase, Langer, Science 249: 1527-1533 (1990). Los procedimientos para preparar compuestos administrables son conocidos o son evidentes para los expertos en la técnica y se describen con más detalle, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Science, 17th Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), que se incorpora en la presente por referencia y que en lo sucesivo se denomina "Remington".

Se prefieren monodosis de formulaciones de liberación inmediata.

Para las composiciones sólidas, pueden utilizarse vehículos sólidos no tóxicos convencionales que incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa. Para administración oral, una composición no tóxica farmacéuticamente aceptable se forma incorporando cualquiera de los excipientes normalmente empleados, tales como los vehículos previamente listados.

Las formas de dosificación sólida oral preferentemente comprenden comprimidos o cápsulas. Los comprimidos prensados pueden contener diluyentes para aumentar la masa del agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona para que sea posible la producción de un comprimido prensado con un tamaño práctico. También pueden ser necesarios aglutinantes, que son agentes que imparten cualidades cohesivas a los materiales en polvo. Pueden usarse povidona, almidón, gelatina, azúcares, tales como lactosa o dextrosa, y gomas naturales y sintéticas. En general, son necesarios disgregantes en los comprimidos para facilitar la degradación del comprimido. Los disgregantes incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Por último, en los comprimidos se incluyen pequeñas cantidades de materiales conocidos como lubricantes y deslizantes para evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies en el proceso de fabricación y mejorar las características de flujo del material en polvo durante la fabricación. El dióxido de silicio coloidal es el deslizante que se usa más habitualmente y compuestos tales como talco o estearato de magnesio o ácidos esteáricos son los usados más habitualmente como lubricantes. Los procedimientos para la producción y la fabricación de comprimidos prensados son bien conocidos por los expertos en la técnica (véase Remington).

Las cápsulas son formas de dosificación sólidas que emplean preferentemente una envuelta de gelatina dura o blanda como recipiente para la mezcla del agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, e ingredientes inertes. Los procedimientos para la producción y la fabricación de cápsulas elásticas de gelatina dura y blanda son bien conocidos en la técnica (véase Remington).

Las formas o dispositivos bucales o sublinguales también son útiles.

Para la administración parenteral, se preparan formas monodosis fluidas que usan los compuestos y un vehículo estéril, siendo preferido el agua. El agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, dependiendo del vehículo y de la concentración usados, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto puede disolverse en agua para inyección y esterilizarse por filtración antes de rellenar un vial o ampolla adecuados y sellar. De forma ventajosa, pueden disolverse en el vehículo adyuvantes, tales como un anestésico local, agentes conservantes y tamponantes. Para potenciar la estabilidad, la composición puede congelarse después de rellenar el vial y el agua puede eliminarse a vacío. El polvo liofilizado seco se sella a continuación en el vial y se suministra junto con un vial de agua para inyección para reconstituir el líquido antes de su uso. Pueden prepararse suspensiones parenterales sustancialmente de la misma forma, salvo que los compuestos se suspenden en el vehículo en lugar de ser disueltos, y la esterilización no puede llevarse a cabo por filtración. El compuesto puede esterilizarse por exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en el vehículo estéril. De modo ventajoso, se incluye un tensioactivo o un agente humectante en la composición para facilitar una distribución uniforme del agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona.

Adicionalmente, puede emplearse un supositorio o un pesario para liberar el agente progestágeno o modulador del

receptor de progesterona. El compuesto activo puede incorporarse en cualquiera de las bases para supositorios conocidas mediante procedimientos conocidos en la técnica. Ejemplos de tales bases incluyen manteca de cacao, polietilenglicoles (carboceras), monoestearato de polietilensorbitano, y mezclas de estos con otros materiales compatibles para modificar el punto de fusión o la velocidad de disolución. Estos supositorios pueden pesar de

5

Los sistemas de administración transdérmicos que comprenden un potenciador de la penetración y una capa de respaldo oclusiva se usan para liberar el agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona. Ejemplos de potenciadores de la penetración incluyen dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y dimetilformamida. También pueden ser ventajosos los geles transcutáneos. Ejemplos de tales geles se describen en la patente de Estados Unidos 5.904.931.

10

El agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona puede administrarse por vía vaginal, por ejemplo, en forma de un gel o un dispositivo vaginal.

En otra realización, el procedimiento de la invención comprende insertar bajo demanda un dispositivo vaginal, tal como un anillo vaginal que libera el agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, en una mujer, en las 24 horas antes o después de una relación sexual.

15

El anillo vaginal normalmente comprende un polímero sintético, que puede ser un elastómero de silicona o una resina que no sea de silicona. En una realización particular el anillo comprende un núcleo de polímero, rodeado por una capa de polímero externa que comprende el agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona. En una realización particular, el anillo es como se describe en la solicitud de patente internacional WO2006/010097.

20

Preferiblemente, el anillo vaginal se retira en las 12 horas después de la relación sexual. Lo más preferiblemente, el anillo vaginal se mantiene en su lugar durante un mínimo de 6 a 12 horas.

Se prefiere la vía oral. Otras vías de administración pueden ser adecuadas en comparación con vías orales que usan niveles en sangre para proporcionar un éxito clínico.

#### Dosis:

25

La monodosis del agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, por ejemplo, acetato de ulipristal o un metabolito del mismo, puede variar de 10 a 40 mg, preferiblemente, 20 mg o 30 mg. Preferiblemente, la monodosis del agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, por ejemplo, acetato de ulipristal o un metabolito del mismo es para administrarse por vía oral.

#### Pauta de administración:

30

En una primera realización de la invención, el agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, por ejemplo, acetato de ulipristal o un metabolito del mismo puede administrarse en las 72 horas antes de una relación sexual, preferiblemente, en las 48 horas antes de la relación sexual, más preferiblemente, en las 24 horas antes de la relación sexual, todavía más preferiblemente, en las 12 horas antes de la relación sexual.

35

En una segunda realización de la invención, el agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, por ejemplo, acetato de ulipristal o un metabolito del mismo puede administrarse en las 120 horas después de una relación sexual, preferiblemente, en las 72 horas después de la relación sexual, más preferiblemente, en las 48 horas después de la relación sexual, todavía más preferiblemente, en las 24 horas después de la relación sexual, incluso más preferiblemente, en las 12 horas después de la relación sexual.

40

En una realización preferida, la administración se repite al menos dos veces al mes, preferiblemente, tres veces al mes o una vez a la semana.

Para una eficiencia óptima, las dos realizaciones pueden combinarse, es decir, un agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, por ejemplo, acetato de ulipristal o un metabolito del mismo, puede administrarse en las 72 horas antes de una relación sexual, y la misma mujer puede también tomar un agente progestágeno o modulador del receptor de progesterona, por ejemplo, acetato de ulipristal o un metabolito del mismo, en las 120 horas después de la relación sexual.

45

El siguiente ejemplo se proporciona únicamente a modo de ilustración y no a modo de limitación.

#### **Ejemplo: varias tomas de acetato de ulipristal en un ciclo menstrual.**

Varias mujeres recibieron acetato de ulipristal (30 mg) después de una relación sexual declarada, dos veces durante un ciclo menstrual.

50

No se observó embarazo.

ES 2 602 134 T3

Paciente	1ª toma	2ª toma
Mujer 1	Relación sexual: 11 de diciembre de 2007 06:00*  Toma de acetato de ulipristal: 13 de diciembre de 2007 11:25	Relación sexual: 14 de diciembre de 2007 21:00  Toma de acetato de ulipristal: 14 de diciembre de 2007 14:37
Mujer 2	Relación sexual: 12 de diciembre de 2007 05:00  Toma de acetato de ulipristal: 14 de diciembre de 2007 11:05	Relación sexual: 15 de diciembre de 2007 23:00  Toma de acetato de ulipristal: 18 de diciembre de 2007 10:45
Mujer 3	Relación sexual: 15 de diciembre de 2007 06:00  Toma de acetato de ulipristal: 17 de diciembre de 2007 11:40	Relación sexual: 15 de diciembre de 2007 22:00  Toma de acetato de ulipristal: 18 de diciembre de 2007 11:15
Mujer 4	Relación sexual: 14 de diciembre de 2007 01:00  Toma de acetato de ulipristal: 17 de diciembre de 2007 12:20	Relación sexual: 07 de diciembre de 2007 20:00  Toma de acetato de ulipristal: 12 de diciembre de 2007 10:58

Paciente	1ª toma	2ª toma
Mujer 5	Relación sexual: 5 de noviembre de 2007 06:00  Toma de acetato de ulipristal: 8 de noviembre de 2007 15:30	Relación sexual: 2 de noviembre de 2007 08:00  Toma de acetato de ulipristal: 5 de noviembre de 2007 15:00

*\* el tiempo está expresado en formato de 24 horas*



**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para anticoncepción que comprende administrar por vía oral a una mujer una forma de liberación inmediata que comprende acetato de ulipristal o un metabolito del mismo en una cantidad de 30 mg, en las 120 horas después de una relación sexual.
- 5 2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la forma sólida se administra en las 72 horas después de la relación sexual.
3. El procedimiento de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la forma de liberación inmediata es un comprimido.
4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el comprimido comprende un diluyente, un aglutinante y un disgregante.
- 10 5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que metabolito está seleccionado del grupo que consiste en CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 y CDB-4183.
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la administración se repite al menos dos veces en un mes.