

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 950**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/567** (2006.01)

**A61K 31/5415** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 5/34** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2010 PCT/EP2010/003497**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2010 WO10149273**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2010 E 10722968 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2445491**

54 Título: **Composición farmacéutica para la anticoncepción de emergencia**

30 Prioridad:

**23.06.2009 DE 102009030607**

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

**21.07.2017**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH  
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10  
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**LINDENTHAL, BERNHARD;  
SCHÜRMANN, ROLF y  
GENERAL, SASCHA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 625 950 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para la anticoncepción de emergencia

5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 1, que contienen levonorgestrel y piroxicam y pueden usarse para la anticoncepción de emergencia (también conocidas bajo la designación “píldora para el día después” o “anticonceptivo de emergencia”).

Para prevenir un embarazo no deseado están a disposición diversos dispositivos y composiciones farmacéuticas como, por ejemplo, el condón, el pesario, el pesario intrauterino, así como los diversos anticonceptivos orales mono- o multifásicos. Sin embargo, y a pesar de los muy diversos métodos anticonceptivos, en muchos casos se lleva a cabo el coito sin protección, aun cuando no se desee un embarazo.

10 Una situación de este tipo existe, por ejemplo, en el caso de las víctimas de violación o cuando el dispositivo para la anticoncepción, por ejemplo el condón, está dañado. Suponiendo que, en estos casos, se impida la ovulación, o si la ovulación ya ha tenido lugar, se impida la fertilización, es posible impedir un embarazo. A tal efecto es necesario llevar a cabo la anticoncepción de emergencia muy poco después del coito, a más tardar dentro de las 72 horas.

15 Para este caso de anticoncepción de emergencia, además de la anticoncepción intrauterina con pesarios intrauterinos que contienen cobre (por ejemplo, Nova T®), se emplean en especial las denominadas píldoras anticonceptivas de emergencia (ECP, *Emergency Contraception Pills*), caso éste en el que hay que diferenciar dos tipos: (a) EPC, que contienen tanto estrógenos como también gestágenos y: (b) las píldoras “progestina solamente” más novedosas, que solamente contienen gestágeno como componente activo.

20 Entretanto, las nuevas ECP “progestina solamente” han reemplazado ampliamente a las antiguas ECP combinadas, por cuanto son más eficaces y causan menos efectos secundarios. Sin embargo, la eficacia anticonceptiva también de estos preparados es manifiestamente inferior a la eficacia que se logra mediante la ingesta regular de un anticonceptivo oral. Así, en su artículo “Understanding Contraceptive Failure” [Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 23 (2009) 199- 209], Trussel *et al.* informan que, en diversos estudios realizados, la efectividad de las EPC a base de LNG era tan sólo del 59 al 94 %.

25 El mecanismo de acción de estos preparados que contienen estrógeno y gestágeno así como de los preparados que contienen gestágeno exclusivamente ha sido investigado en una pluralidad de estudios. Dichos estudios demuestran que el mecanismo de acción consiste en una inhibición o bien un retardo de la ovulación<sup>1, 2, 3, 4</sup>.

Este retardo de la ovulación explica la eficacia de las ECP, en tanto que éstas se administren durante la primera mitad del ciclo, es decir, antes de la ovulación.

30 También se ha investigado mediante estudios si las EPC tienen el efecto de evitar un embarazo también después de la ovulación. Al respecto, J. Trussell y E. G. Raymond proveen un panorama general en su artículo de revisión publicado en marzo 2009 “Emergency Contraception: A Last Chance to Prevent Unintended Pregnancy”. Sin embargo, debido a los diversos resultados (de los estudios), algunos de ellos contradictorios, llegan a la conclusión de que no es posible aclarar de manera unívoca la cuestión de si las EPC pueden impedir un embarazo también  
35 después de la fertilización.

Así, algunos estudios muestran modificaciones histológicas o bioquímicas de la membrana mucosa de la matriz después de un tratamiento con ECP. Dichos estudios permiten llegar a la conclusión de que las ECP también pueden influir sobre el anidamiento del óvulo fertilizado en el endometrio<sup>1, 5, 6, 7</sup>.

40 Sin embargo, en estudios más recientes, se contradice esta acepción de que la ingesta de ECP tiene efectos sobre el endometrio<sup>1, 8, 9</sup>.

En calidad de otros efectos, se discuten una perturbación de la función del cuerpo lúteo, un engrosamiento de la mucosa de la cerviz con influencia sobre la accesibilidad del esperma, una modificación del transporte tubular del esperma o del óvulo y la inhibición directa de la fertilización<sup>13, 10, 11, 12</sup>.

45 Sin embargo, los datos estadísticos acerca de la eficacia de las ECP señalan que son diversos los factores que contribuyen a la eficacia y que esta eficacia no puede atribuirse solamente a un retardo o inhibición de la ovulación<sup>14</sup>.

Algunos estudios han demostrado que el tratamiento temprano con ECP que solamente contienen el gestágeno (levonorgestrel) tiene una influencia tanto sobre el proceso ovulatorio como también sobre la función luteal<sup>15, 18, 19, 20, 58</sup>. En cambio, otros dos estudios no muestran ningún efecto sobre el endometrio<sup>16, 17</sup>.

50 Otro estudio, en el que se administró el gestágeno (levonorgestrel) antes del incremento de la LH, muestra nuevamente una influencia sobre el patrón secretor de la glicodelina en el suero y en el endometrio<sup>21</sup>. Sin embargo no pudo confirmarse este resultado en un estudio posterior que explícitamente tenía como objetivo la evaluación de la expresión de la glicodelina endometrial<sup>22</sup>.

En un estudio llevado a cabo hace más de 30 años con levonorgestrel, se comprobó una influencia sobre la modificación del esperma y sobre la función del tracto genital<sup>23</sup>. Sin embargo, un estudio actual al respecto dio como resultado que 1,5 mg de levonorgestrel no tienen ningún efecto sobre la mucosa cervical ni sobre la penetración del esperma en la cavidad de la matriz<sup>22</sup>.

- 5 La reducida eficacia de las EPC en caso de ingesta retardada después de una relación sexual no protegida sugiere que las EPC no tienen ninguna influencia sobre el anidamiento del óvulo, ya que, en caso contrario, la eficacia del preparado no dependería del momento de la ingesta, por lo menos siempre y cuando la ingesta de la EPC tenga lugar antes del anidamiento<sup>24</sup>.

- 10 Los estudios efectuados sobre ratas y Cebus (monos capuchinos) con levonorgestrel en una dosis inhibitoria de la ovulación muestran que no se influye sobre la fertilidad después de la fertilización<sup>12, 25, 26</sup>. Sin embargo queda abierta la pregunta de si esta observación puede aplicarse a los seres humanos.

Si bien el mecanismo de acción de las EPC no se ha aclarado por completo, sí está demostrado que las EPC no tienen ninguna acción abortiva, tampoco en el sentido de las definiciones de las autoridades médicas, como por ejemplo de la Food and Drug Administration / National Institutes of Health<sup>27</sup>.

- 15 Además de los estudios para investigar el mecanismo de acción, se investigó exhaustivamente la aptitud de diversos regímenes de tratamiento, gestágenos y dosis para la protección poscoito. Protección poscoito significa que las mujeres que no deseen quedar embarazadas después de un coito no protegido usan preparados farmacéuticos correspondientes que deberían impedir una ovulación.

- 20 Los primeros trabajos en este campo ya se llevaron a cabo durante los años 70. En este contexto, se investigaron en estudios muy amplios diversos gestágenos, entre otros levonorgestrel, en calidad de anticonceptivo poscoito rutinario (The Journal of Reproductive Medicine, 13(2), (1974); Contraception, 7(5), 367-379, (1973); Reproduction, 2(1), 61-62, (1975); International Journal of Fertility, 20, 156-160, (1975)). Las dosis diarias individuales eran de 150 µg a 1.500 µg. Los resultados de los estudios mostraron que la eficiencia anticonceptiva poscoito de levonorgestrel (cuando se usa sólo) era reducida, aun en dosis de 1 mg.

- 25 A. A. Yuzpe y colaboradores [The Journal of Reproductive Medicine 13(2), (1974)] informaron sobre los resultados de tales estudios, en los que se usó una composición farmacéutica que contiene 100 µg de etinilestradiol y 1,0 mg de norgestrel, como agente anticonceptivo poscoital en una dosis individual. La composición se administró en un intervalo de cinco días después del coito sin protección. Posteriormente se modificó este procedimiento. Por una parte, se redujo el intervalo del uso posible de la composición de 5 días a 72 horas, y, por otra parte, se duplicó la dosis de manera que se repitió la administración a las 12 horas después de la primera administración [Fertility and Sterility, 28, 932-936, (1977); ibid. 37, 508-513 (1982); International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 15, 133-136, (1977)]. Esta modificación mejoró el éxito del procedimiento.

- 30 Después de los estudios de A. A. Yuzpe y colaboradores, se llevaron a cabo otros estudios diversos a efectos de comprobar la eficacia de esta combinación. En estos estudios, la dosis total era de 0,2 mg de etinil-estradiol, combinado con 2,0 mg de norgestrel o 1,0 mg de levonorgestrel. Los resultados de los estudios mostraron que, si bien la administración arriba descrita (régimen de Yuzpe) causaba menos efectos secundarios que los estrógenos que anteriormente se usaban en elevadas dosis, la frecuencia de relativa de la presentación de malestares y vómitos seguía siendo muy elevada (en cada caso, del 50 y del 20 %). Estos efectos secundarios se deben a la acción de los estrógenos y conducen a una menor aceptación del procedimiento. Además, decae la eficacia del tratamiento cuando se presentan náuseas.

- 35 El uso del levonorgestrel para la anticoncepción de emergencia se descubrió en la década de los años 90. Los resultados de los estudios fueron objeto de un informe en dos publicaciones bien documentadas [Lancet, 352, 428-433, (1998)] y Human Reproduction, 8(3), 389-392, (1993)]. Se investigó la eficacia de comprimidos que sólo contienen 0,75 mg de levonorgestrel, y de los comprimidos de combinación del procedimiento de Yuzpe, que contienen 0,1 mg de etinilestradiol y 1,0 mg de levonorgestrel, para una administración separada de las dosis en 12 horas, dentro de las 48 y también de las 72 horas después del coito sin protección. Los resultados mostraron que la protección sólo con comprimidos que contienen 0,75 mg de levonorgestrel era mejor que con el régimen de Yuzpe, y que, además de ello, en el caso de las mujeres que sólo recibieron levonorgestrel, se presentaron menores efectos secundarios, lo que podría atribuirse a la ausencia de etinilestradiol.

- 40 Los resultados de los estudios clínicos mostraron también que la eficacia era tanto mejor cuánto más temprano se empezara con el tratamiento después del coito. Sin embargo, el experimento mostró que las mujeres postergaban la ingesta del primer comprimido a efectos de evitar que la ingesta de la segunda dosis después de 12 horas tuviese lugar en un momento no favorable (p.ej., durante la fase del sueño). No obstante, de acuerdo con los estudios, el cumplimiento estricto del intervalo de 12 horas entre las dos dosis es esencial a efectos de no reducir el efecto deseado. De acuerdo con datos estadísticos, la mayoría de las mujeres tomaba la segunda dosis dentro de las 12 a 16 horas después de la primera ingesta [Lancet, 352, 428-433, (1998)].

Basándose en la desventaja mencionada (la ingesta retardada del 2º comprimido), en la patente europea 1448207, se describe un preparado que consiste únicamente en un comprimido que, sin embargo, contiene una cantidad

5 doble de levonorgestrel, es decir, 1,5 mg de principio activo. Dicho comprimido debe ser administrado dentro de las 72 horas después del coito sin protección. Como pudo demostrarse en un estudio clínico, la acción anticonceptiva es comparable o aun ligeramente mejor que el caso de la división de las dosis en dos comprimidos, cada uno de ellos de 0,75 mg [E. Johansson *et al*, Human Reproduction, vol. 17, n.º 6, 1472-1476 (2002)]. Sin embargo, Johanssen reconoce una peor tolerabilidad de la formulación de alta dosis, de 1,5 mg (náuseas, malestares, vómitos así como una perturbación del ciclo de la menstruación).

10 Otros investigadores han estudiado la influencia de los inhibidores de COX sobre la ovulación. Así, Pall *et al*. estudiaron la influencia del rofecoxib sobre la ovulación [Pall *et al.*; Human Reproduction vol 16, n.º 7, págs. 1323-1328 (2001)]. En este estudio, se emplearon 25 mg del principio activo a lo largo de 9 días consecutivos. En 4 a 6 pacientes mujeres, se logró un retardo de la ovulación de más de 48 horas.

El estudio de M. S. Bata *et al*. concuerda con los resultados de Pall, sin embargo, investiga la influencia de meloxicam sobre la ovulación [Bata *et al.*, J Clin Pharmacol (2006) 46:925-932]. Este estudio muestra que una dosis de 30 mg por paciente y por día (en 5 días sucesivos) puede lograr un retardo de la ovulación de 5 días.

15 Los inhibidores de Cox se conocen básicamente como con tolerancia relativamente buena, pero EMEA [EMEA/62838/2005; EMEA/62757/2005] indica un riesgo elevado para esta clase de sustancias para eventos cardiovasculares no deseados y, por ello, recomienda usar la dosis efectiva más baja. En este caso, el estado actual de datos de los estudios muestra una tendencia de que, con una mayor selectividad por COX-2 (ciclooxigenasa de tipo 2), aumenta el riesgo de eventos renales y cardiovasculares. El meloxicam se ha de considerar, en comparación con otros inhibidores de Cox como, por ejemplo, piroxicam, más bien de forma crítica [Clin Pharmacol Ther. 2009 Feb; 85(2):190-7; Pharmacotherapy 2006; 26(7):919-938]. Sin embargo, una mayor selectividad de COX-2 en aumento está acompañada con menores efectos secundarios gastrointestinales, habiéndose hallado hasta ahora eventos cardiovasculares no deseados sólo con una aplicación crónica [Am. J. Med. 2004; 117:100 -106].

25 Massai *et al*. investigaron en un estudio piloto el uso de meloxicam en combinación con levonorgestrel (LNG) sobre el punto de ovulación en relación con la Emergency Contraception [Human Reproduction vol. 22, n.º 2, págs. 434-439 (2007)]. En este estudio, se emplearon 2 comprimidos con 0,75 mg de LNG en cada caso (por ejemplo, conocidos con la marca registrada de Postinor-2). El meloxicam se administró en una dosis de 15 mg. En el grupo de pacientes que habían recibido la combinación de meloxicam y LNG, había una tendencia a una menor frecuencia de la ovulación en comparación con el grupo que se había tratado exclusivamente con LNG. Este efecto era cada vez mayor cuanto más tarde se ingirieron los comprimidos respecto de la ovulación.

30 Por tanto el objetivo de esta invención es poner a disposición una composición farmacéutica para la anticoncepción de emergencia que resulta con una administración única de una dosis reducida tanto de inhibidores de Cox como también de gestágeno y, al mismo tiempo, que muestra una mejor eficacia en la anticoncepción en comparación con los preparados a base de gestágenos actualmente disponibles para la anticoncepción de emergencia. Otro objetivo de la invención es poner a disposición preparados que permiten la administración única segura con efectos secundarios reducidos y en donde se usan, más allá de ello, inhibidores de COX que tienen un mínimo potencial de riesgo o ninguno en el caso de una administración única respecto de los efectos cardíacos o renales.

40 Este objetivo se soluciona por medio de la presente invención y concretamente mediante la facilitación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene piroxicam y levonorgestrel. Se halló que los inhibidores de COX potencian en efecto de los gestágenos, con lo cual se puede reducir claramente, de forma sorprendente, la dosis de gestágeno necesaria para evitar la ovulación. Por el contrario, los gestágenos pueden incrementar incluso los efectos inhibidores de la ovulación de los inhibidores de COX. Mediante estos efectos sinérgicos, es posible, a pesar de una baja dosis, en especial del gestágeno, lograr una seguridad anticonceptiva comparable o incluso mayor y, al mismo tiempo, lograr una reducción de los efectos secundarios de ambas clases de sustancias.

45 En especial los efectos secundarios asociados a los gestágenos (tales como, por ejemplo, mareos, cefaleas) pueden ser reducidos por adición del inhibidor de COX, lo cual aumenta la tolerancia y la aceptación del procedimiento .

50 Tal como se pudo demostrar, el uso de inhibidores de Cox también puede producir una reducción de la tasa de fertilización de complejos de cúmulo ovulado-ovocito (ovocitos que están rodeados por células de cúmulo, en donde a las células de cúmulo que rodean el ovocito se les atribuye funciones importantes en la fertilización, Tamba S. *et al*. PNAS 2008). Esto significa incluso que, cuando la ovulación no es suprimida por inhibidores de Cox, hay otro efecto anticonceptivo mediante una menor tasa de fertilización. De ello son responsables probablemente las influencias sobre las propiedades de la expansión del cúmulo que aparece después del pico de LH y en la que las prostaglandinas desempeñan un papel importante (ver el Ejemplo 3). Esto lleva a una seguridad anticonceptiva mejorada respecto de los productos de mercado a base de LNG que únicamente usan el mecanismo de la inhibición ovulatoria. De esta manera, se logra una eficacia mejorada en la anticoncepción a pesar de la ovulación. Acerca del efecto de las prostaglandinas sobre la fertilidad se hace remisión al artículo de Normann R. J. THE LANCET 2001 y Sirois J. *et al*. Human Reproduction Update, 2004.

5 Básicamente, también es posible dividir la dosis de principio activo (gestágeno e inhibidor de Cox) en partes iguales en 2 píldoras, sin que se produzca un menoscabo significativo de la eficacia, siempre que se asegure que la distancia entre la primera y la 2ª dosis no sobrepase las 12 horas y también que se garantice que ambas píldoras se ingieran en un período de 72 horas después del coito sin protección. Sin embargo, por los motivos mencionados en el párrafo 24 (cumplimiento en la ingestión de la segunda dosis y confort del paciente), esta forma de administración no es preferente.

Para el uso según la invención como preparado para la anticoncepción de emergencia se usa levonorgestrel como gestágeno.

10 Como límite inferior de la dosis para el gestágeno empleado para la anticoncepción de emergencia, se tiene en cuenta una dosis para la administración, que aún sigue siendo inhibidora de la ovulación. Esta dosis varía en función del gestágeno administrado. En la literatura se hallan aquí las siguientes dosis mínima orientativas para una inhibición de la ovulación (con administración de 21 días) (Tabla 1):

Tabla 1

Gestágeno	Dosis p.o./día
Acetato de clormadinona (CMA)	1,5-2 mg <sup>33</sup> , 5 mg <sup>30</sup>
acetato de ciproterona (CPA)	1 mg <sup>33</sup>
Desogestrel (DSG)	60 µg <sup>28</sup>
Dienogest (DNG)	1-2 mg <sup>29</sup>
Drospirenona (DRSP)	2 mg <sup>33</sup>
Didrogesterona	>30 mg <sup>33</sup>
Etinodiol	2 mg <sup>33</sup>
Gestodeno (GSD)	30 µg <sup>33</sup> , 40-50 µg <sup>28</sup>
Levonorgestrel (LNG)	50 µg <sup>33</sup> , 60 µg <sup>28</sup>
Linestrenol	2 mg <sup>33</sup>
Medrogestona	10 mg <sup>33</sup>
Acetato de medroxiprogesterona (MPA)	10 mg <sup>33</sup>
Acetato de nomegestrol (NOMAc)	2,5 mg <sup>32</sup>
Noretisterona	0,5 mg <sup>33</sup>
acetato de noretisterona (NETA)	0,5 mg <sup>33</sup>
Norgestimat (NGM)	180-250 µg <sup>31</sup>
Progesterona	300 mg <sup>33</sup>
Promegestona	0,5 mg <sup>33</sup>
Trimegestona	0,5 mg <sup>33</sup>

15 El límite superior de la dosis es, en el caso de una administración única para levonorgestrel, de 900 µg. Según la invención, se prefiere una dosis de 750 µg, es decir, una cantidad que equivale a la mitad de la dosis tal como se emplea en productos de mercado actuales para la anticoncepción de emergencia, que se basan por lo demás en LNG.

Para gestágenos resultan como rangos de dosis con una administración única preferente las siguientes cantidades:

20

Tabla 2

Gestágeno	Dosis p.o. (mg)	
	Mínimo	Máximo
Acetato de clormadinona (CMA)	1,5	75
Acetato de ciproterona (CPA)	1	15
Desogestrel (DSG)	0,06	0,9
Dienogest (DNG)	1	30
Drospirenona (DRSP)	2	30
Didrogestrona	30	450
Etinodiol	2	30
Gestodeno (GSD)	0,03	0,75
Levonorgestrel (LNG)	0,05	0,9
Linestrenol	2	30
Medrogestona	10	150
Acetato de medroxiprogesterona (MPA)	10	150
Acetato de nomegestrol (NOMAc)	2,5	37
Noretisterona	0,5	8
Acetato de noretisterona (NETA)	0,5	8
Norgestimat (NGM)	0,18	3,7
Progesterona	300	4500
Promegestona	0,5	8
Trimegestona	0,5	8

5 Según la invención, se prefieren en especial rangos de dosis que equivalen a la cantidad doble a séxtuple de una dosis aún inhibitoria de la ovulación. Los rangos de dosis de particular preferencia según la invención son así para el levonorgestrel 100 – 360 µg.

Se prefiere en especial una composición para la anticoncepción de emergencia que contiene, además del inhibidor de Cox, levonorgestrel en una cantidad de 150 – 300 µg.

10 Como inhibidor de Cox se usa piroxicam. De esta manera, este inhibidor de Cox muestra en combinación con un gestágeno (LNG) un mejor efecto que el que se logra, por ejemplo, para la combinación de LNG con meloxicam (véase el Ejemplo 1) y reduce, más allá de ello, la fertilización.

15 También para los inhibidores de Cox se han de emplear distintas dosis en función del inhibidor de Cox usado. Los rangos de dosis para los inhibidores de Cox usados según la invención resultan de las dosis máximas recomendadas por día para cada uno de los inhibidores de Cox con una única administración preferente. Estas dosis máximas recomendadas se refieren a tratamientos de tiempo prolongado y terapias continuas, de modo que para la indicación aquí presente de la anticoncepción de emergencia con una administración única preferente también se puede usar la triple cantidad de la dosis máxima diaria recomendada. Como límite inferior se considera un cuarto de las dosis máximas diarias recomendadas. Para los inhibidores de Cox usados según la invención, resultan las siguientes cantidades (Tabla 3):

Tabla 3

	Dosis máxima diaria recomendada * (mg)	Intervalo para la anticoncepción de emergencia (mg)
Piroxicam	20	5 - 60
Tenoxicam	40	10 - 120
Naproxeno	1250	300 - 3800
Diclofenaco	150	40 - 450
Indometacina	200	50 - 600
Celecoxib	400	100 -1200
Nimesulida	200	50 - 600
Lornoxicam	16	4 - 48
Ibuprofeno	2400**	600 - 3600
* Dosis máximas diarias según Wolters Kluwer Health (Ovid SP Verlag) Drug Information Full Text ** Dosis máxima diaria según el prospecto		

5 En una forma de realización preferente de la invención, se usa en la formulación farmacéutica una combinación de piroxicam en un rango de dosis de 5-60 mg y levonorgestrel en el rango de 60-750 µg. Se prefiere en especial una formulación que contiene 10-30 mg de piroxicam y 150 a 300 µg de LNG.

10 La formulación farmacéutica puede estar presente en estado sólido o líquido, por ejemplo, como comprimido, comprimido recubierto por película o comprimido recubierto, oblea, cápsula, píldora o preparaciones pulverulentas. Las preparaciones liofilizadas en polvo para ampollas -que permite la preparación *in situ* de composiciones líquidas- también pertenecen a esto. Las composiciones líquidas pueden ser, por ejemplo, soluciones para inyección o infusión.

La preparación de la formulación farmacéutica es corriente para un experto. La preparación de una formulación como comprimido se describe en el Ejemplo 4.

15 La eficacia de la composición según la invención se comprobó por medio de estudios inhibidores de la ovulación en ratas hembras adultas de ciclo normal. Así se calculó primero con 5 grupos de dosis más placebo (0,003 mg, 0,01 mg, 0,03 mg, 0,1 mg y 0,3 mg) la dosis límite de levonorgestrel (LNG), pero en la que no aparece aún un efecto inhibidor de la ovulación. Se mostró que una dosis de 0,01 mg/animal (subcutánea, a continuación abreviado con s.c.) de levonorgestrel justamente no tiene una acción inhibidora de la ovulación.

20 Con la dosis así calculada de LNG (0,01 mg), se realizó luego un ensayo comparativo en el que se comparó el efecto inhibidor de la ovulación con LNG, placebo, meloxicam, piroxicam, así como la combinación de LNG y meloxicam respecto de la composición según la invención de LNG más piroxicam.

Se trataron al inicio del metaestro en cada caso 5 animales en cuatro días sucesivos con en cada caso (a) placebo, (b) 0,01 mg de LNG, (c) 2 mg de piroxicam, (d) 0,01 mg de LNG y 2 mg de piroxicam, (e) 2 mg de meloxicam y (f) 0,1 mg de LNG y 3 mg de meloxicam. LNG se aplicó en este caso s. c. y el inhibidor de COX por vía oral (p.o.).

25 Mientras que en los grupos ovularon en el caso del grupo control (a) 42 ovocitos o bien 35 ovocitos en el grupo de tratamiento (b) con 0,1 mg de levonorgestrel, la tasa de ovulación con una combinación de 2 mg p.o. de piroxicam administrado más 0,1 mg de levonorgestrel (grupo de tratamiento d) era sólo de 3 ovocitos (sólo un animal de cinco mostró generalmente una ovulación). Con 2 mg de piroxicam solo (grupo de tratamiento c) ovularon, por el contrario, 9 ovocitos.

30 Con una dosis aún más baja de sólo 1 mg de piroxicam seleccionada, la tasa de ovulación con la combinación con 0,1 mg de levonorgestrel era de 16 ovocitos, mientras que 1 mg de piroxicam permitió la ovulación de 28 ovocitos.

La comparación de LNG/meloxicam con LNG/piroxicam frente a LNG muestra que el meloxicam más LNG en esta comparación directa es menos efectiva que el piroxicam más LNG. De esta manera, una combinación de 2 mg de meloxicam más 0,01 mg de levonorgestrel siguió mostrando una tasa de ovulación de 18 ovocitos en 5 animales.

35 En otro ensayo (Ejemplo 2) con ratas intactas con ciclo (n = 10 animales), se pudo mostrar sorprendentemente que el piroxicam solo tiene un efecto significativo en función de la dosis sobre una concentración sérica de progesterona

5 por la noche (19.00 horas) del proestro, es decir, en el momento del pico de LH. Esto se puede considerar un indicador de la eficacia del pico de LH para el cambio de un ovario que produce preferentemente estrógeno (antes del pico de LH) a un ovario que produce preferentemente progesterona (condicionado por el pico de LH). Este hallazgo sorprendente muestra que el piroxicam solo tiene un efecto sobre la situación hormonal que puede producir un efecto anticonceptivo o un incremento del efecto anticonceptivo por medio de un gestágeno. Por el contrario, en la literatura se describe que otros inhibidores de Cox no tienen una influencia sobre el nivel hormonal [Pall *et al.*; Human Reproduction vol 16, n.º 7, págs. 1323-1328 (2001); Bata *et al.*, J Clin Pharmacol (2006) 46:925-932]. También en este ensayo se mostró que la combinación de levonorgestrel en bajas dosis (0,01 mg s.c.) con piroxicam (0,5; 1 y 2 mg p.o.) inhibe claramente mejor la ovulación que cada sustancia por sí sola: en el grupo de vehículo, ovularon 100 ovocitos, con LNG solo 68, con 0,5 mg de piroxicam 85, con 1 mg de piroxicam 56 y con 2 mg de piroxicam 30. Las tasas de ovulación en la combinación con 0,01 mg de levonorgestrel y 0,5 mg de piroxicam (31 ovocitos), con 1 mg de piroxicam (19 ovocitos y con 2 mg de piroxicam (0 ovocitos) eran aquí claramente inferiores, o bien condujeron en la máxima dosis incluso a una completa anovulación (en cada caso 10 animales por grupo).

15 La invención se explica por medio de los siguientes ejemplos.

**Ejemplo 1 (ensayo de inhibición de la ovulación en la rata):**

Para la detección de sustancias inhibitoras de la ovulación, la rata es un modelo animal particularmente apropiado, ya que ovula espontáneamente y el ciclo se puede observar fácilmente por medio de frotis vaginales.

20 En el siguiente ensayo, se usaron ratas hembras con un peso de 200-220 g. Los animales se mantuvieron en jaulas de Makrolon en ambientes con iluminación controlada (12 horas de oscuridad: 12 horas de luz), se alimentaron con una dieta estándar y se les dio agua *ad libitum*.

El levonorgestrel se disolvió en benzoato de bencilo/aceite de ricino (1+4 v/v) y se administró s.c. la dosis diaria en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal.

25 Los inhibidores de COX se suspendieron en un líquido portador (85 mg de MyrjR53 (octadecanoato de 2-hidroxiethyl); n.º CAS 9004-99-3) en 100 ml de solución al 0,9 % p/v de NaCl) y se administró por vía oral la dosis diaria correspondiente al grupo de tratamiento en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal.

30 Se observaron dos ciclos por medio de frotis vaginales antes del inicio del ensayo. Sólo se usaron para el ensayo animales con un ciclo regular de 4 días. La asignación en los grupos de tratamiento se realizó aleatoriamente. Comenzando en el metaestro, se administra la sustancia de ensayo durante 4 días (día 1-4) y también se controla el ciclo. El día 3 del tratamiento (proestro) se realiza a las 9.00 horas y a partir de las 18.30 horas una extracción de sangre retrobulbar para la determinación de la hormona luteinizante (LH). El día 4 (después de la administración) se ovariectomizan los animales que tienen un estro o metaestro en el frotis vaginal, lateralmente bajo narcosis. De las trompas se obtienen preparados aplastados y se someten a estudio en el microscopio para determinar la presencia de ovocitos. El día 5 se sacrifican todos los animales (intactos y parcialmente ovariectomizados), las trompas de los animales éstricos y metaéstricos se preparan y se someten a estudio de igual manera.

35 Los ensayos realizados muestran que una dosis baja de levonorgestrel, que incluso no actúa inhibiendo la ovulación, en combinación con inhibidores de Cox produce una supresión de la ovulación potenciada, en donde en el caso del piroxicam se puede lograr una supresión de la ovulación prácticamente completa. Por el contrario, los inhibidores de Cox producen solos únicamente una supresión parcial de la ovulación.

40 Los resultados del estudio, es decir, la acción combinada de levonorgestrel más inhibidores de Cox sobre la ovulación, se resumen en la tabla 4:

Tabla 4

Grupo de tratamiento	Índices de ovulación absolutos	Índice de ovulación valor medio
Vehículo	42	8,4 ± 0,5
LNG 0,01 mg s.c.	35	7,0 ± 2,0
Meloxicam 2 mg p.o.	28	5,6 ± 2,5
Piroxicam 2 mg p.o.	9	1,8 ± 0,4
LNG (0,01 mg) + Pirox (2 mg)	3	0,6 ± 1,3 (sólo 1 animal ovuló 3 ovocitos)
LNG (0,01 mg) + Melox (2 mg)	18	3,6 ± 3,3

**Ejemplo 2**

La estructura del ensayo corresponde a la descrita en el Ejemplo 1.

Los resultados respecto de las concentraciones de progesterona en el proestro a las 19.00 horas se resumen en la tabla 5:

5

Tabla 5

Grupo de tratamiento	Progesterona en el pro-estro a las 19.00 valor medio $\pm$ DS (n=10)
Vehículo	254 $\pm$ 88
Piroxicam 0,5 mg p.o.	237 $\pm$ 49
Piroxicam 1 mg p.o.	183 $\pm$ 67
Piroxicam 2 mg p.o.	122 $\pm$ 94

**Ejemplo 3**

Las sustancias pueden influir sobre la fertilidad debido a que éstas reducen la capacidad de fertilización de ovocitos o complejos de ovocitos y cúmulos. A fin de ensayar estos efectos, se pueden administrar sustancias *in vivo* y, después de realizada la ovulación de complejos de ovocitos y cúmulos, someterlos a una fertilización *in vitro*. La tasa de fertilización *in vitro*, en donde no se añade más sustancia de ensayo, permite sacar conclusiones de los efectos *in vivo* de las sustancias de ensayo.

10

Se mantuvieron ratones hembras inmaduros (cepa: B6D2F1, Charles River, Suelzfeld, edad: 19-25 días) en jaulas de Makrolon en ambientes de iluminación controlada (12 horas de oscuridad: 12 horas de luz), se alimentaron con una dieta estándar y se les dio agua *ad libitum*.

15

Los ratones se cebaron con PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropin) (10 UI/animal i.p.). Después de 48 horas, se generó en los animales mediante una administración de 10 UI/animal i.p. un estímulo desencadenante de la ovulación. Los inhibidores de COX se suspendieron en un líquido soporte (85 mg de MyrjR53 (octadecanoato de 2 hidroxietilo; n.º CAS 9004-99-3) en 100 ml de solución al 0,9 % p/v de NaCl) y se administró la dosis diaria correspondiente al grupo de tratamiento (n = 5 animales por grupo) en un volumen de 0,2 ml p. o. 8 horas antes y junto con hCG. Catorce horas después de la administración de hCG, se sacrificaron los animales.

20

Se obtuvieron ovocitos ovulados y complejos de ovocitos y cúmulos de la bursa ovárica y/o del oviducto y se sometieron a una fertilización *in vitro*, en donde se usaron para una fertilización una cantidad de espermatozoides/0,5 ml durante 1 hora. Veinticuatro horas después de la incubación con el espermatozoides, se comprueba la cantidad de los ovocitos fertilizados y se determina la tasa de fertilización porcentual.

25

Los resultados muestran que el piroxicam tiene una influencia sobre la capacidad de fertilización de complejos de ovocitos y cúmulos ovulados.

Los resultados del ensayo de la influencia del piroxicam sobre la tasa de fertilización de complejos de ovocitos y cúmulos ovulados se resumen en la tabla 6:

30

Tabla 6

Grupo de tratamiento	Tasa de fertilización (% $\pm$ DS)
Vehículo	55 $\pm$ 16
Piroxicam (2x0,5 mg/animal p.o.)	12 $\pm$ 7
Piroxicam (2x0,3 mg/animal p.o.)	14 $\pm$ 18
Piroxicam (2x0,15 mg/animal p.o.)	19 $\pm$ 8

**Ejemplo 4 (Procedimiento para la preparación de un comprimido para la anticoncepción de emergencia)**

Se prepararon comprimidos con una masa total de 200 mg por comprimido y la composición indicada en la tabla 7

Tabla 7

Levonorgestrel, micronizado	0,25 mg
Piroxicam, micronizado	20,00 mg
Lactosa monohidratada	107,75 mg
Almidón de maíz	36,00 mg
Almidón modificado	24,00 mg
Polivinilpirrolidona 25,000	10,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg

5 llenando un granulador de lecho fluidizado con 31,68 kg de almidón de maíz, 21,12 kg de almidón modificado, 0,22 kg de levonorgestrel micronizado, 17,6 kg de piroxicam micronizado y 94,82 kg de lactosa monohidratada y activando el lecho fluidizado. Se roció una solución acuosa de 8,8 kg de polivinilpirrolidona 25,000 en 50 kg de agua purificada de manera continua en un lecho fluidizado, con secado simultáneo de la mezcla por calentamiento de la corriente de aire del lecho fluidizado. Al final del proceso, se incorporaron 1,76 kg de estearato de magnesio en el granulador de lecho fluidizado y se mezclaron con los gránulos generados con lecho fluidizado en marcha. El granulado así formado se comprimió en una prensa rotativa para comprimidos en forma de comprimidos de 8 mm de diámetro.

#### Bibliografía

1. Swahn ML. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. Acta Obstet Gynecol Scand 1996;75:738-44.
- 15 2. Ling WY,. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. Fertil Steril 1979;32:297-302.
3. Rowlands S,. A possible mechanism of action of danazol and an ethinylestradiol/norgestrel combination used as postcoital contraceptive agents. Contraception 1986;33:539-45.
4. Croxatto HB,. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function. Contraception 2002;65:121-8.
- 20 5. Kubba AA,. The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contraception: a dl-norgestrel/ethinylestradiol combination or danazol. Fertil Steril 1986;45:512-6.
6. Ling WY. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. II. Effect of postovulatory administration on ovarian function and endometrium. Fertil Steril 1983;39:292-7.
7. Yuzpe AA,. Post coital contraception-a pilot study. J Reprod Med 1974; 13:53-8.
- 25 8. Taskin O. High doses of oral contraceptives do not alter endometrial  $\alpha 1$  and  $\alpha v\beta 3$  integrins in the late implantation window. Fertil Steril 1994;61:850-5.
9. Raymond EG. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. Hum Reprod 2000;15:2351-5.
- 30 10. Ling WY. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. III. Effect of preovulatory administration following the luteinizing hormone surge on ovarian steroidogenesis. Fertil Steril 1983;40:631-6.
11. Croxatto HB. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. Contraception 2001;63:111-21.
12. Croxatto HB. Mechanisms of action of emergency contraception. Steroids 2003;68:1095-8. 5
- 35 13. Glasier A. Emergency postcoital contraception. N Engl J Med 1997; 337:1058-64.
14. Trussell J, Raymond EG. Statistical evidence concerning the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception. Obstet Gynecol 1999;93:872-6.
15. Hapangama D. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle.

Contraception 2001;63:123-9.

16. Durand M. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001;64:227-34.
- 5 17. Marions L. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002;100:65-71.
18. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004;69:373-7.
19. Croxatto HB. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004;70:442-50.
- 10 20. Okewole IA. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2007;75:372-7.
21. Durand M. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodeilin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception* 2005;71:451-7.
- 15 22. Nascimento JA. In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodeilin-A in human endometrium after levonorgestrel emergency contraceptive pill administration. *Hum Reprod* 2007;22:2190-5.
23. Kesserü E. The hormonal and peripheral effects of dnorgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974;10:411-24.
- 20 24. Trussell J. Plan B and the politics of doubt. *J Am Med Assoc* 2006;296:1775-8.
25. Müller AL. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003;67:415-19.
26. Ortiz ME. Postcoital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Hum Reprod* 2004;19:1352-6.
- 25 27. Hatcher RA, Trussell J. *Emergency Contraception: The Nation's Best Kept Secret*. Decatur GA: Bridging the Gap Communications, 1995.
28. Teichmann gibt in "Empfängnishaftung: eine vergleichende Übersicht aller Methoden, Risiken und Indikationen", erschienen im Georg Thieme Verlag (1996)
- 30 29. Moore, C, Carol, W, Graser, T, *et al.* en *Clin Drug Invest* 18, 271-8 (1999) Influence of dienogest on ovulation in young fertile women
30. R. Druckmann; *contraception* 79 (2009) 272 - 281: Profile of progesterone derivative chlormadinone acetate - Pharmacodynamic properties and therapeutic applications
31. *Fertility control* Stephen L. Corson, Richard J. Derman, Louise B. Tyrer Edition: 2, publicación ilustrada por Taylor & Francis, 1994 ISBN 096979780X, 9780969797807 514 páginas
- 35 32. Bazin B, Thevenot R, Bursaux C and Paris J (1987) Effect of nomegestrol acetate, a new 19 nor-progesterone derivative, on pituitary-ovarian function in women. *Br J Obstet Gynaecol* 94,1199-1204
33. Schindler A.E. *et al* (2003) Classification and pharmacology of progestins *Maturitas* 46 S1, 7-16.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica como dosis de administración única, **caracterizada porque** contiene
  - (a) de 50-900 µg de levonorgestrel y
  - (b) de 5-60 mg de piroxicam como principios activos
- 5 y los excipientes conocidos usados en la práctica farmacéutica.
2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene levonorgestrel en una dosis de 150-300 µg.
3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene piroxicam en una dosis de 10-30 mg.