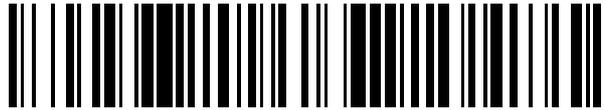


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 768**

51 Int. Cl.:

A61K 31/575 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2013 PCT/FR2013/050424**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO13128134**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2013 E 13711080 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2819677**

54 Título: **Combinación de moduladores selectivos del receptor de la progesterona y de antiinflamatorios no esteroideos**

30 Prioridad:

28.02.2012 FR 1251771

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.04.2018

73 Titular/es:

**LABORATOIRE HRA PHARMA (100.0%)
15, rue Béranger
75003 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**RESCHE-RIGON, MICHÈLE;
LEVY, DELPHINE y
GAINER, ERIN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 665 768 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

Combinación de moduladores selectivos del receptor de la progesterona y de antiinflamatorios no esteroideos

La presente invención concierne a un método de anticoncepción.

Antecedentes tecnológicos

5 El acetato de ulipristal es un modulador selectivo del receptor de la progesterona que inhibe o retarda la ovulación. (Stratton et al., Human Reproduction, 2000, 15 (5): 1092-1099) El acetato de ulipristal es el principio activo de la píldora EllaOne® comercializada para la anticoncepción de urgencia (Furedi et al., Reproductive Health Matters 2009, 17 (34), páginas 187-188; Glasier et al., The Lancet, 2010, 375 (9714), páginas 555-562).

10 La anticoncepción de urgencia permite evitar la aparición de un embarazo no deseado después de una relación sexual no o mal protegida, es decir, en ausencia de otro método anticonceptivo o en el caso de un mal empleo o de un fracaso del método anticonceptivo utilizado. Algunos estudios clínicos han demostrado que el acetato de ulipristal, administrado en una dosis única de 30 mg, es inocuo y eficaz para evitar un embarazo no deseado después de una relación sexual no o mal protegida (anticoncepción de urgencia) cuando es administrado en las 72 o 120 horas después de la relación sexual (Creinin et al., Obstetrics and Gynecology, 2006, 108 (5): 1089-1097; Glasier et al, Lancet. 2010, 375 (9714): 555-62; Fina et al, Obstet Gynecol. 2010, 115: 257-63). El acetato de ulipristal se ha desarrollado igualmente para una anticoncepción a demanda (solicitud internacional de patente WO 2010/119029). La anticoncepción denominada « a demanda » permite evitar la aparición de un embarazo no deseado mediante la administración de acetato de ulipristal únicamente cuando éste es necesario, es decir, cuando se espera una relación sexual o cuando ésta acaba de producirse, pudiéndose repetir la administración del acetato de ulipristal en el transcurso del ciclo menstrual.

25 También se han propuesto algunos compuestos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) como anticonceptivos. En efecto, hay estudios que han demostrado que los antiinflamatorios no esteroideos juegan un papel en la reducción o en la prevención de la ovulación en diferentes especies animales (rata, conejo, cordero, mono) (Zanagnolo et al., Fertility and Sterility, 1996, 65: 1036-1043; Murdoch, Prostaglandins, 1996, 52: 497-506). Además, se ha demostrado que los antiinflamatorios no esteroideos podrían bloquear la ovulación en la mujer (Killick y Elstein, Fertility and Sterility, 1987, 47: 773-777). Más específicamente, otros estudios han demostrado que los inhibidores específicos de las ciclooxigenasas de tipo 2 retardan la rotura folicular y por lo tanto la ovulación en la mujer (Pali et al., Human Reproduction, 2001, 16: 1323-1328; Bata et al., Journal of Clinical Pharmacology, 2006, 46 (8): 925-932; Jesam et al., Human Reproduction, 2010, 25 (2): 368-373). Algunos estudios con roedores y bovinos han demostrado que la producción de prostaglandinas en el momento de la ovulación, bajo el impulso de las COX-2 expresadas en las células de la granulosa, conduce a un aumento en la permeabilidad vascular y a la expresión y la activación de las enzimas proteolíticas necesarias para la expulsión del ovocito (Richards JS, 1994, Endocr Rev, 15: 725-751; Richards JS, et al. 1995, Recent Prog Horm Res, 50: 223-254).

35 En el documento WO 2010/149273 se describen composiciones farmacéuticas para la anticoncepción de urgencia que comprenden inhibidores de la ciclooxigenasa y levonorgestrel.

Resumen de la invención

Los inventores proponen ahora combinar al menos un SPRM elegido entre el acetato de ulipristal o uno de sus metabolitos, con al menos un antiinflamatorio no esteroideo. Esta combinación ofrece una mejor eficacia de inhibición de la ovulación.

40 Un objeto de la invención es por lo tanto una composición farmacéutica que comprende al menos un SPRM elegido entre el acetato de ulipristal o uno de sus metabolitos, tales como los que se definen en la reivindicación 1, y al menos un compuesto antiinflamatorio no esteroideo elegido entre un inhibidor de la ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2).

45 Otro objeto de la invención es un método de anticoncepción en la mujer, que comprende la administración de una combinación de al menos un SPRM elegido entre el acetato de ulipristal o uno de sus metabolitos, tales como los que se definen en la reivindicación 1, con al menos un compuesto antiinflamatorio no esteroideo inhibidor de la ciclooxigenasa de tipo 2, preferiblemente un oxicam, más preferiblemente el piroxicam.

50 Según un premier modo de realización, el SPRM elegido entre el acetato de ulipristal o uno de sus metabolitos tales como los que se definen en la reivindicación 1, y el compuesto antiinflamatorio no esteroideo, están destinados a una administración por separado, simultánea o secuencial.

Según otro modo de realización, el SPRM elegido entre el acetato de ulipristal o uno de sus metabolitos tales como los que se definen en la reivindicación 1, y el compuesto antiinflamatorio no esteroideo, están combinados en el seno de la misma composición farmacéutica.

Figuras

- La Figura 1 muestra el efecto de la administración de piroxicam en ratones que han experimentado un tratamiento de hiperestimulación ovárica (superovulación). Los ratones se tratan bien con un vehículo de control (V), bien con piroxicam administrado a 3 mg/kg (Prx 3 mg), a 10 mg/kg (Prx 10 mg) o a 30 mg/kg (Prx 30 mg), 8 horas después de la inyección de la hormona gonadotropina coriónica (hCG). Los ovocitos liberados se cuentan 18 horas después de la inyección de hCG. El diagrama representa, para cada grupo, el número de ovocitos liberados expresado en porcentajes con respecto al grupo de control (V). Los porcentajes están representados como los porcentajes medios \pm SEM (desviación típica sobre la mediana). La indicación * indica que la diferencia observada con respecto al grupo de control es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).
- La Figura 2 muestra el efecto de la administración de acetato de ulipristal, solo o en combinación con piroxicam, en ratones que han experimentado un tratamiento de hiperestimulación ovárica. El protocolo experimental es idéntico al presentado más arriba. Los grupos experimentales son los siguientes: V: grupo de control que ha recibido el vehículo de control; UPA: grupo que ha recibido 40 mg/kg de acetato de ulipristal; UPA + Prx 3 mg: grupo que ha recibido 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 3 mg/kg de piroxicam; UPA + Prx 30 mg: grupo que ha recibido 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 30 mg/kg de piroxicam. El diagrama representa, para cada grupo, el número medio de ovocitos liberados expresado en porcentajes (\pm SEM) con respecto al grupo de control (V). La indicación * indica que la diferencia observada con respecto al grupo de control es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).
- La Figura 3 muestra los cortes histológicos ováricos después de una tinción con hematoxilina y eosina, procedentes de un ratón perteneciente al grupo de control (V), de un ratón que ha recibido 40 mg/kg de UPA (UPA), de un ratón que ha recibido 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 3 mg/kg de piroxicam (UPA + Piroxicam 3 mg/kg) y de un ratón que ha recibido 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 30 mg/kg de piroxicam (UPA + Piroxicam 30 mg/kg). CL: cuerpo lúteo (*corpus luteum*), UL: folículo no roto.
- La Figura 4 muestra el efecto de la administración de meloxicam en ratones que han experimentado un tratamiento de hiperestimulación ovárica. Los grupos experimentales son los siguientes: V: grupo de control; Mlx 3 mg: grupo que ha recibido 3 mg/kg de meloxicam; Mlx 10 mg: grupo que ha recibido 10 mg/kg de meloxicam; Mlx 30 mg: grupo que ha recibido 30 mg/kg de meloxicam. El diagrama representa, para cada grupo, el número medio de ovocitos liberados expresado en porcentajes (\pm SEM) con respecto al grupo de control (V). La indicación * indica que la diferencia observada con respecto al grupo de control es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).
- La Figura 5 muestra el efecto de la administración de acetato de ulipristal, solo o en combinación con meloxicam, en ratones que han experimentado un tratamiento de hiperestimulación ovárica. Los grupos experimentales son los siguientes: V: grupo de control; UPA: grupo que ha recibido 40 mg/kg de acetato de ulipristal; UPA + Mlx 3 mg: grupo que ha recibido 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 3 mg/kg de meloxicam; UPA + Mlx 30 mg: grupo que ha recibido 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 30 mg/kg de meloxicam. El diagrama representa, para cada grupo, el número medio de ovocitos liberados expresado en porcentajes (\pm SEM) con respecto al grupo de control (V). La indicación * indica que la diferencia observada con respecto al grupo de control es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).
- La Figura 6 muestra el efecto de la administración de ibuprofeno en ratones que han experimentado un tratamiento de hiperestimulación ovárica. Los grupos experimentales son los siguientes: V: grupo de control; Ibu 15 mg: grupo que ha recibido 15 mg/kg de ibuprofeno; Ibu 45 mg: grupo que ha recibido 45 mg/kg de ibuprofeno; Ibu 150 mg: grupo que ha recibido 150 mg/kg de ibuprofeno. El diagrama representa, para cada grupo, el número medio de ovocitos liberados expresado en porcentajes (\pm SEM) con respecto al grupo de control (V). El estudio estadístico ha demostrado que los resultados obtenidos para los grupos tratados con ibuprofeno no son significativamente diferentes de los resultados del grupo de control.
- La Figura 7 muestra el efecto de la administración de acetato de ulipristal, solo o en combinación con el ibuprofeno, en ratones que han experimentado un tratamiento de hiperestimulación ovárica. Los grupos experimentales son los siguientes: V: grupo de control; UPA: grupo que ha recibido 40 mg/kg de acetato de ulipristal; UPA + Ibu 15 mg: grupo que ha recibido 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 15 mg/kg de ibuprofeno; UPA + Ibu 150 mg: grupo que ha recibido 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 150 mg/kg de ibuprofeno. El diagrama representa, para cada grupo, el número medio de ovocitos liberados expresado en porcentajes (\pm SEM) con respecto al grupo de control (V). La indicación * indica que la diferencia observada con respecto al grupo de control es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).
- La Figura 8 muestra el efecto de la administración conjunta de UPA y de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con respecto a la administración sola de UPA en ratones que han experimentado un tratamiento de hiperestimulación ovárica. UPA: grupo que ha recibido 40 mg/kg de acetato de ulipristal; UPA + Ibu 150 mg: grupo que ha recibido 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 150 mg/kg de ibuprofeno; UPA + Mlx 30 mg: grupo que ha recibido 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 30 mg/kg de meloxicam; y UPA + Prx 30 mg: grupo que ha recibido 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 30 mg/kg de piroxicam. El diagrama representa, para cada grupo, el número medio de ovocitos liberados expresado en porcentajes (\pm SEM) con respecto al grupo que ha recibido 40 mg/kg de UPA. El análisis estadístico ha demostrado que las combinaciones de UPA-AINE son significativamente más eficaces para inhibir la rotura folicular que la administración sola de UPA ($p < 0,05$).

Descripción detallada de la invención

La eficacia del acetato de ulipristal en la anticoncepción de urgencia se basa en su capacidad para inhibir o retardar la rotura folicular. Brache et al. (Hum Reprod, 2011, 9: 2256- 2263) han demostrado que una única administración de EllaOne® (acetato de ulipristal 30 mg) realizada después de que la producción de la LH (hormona luteinizante) haya comenzado a aumentar, pero antes del pico de LH, conducía a una inhibición de la rotura folicular durante los 5 días siguientes a la administración en el 78,6 % de los casos. Esta eficacia cae hasta un 8,3 % si la administración del acetato de ulipristal se producía después del pico de LH. Como se ha demostrado con detalle en los ejemplos, la administración combinada de un agente antiinflamatorio no esteroideo, en particular de un inhibidor de las ciclooxigenasas, y de acetato de ulipristal (UPA), permite aumentar, e incluso potenciar, la capacidad del UPA de inhibir la rotura folicular.

Sobre esta base, los inventores proponen combinar un SPRM con un antiinflamatorio no esteroideo, y proporcionar así un nuevo método de anticoncepción, ya sea una anticoncepción de urgencia o una anticoncepción regular, que presenta una mejor eficacia en la inhibición de la ovulación.

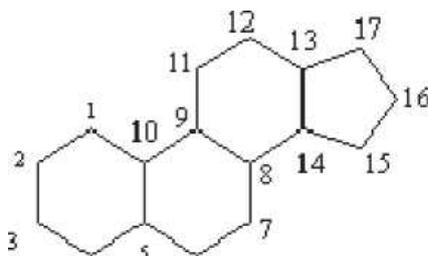
Moduladores del receptor de la progesterona

La solicitud describe moduladores del receptor de la progesterona, preferiblemente un modulador selectivo del receptor de la progesterona (SPRM). Se entiende por « modulador selectivo del receptor de la progesterona » un ligando del receptor de la progesterona que ejerce una actividad agonista, una actividad antagonista o una actividad mixta agonista/antagonista de una forma específica del tejido, preferiblemente una actividad agonista o agonista/antagonista mixta. Teniendo en cuenta sus conocimientos generales, el experto en la materia podrá determinar mediante experimentos rutinarios si un compuesto es un SPRM, en particular mediante referencia a los artículos de Smith y O'Malley, Endocrine Review, 25 (1): 45-71, y de Chabbert-Buffet et al., Human Reproduction Update, 2005, 11, 293- 307.

Un compuesto SPRM puede ser un compuesto no esteroideo o un derivado esteroideo. Algunos ejemplos de moduladores no esteroideos selectivos del receptor de la progesterona se proporcionan en las siguientes publicaciones: Dong et al., Steroids, 2004, 69: 201-207, Zhi et al., J Med Chem, 2003, 46: 4104-4112 y Zhi et al., Curr. Top Med Chem, 2008, 8: 766- 780.

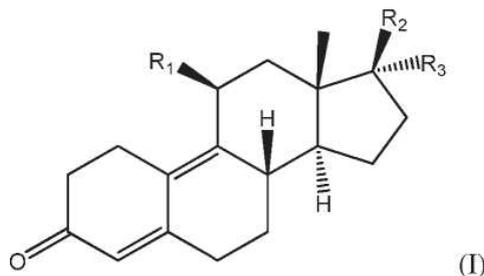
Algunos ejemplos de compuestos SPRM esteroideos pueden elegirse entre los derivados esteroideos sustituidos en la posición 11 β por un grupo arilo. Los grupos arilo adaptados comprenden, pero no se limitan a, 4-(dimetilamino)fenilo, 4-acetilfenilo y benzaldoxima.

Como recordatorio, los átomos del carbono del núcleo esteroideo se numeran de la siguiente forma:



Algunos ejemplos de SPRM esteroideos se proporcionan en las siguientes publicaciones: Rao et al., Steroids, 1998, 63: 523-530 y Chabbert-Buffet et al., Human Reproduction Update, 2005, 11, 293-307. En particular, Chabbert-Buffet et al. citan la mifepristona, la onapristona, el asoprisnilo, el acetato de ulipristal, el Org 33628 y el Org 31710 como SPRM.

Un SPRM esteroideo puede ser un compuesto de la siguiente fórmula (I):



en la que:

- R₁ representa un grupo arilo eventualmente sustituido por uno o varios grupos independientemente en la posición orto, para o meta, preferiblemente elegidos entre el grupo constituido por H, OH, -CH=N-OH, -C(=O)-R₄, un grupo alcoxi C1-C5, un grupo alquilamino C1-C5 o un grupo dialquilamino C1-C5,

- R₂ representa -OH, un grupo alcoxi C1-C5 o -C(=O)-R₄, y

5 - R₃ representa -OH, un grupo alcoxi C1-C5, un alquinilo C2-C5, un alquenilo C2-C5 o -O-C(=O)-R₄,

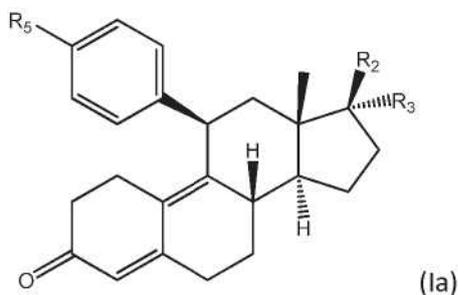
eligiéndose R₄ entre un grupo alquilo C1-C3 y un grupo alcoxi C1-C5,

y sus metabolitos y sales farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, R₃ representa -OH, un grupo alcoxi C1-C5, un alquinilo C2-C5 u -O-C(=O)-R₄. Un alquilo C1-C3 engloba los grupos metilo, etilo, propilo e isopropilo.

10 Un grupo alcoxi C1-C5 engloba los grupos de fórmula -(CH₂)_nO(CH₂)_(4-n)CH₃, siendo n un número entero entre 0 y 4.

Un SPRM puede ser un compuesto de la siguiente fórmula (Ia), así como sus metabolitos y sales farmacéuticamente aceptables:



En la que:

15 - R₅ representa:

- -NR₆R₇ en la que R₆ y R₇ representan, independientemente entre sí, -H o un alquilo C1-C3, eligiéndose R₆ y R₇ preferiblemente entre H y -CH₃;

- CH=N-OR₈ en la que R₈ representa -H o -C(=O)-X-R₉ siendo R₉ un alquilo C₁-C₃ y X representando O, NH o S; o

20 - -C(=O)R₁₀ en la que R₁₀ representa un alquilo C₁-C₃

- siendo R₂ y R₃ tal como se han definido previamente.

Preferentemente, R₃ representa -OH, un grupo alcoxi C1-C5, un alquinilo C2-C5 o -O-C(=O)-R₄ eligiéndose R₄ entre un grupo alquilo C1-C3 y un grupo alcoxi C1-C5

25 Dichos compuestos comprenden, pero no se limitan a, mifepristona, acetato de ulipristal, asoprisnilo y telapristona. En particular, la mifepristona se corresponde con el compuesto de fórmula (Ia) en la que R₅ es -N(CH₃)₂, R₂ es OH y R₃ es -C≡C-CH₃.

Están comprendidos los compuestos SPRM de fórmula (Ia) en la que:

- R₂ representa -OH, -OCH₃, -C(=O)CH₃ o -(C=O)-CH₂-O-CH₃

- R₃ representa -CH₂-O-CH₃ o -O-C(=O)-CH₃

30 - R₅ representa -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ o -CH=N-OR₈ en la que R₈ representa H, -(C=O)-S-C₂H₅ o -C(=O)-NH-C₂H₅.

Igualmente están comprendidos los compuestos de fórmula (Ia) en la que R₅ es -CH=NOR₈. Dichos compuestos engloban:

- asoprisnilo (R₈ es H, R₂ es OMe y R₃ es -CH₂OMe),

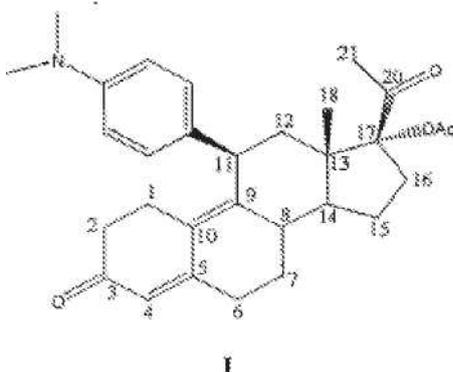
35 - J912 (R₈ es H, R₂ es H y R₃ es -CH₂OMe),

- J956 (denominado también ecamato de asoprisnilo) (R₈ es -C(=O)-NH-C₂H₅, R₂ es -OMe y R₃ es -CH₂OMe), y

- J1042 (R_8 es $-C(=O)S-C_2H_5$, R_2 es $-OCH_3$ y R_3 es $-CH_2OMe$).

Finalmente están comprendidos los compuestos de fórmula (Ia) en la que R_5 es $-N(Me)_2$. Dichos compuestos engloban el acetato de ulipristal (R_2 es $-C(=O)-CH_3$ y R_3 es $-O-C(=O)CH_3$) y la telapristona (Proellex® denominado también CDB-4124) (R_2 es $-C(=O)-CH_2-O-CH_3$ y R_3 es $-O-C(=O)-CH_3$).

- 5 Según la invención, el compuesto SPRM es el acetato de ulipristal (denominado también CDB-2914) o uno de sus metabolitos tales como los definidos a continuación. El acetato de ulipristal es el 17α -acetoxi- 11β -[4-N,N-dimetilamino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (nomenclatura de la IUPAC), representado por la fórmula I:

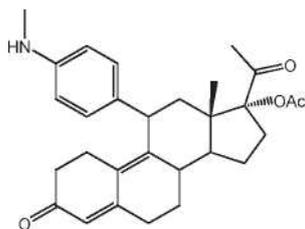


- 10 Este compuesto y los procedimientos de obtención de este compuesto se describen en las patentes americanas US 4,954,490; US 5,073,548 y US 5,929,262 y en las solicitudes internacionales WO 2004/065405 y WO 2004/078709 particularmente.

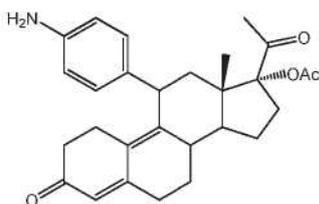
Igualmente se puede utilizar uno de los metabolitos del acetato de ulipristal, tales como los descritos en Attardi et al., Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2004, 88: 277-288. Los metabolitos del acetato de ulipristal engloban, entre otros:

- 15 - el compuesto CDB-3877 (el compuesto de fórmula (Ia) en la que R_5 es $-NHCH_3$, R_2 es $-C(=O)-CH_3$ y R_3 es $-O-C(=O)-CH_3$) y
 - el compuesto CDB-3963 (el compuesto de fórmula (Ia) en la que R_5 es $-NH_2$, R_2 es $-C(=O)-CH_3$ y R_3 es $-O-C(=O)-CH_3$).

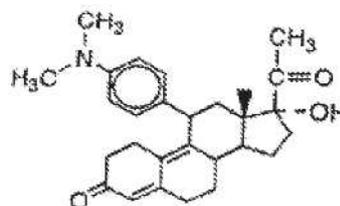
Los metabolitos de acetato de ulipristal descritos por Attardi et al. son los siguientes:



Derivado monodesmetilado
(CDB-3877)

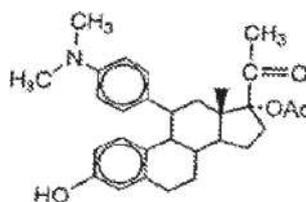


Derivado didesmetilado
(CDB-3963)



Derivado 17α -hidroxi

20



Derivado con un ciclo aromático

25

El metabolito del acetato de ulipristal es preferiblemente el compuesto CDB-3877 o el compuesto CDB-3963, de

forma aún más preferida, el compuesto CDB-3877.

Los antiinflamatorios no esteroideos

5 El término « AINE » o en inglés « NSAID » se refiere a cualquier compuesto antiinflamatorio no esteroideo. Estos compuestos se agrupan según su capacidad para inhibir una ciclooxigenasa. Las ciclooxigenasas 1 y 2 son las dos isoformas principales, y la mayoría de los AINE son inhibidores mixtos de las dos isoformas. Generalmente se distinguen cinco categorías de inhibidores mixtos: (1) los derivados del ácido propiónico, como ibuprofeno, naproxeno, naprosin, diclofenaco y ketoprofeno; (2) los derivados del ácido acético como tolmetina y slindaco; (3) los derivados del ácido fenámico como ácido mefenámico y ácido meclofenámico; (4) los derivados del ácido bifenilcarboxílico como el diflunisal y el flufenisal; y (5) los oxicams, como meloxicam, piroxicam, sudoxicam e isoxicam.

10 Algunos ejemplos de compuestos inhibidores selectivos de la COX-2 incluyen celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulida (CGP-28238), meloxicam, ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA), rofecoxib, MK-966, nabumetona, nimesulida, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614.

15 En algunos modos de realización de la invención, el compuesto antiinflamatorio no esteroideo se elige entre los oxicams, los derivados del ácido propiónico, preferiblemente los derivados del ácido 2-arilpropiónico, y sus combinaciones.

Así, el compuesto antiinflamatorio no esteroideo puede elegirse entre los oxicams. Los oxicams comprenden particularmente el piroxicam, el tenoxicam, el droxicam, el lornoxicam, el meloxicam, el sudoxicam y las combinaciones de los mismos.

20 El compuesto antiinflamatorio no esteroideo puede elegirse igualmente entre los derivados del ácido propiónico que comprenden, entre otros, el ibuprofeno, el naproxeno, el naprosin, el diclofenaco y el ketoprofeno.

Preferentemente, el agente antiinflamatorio no esteroideo se elige entre el meloxicam, el piroxicam y sus combinaciones. Alternativamente, en la invención, el compuesto antiinflamatorio no esteroideo es un inhibidor de la ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2) elegido entre el grupo que consiste en indometacina, naproxeno, ibuprofeno, paracetamol, meloxicam, piroxicam, etodolaco y celecoxib. Igualmente se incluyen los derivados de estos compuestos, tales como, por ejemplo, el naproxinod, que está formado por naproxeno y una molécula de óxido nítrico.

En el sentido de la invención, un inhibidor de la ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2) es un inhibidor selectivo o no selectivo de la COX-2.

30 Preferentemente, se utiliza un inhibidor no selectivo de las COX, es decir, un compuesto que inhibe a la vez la COX-1 y la COX-2 de una forma no selectiva.

Así, se prefiere utilizar el piroxicam o el ibuprofeno como inhibidor de la COX.

También se pueden utilizar inhibidores selectivos de la COX-2, tales como particularmente el meloxicam.

Composiciones farmacéuticas

35 El SPRM elegido entre el acetato de ulipristal o uno de sus metabolitos, y el AINE, pueden estar combinados en el seno de una misma composición farmacéutica, o ser utilizados en forma de composiciones farmacéuticas individuales, administrables de forma simultánea o secuencial. En particular, pueden ser administradas por separado, a saber, bien de forma concomitante, bien de una forma, por ejemplo, con un decalaje en el tiempo.

40 Según la invención, el SPRM elegido entre el acetato de ulipristal o uno de sus metabolitos, y el AINE, son utilizados en una combinación con el fin de potenciar los efectos del acetato de ulipristal sobre la inhibición de la ovulación.

Cualquiera que sea la vía de administración y la forma de las composiciones farmacéuticas, preferiblemente los compuestos son administrados en unas cantidades sinérgicas en relación con el efecto anti-ovulación.

45 Las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden ventajosamente uno o varios excipientes o vehículos, aceptables en el ámbito farmacéutico. Se pueden mencionar, por ejemplo, soluciones salinas, fisiológicas, isotónicas, tamponadas, etc., compatibles con un uso farmacéutico y conocidas por el experto en la materia. Las composiciones pueden contener uno o varios agentes o vehículos elegidos entre dispersantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, etc. Los agentes o vehículos utilizables en las formulaciones (líquidas y/o inyectables y/o sólidas) son particularmente metil celulosa, hidroximetil celulosa, carboximetil celulosa, polisorbato 80, manitol, gelatina, lactosa, aceites vegetales, acacia, etc. Las composiciones pueden ser formuladas en forma de suspensiones inyectables, geles, aceites, comprimidos, supositorios, polvos, cápsulas duras, cápsulas blandas, etc., eventualmente por medio de formas galénicas o de dispositivos que aseguren una liberación prolongada y/o retardada. Para este tipo de formulación, se utiliza ventajosamente un agente tal como celulosa, carbonatos o almidones.

La combinación según la invención puede ser administrada por cualquier vía de administración apropiada, por ejemplo, por vía oral, bucal, sublingual, vaginal, intrauterina, rectal, transdérmica o por vía parenteral, por ejemplo, por inyección intravenosa, intracutánea o intradérmica. Preferentemente, se prevé una administración oral.

5 En consecuencia, el medicamento puede formarse en forma de comprimidos, de cápsulas duras, de polvo de cualquier forma para una preparación oral sólida, o en cualquier forma de preparación bebible. La composición farmacéutica comprende generalmente un medio fisiológicamente aceptable, por ejemplo, para la preparación de comprimidos o de cápsulas duras, o para una preparación bebible tal como los vehículos utilizados de la forma más clásica.

10 En la solicitud de patente W02010/066749 se describen comprimidos particulares de acetato de ulipristal, por ejemplo.

15 Preferentemente, el SPRM, elegido entre el acetato de ulipristal o uno de sus metabolitos, se utiliza a una dosis de entre 1 mg y 100 mg, de entre 2,5 y 100 mg, preferiblemente de entre 5 y 50 mg, preferiblemente de entre 5 y 30 mg, de entre 15 mg y 35 mg o de entre 10 y 30 mg. Por su parte, el AINE se utiliza ventajosamente a una dosis de entre 5 mg y 1 g por toma, preferiblemente de entre 20 y 800 mg por toma, preferiblemente de entre 20 mg y 400 mg, más preferiblemente de entre 100 y 200 mg por toma, preferiblemente en una toma al día. Se entiende que algunos AINE, tales como el ibuprofeno, pueden ser utilizados a unas dosis de entre 200 y 600 mg aproximadamente. El piroxicam puede utilizarse ventajosamente a una dosis de entre 20 y 80 mg. El meloxicam puede ser utilizado ventajosamente a una dosis de entre 5 y 60 mg. Preferentemente, el SPRM, elegido entre el acetato de ulipristal o uno de sus metabolitos, y el AINE, se utilizan en una proporción de entre 0,01 y 10, preferiblemente de entre 5/80 y 30/20, más preferiblemente de 0,05/2 aproximadamente.

20 Preferentemente, la combinación farmacéutica según la invención comprende aproximadamente 30 mg de acetato de ulipristal o de uno de sus metabolitos, y aproximadamente entre 5 y 400 mg de uno o de varios antiinflamatorios no esteroideos. Dicha combinación farmacéutica está destinada preferiblemente a una anticoncepción de urgencia o a demanda.

25 En la anticoncepción regular, es preferible utilizar una combinación farmacéutica que comprende entre 1 mg y 5 mg de acetato de ulipristal.

Las composiciones farmacéuticas, destinadas a una administración simultánea, por separado o secuencial, también pueden presentarse en forma de un kit, por ejemplo, en forma de un paquete de píldoras anticonceptivas.

Así, puede elaborarse un kit anticonceptivo en el seno de un mismo embalaje y comprende:

- 30 - una composición farmacéutica A que comprende un SPRM elegido entre el acetato de ulipristal o uno de sus metabolitos, en un medio fisiológicamente aceptable; y
- una composición farmacéutica B que comprende uno o varios antiinflamatorios no esteroideos en un medio fisiológicamente aceptable.

35 El kit anticonceptivo puede comprender una o varias unidades de dosificación de la composición farmacéutica A y una o varias unidades de dosificación de la composición farmacéutica B. El número de unidades de dosificación de cada composición depende del esquema posológico elegido y de la indicación anticonceptiva buscada, es decir, una anticoncepción regular, a demanda o de urgencia, como se detalla a continuación.

Indicaciones

40 La combinación de un SPRM elegido entre el acetato de ulipristal o uno de sus metabolitos, en asociación con uno o varios antiinflamatorios no esteroideos, es útil en un método de anticoncepción en la mujer.

Los términos "método de anticoncepción en la mujer" y "anticoncepción en la mujer" hacen referencia a un método que permite evitar la aparición de un embarazo no deseado en una mujer en edad de procrear después de una relación sexual.

Preferentemente, la invención concierne a un método de anticoncepción de urgencia en la mujer.

45 Los términos "método de anticoncepción de urgencia en la mujer" y "anticoncepción de urgencia en la mujer" hacen referencia a un método que permite evitar la aparición de un embarazo no deseado en una mujer en edad de procrear después de una relación sexual no o mal protegida, es decir, en ausencia de una anticoncepción o en el caso de un fracaso del método anticonceptivo utilizado.

50 La invención concierne también a un método de anticoncepción regular en la mujer. Si el SPRM es administrado por vía oral, el método de anticoncepción puede consistir, por ejemplo, en una administración diaria durante al menos 20 días en el ciclo, o todos los días sin interrupción.

La invención concierne además a un método de anticoncepción a demanda en la mujer.

Los términos "método de anticoncepción a demanda en la mujer" y "anticoncepción a demanda en la mujer" hacen referencia a un método que permite evitar la aparición de un embarazo no deseado en una mujer en edad de procrear mediante la toma del tratamiento cuando este es necesario, es decir, cuando se espera una relación sexual o cuando acaba de producirse.

5 El método de anticoncepción de urgencia en la mujer según la invención comprende la administración a un sujeto del sexo femenino en edad de procrear de una cantidad eficaz de un SPRM elegido entre uno o varios de sus metabolitos, en asociación con uno o varios antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de la ciclooxigenasa de tipo 2, después de una relación sexual no o mal protegida. En ciertos casos, como cuando el SPRM es el acetato de ulipristal, la administración puede realizarse justo hasta aproximadamente 5 días después de una relación sexual no o mal protegida. Preferentemente la combinación de la invención es administrada en las 120 h, preferiblemente en las 72 h, preferiblemente en las 48 h, preferiblemente en las 24 h posteriores a la relación sexual.

10 El método de anticoncepción a demanda en la mujer según la invención comprende la administración a un sujeto del sexo femenino en edad de procrear de una cantidad eficaz de un SPRM elegido entre el acetato de ulipristal o uno de sus metabolitos, en asociación con uno o varios antiinflamatorios no esteroideos, entre aproximadamente 3 días, preferiblemente en las 24 h, preferiblemente en las 12 h, anteriores a una relación sexual no protegida, y aproximadamente 5 días, preferiblemente en las 120 h, preferiblemente en las 72 h, preferiblemente en las 48 h, preferiblemente en las 24 h posteriores a una relación sexual no protegida. La administración puede repetirse al menos una vez por semana, incluso varias veces al mes, o incluso varias veces a la semana.

15 Dicho método de anticoncepción « a demanda » puede sustituir a un método de anticoncepción hormonal regular clásico.

20 En los métodos de anticoncepción según la invención, las administraciones del SPRM y del agente antiinflamatorio no esteroideo pueden ser simultáneas, secuenciales o por separado, es decir, escalonadas en el tiempo. La administración del SPRM puede así preceder o seguir por varios minutos, incluso por varias horas, a la administración del AINE. Preferentemente, la administración del SPRM y la del AINE son simultáneas o están separadas en el tiempo como mucho 12 horas, como mucho 6 horas, como mucho 4 horas, como mucho 3 horas, como mucho 2 horas y preferiblemente como mucho 1 hora.

25 En los métodos de anticoncepción de urgencia o a demanda según la invención, la administración del agente antiinflamatorio no esteroideo puede ser renovada una o varias veces, en uno o varios días, después de su administración en combinación con el SPRM. Por ejemplo, la administración del AINE puede ser renovada entre 1 y 5 veces a razón de una dosis al día.

30 Como ejemplo no limitante, el método de anticoncepción de urgencia según la invención puede comprender la administración combinada del SPRM y del AINE simultáneamente o separados en el tiempo como mucho 6 horas, preferiblemente como mucho 1 hora, y como opción, la administración de una dosis diaria del AINE durante entre 1 y 5 días después de dicha administración combinada del SPRM y del AINE.

35 En una forma de realización preferida, la administración del AINE no se repite.

La presente descripción describe igualmente un modulador selectivo del receptor de la progesterona (SPRM) elegido entre el acetato de ulipristal o uno de sus metabolitos, para una utilización como anticonceptivo en la mujer en combinación con al menos un compuesto antiinflamatorio no esteroideo.

40 Un objeto complementario de la descripción es un producto de combinación que comprende un SPRM elegido entre el acetato de ulipristal o uno de sus metabolitos, y al menos un compuesto antiinflamatorio no esteroideo para una utilización por separado, simultánea o secuencial en la anticoncepción en la mujer.

Finalmente, un objeto complementario de la descripción es la utilización de un SPRM elegido entre el acetato de ulipristal o uno de sus metabolitos, y de al menos un compuesto antiinflamatorio no esteroideo para la fabricación de un medicamento destinado a la anticoncepción en la mujer.

45 El medicamento puede presentarse en forma de una o de varias unidades de dosificación, comprendiendo cada unidad de dosificación a la vez el SPRM y el compuesto antiinflamatorio no esteroideo. Como alternativa, el medicamento comprende al menos una unidad de dosificación que comprende el SPRM y al menos una unidad de dosificación que comprende el compuesto antiinflamatorio no esteroideo.

50 Preferentemente, estos diferentes aspectos se refieren a la anticoncepción de urgencia. Es evidente que los modos de realización particulares de estos diferentes aspectos son tales como los descritos previamente para la composición, el kit y el método anticonceptivo según la invención.

Los siguientes ejemplos tienen por objeto ilustrar la invención sin limitar por ello su ámbito.

Ejemplos

Se ha evaluado el efecto de la administración combinada del acetato de ulipristal (UPA) y de un agente

antiinflamatorio no esteroideo (AINE) sobre la rotura del folículo ovárico inducida por la LH en un modelo animal de hiperestimulación ovárica (modelo de superovulación).

a) Efecto de inhibición de la ovulación del piroxicam en combinación con el acetato de ulipristal

5 Se ha realizado una hiperestimulación de la ovulación en ratones inmaduros CD1 con una edad de entre 24 y 28 días mediante la inyección de 5 UI de PMSG (*pregnant mare's serum gonadotropin*) seguida, 48 h más tarde, de 5 UI de hCG (hormona gonadotropina coriónica) por vía intraperitoneal. Los ratones se han repartido en varios grupos de 10 ratones cada uno. 8 horas después de la inyección de hCG, los ratones han recibido por vía intraperitoneal bien el o los compuestos que se van a ensayar, o bien el placebo (vehículo). Los ratones se han sacrificado 18 horas después de la inyección de hCG. El efecto del o de los compuestos sobre la rotura folicular, y por lo tanto, sobre la ovulación, se han determinado mediante el recuento de los ovocitos liberados en las trompas de Falopio. En la serie de experimentos nº 2, se ha realizado un examen morfológico e histológico de los ovarios para evaluar la presencia de folículos no rotos y/o de cuerpos lúteos en los ovarios de cada grupo de animales.

A continuación se presentan las series de experimentos realizados y las dosis administradas a cada grupo de ratones

15 Serie 1:

- Grupo 1: placebo
- Grupo 2: 3 mg/ kg de piroxicam
- Grupo 3: 10 mg/kg de piroxicam
- Grupo 4: 30 mg/kg de piroxicam

20 Serie 2:

- Grupo 1: placebo
- Grupo 2: 40 mg/kg de acetato de ulipristal
- Grupo 3: 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 3 mg/kg de piroxicam
- Grupo 4: 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 30 mg/kg de piroxicam

25 Resultados:

La figura 1 muestra el número de ovocitos liberados en las trompas de Falopio para los diferentes grupos de ratones de la primera serie de experimentos, expresado en porcentajes medios con respecto al grupo de control 1. Si la administración de 3 mg o de 10 mg de piroxicam no reduce de forma significativa el número de ovocitos liberados en las trompas de Falopio (y por lo tanto, la ovulación), la administración de 30 mg de piroxicam permite reducir de forma significativa el número de ovulación observados en los ratones del grupo 4 con respecto al grupo de control.

La figura 2 muestra los resultados del recuento de los ovocitos recogidos en las trompas de Falopio para los ratones de los diferentes grupos de la serie de experimentos 2. El número medio de ovocitos liberados en el grupo de ratones que ha recibido 40 mg/kg de UPA 8 horas después de la inyección de hCG se ha reducido de forma significativa (aproximadamente -50 %) con respecto al grupo de ratones de control. El número medio de ovocitos liberados en los grupos de ratones que han recibido 40 mg/kg de UPA + 3 mg/kg o 30 mg/kg de piroxicam es significativamente más bajo que el número de ovocitos liberados en el grupo de control y en el grupo 2. De forma notable, una dosis de 3 mg/kg de piroxicam potencia el efecto de la inhibición de la ovulación del UPA, mientras que no se ha detectado ningún efecto significativo sobre la ovulación con esta dosis de piroxicam (y en ausencia de UPA) (véase el grupo 2 de la serie de experimentos 1). Esto demuestra un efecto de sinergia sobre la inhibición de la rotura folicular resultante de la asociación del UPA y del piroxicam.

La figura 3 muestra los cortes histológicos de los ovarios para los ratones de cada grupo de ratones de la serie 2. De forma notable, los cortes histológicos de los grupos 3 y 4 revelan un importante número de folículos ováricos no rotos y muy pocos, incluso ningún, cuerpo lúteo (*corpus luteum*). Los cuerpos lúteos son más numerosos en los ratones que han recibido el UPA en ausencia de piroxicam. Los cortes histológicos ováricos del grupo de control ponen en evidencia la presencia de numerosos cuerpos lúteos. Estas observaciones histológicas son coherentes con los resultados relativos al número de folículos liberados y confirman que la combinación de UPA-piroxicam permite inhibir o retardar la ovulación, y esto de una forma más eficaz que la administración del UPA en ausencia de un AINE.

b) Efecto de inhibición de la ovulación del meloxicam en combinación con el acetato de ulipristal

50 Se ha llevado a cabo un protocolo análogo al utilizado para la combinación de piroxicam-acetato de ulipristal para

evaluar el efecto de inhibición de la ovulación de la combinación de meloxicam-acetato de ulipristal.

Se han realizado las siguientes series de experimentos:

Serie 1:

- Grupo 1: placebo
- 5 - Grupo 2: 3 mg/ kg de piroxicam
- Grupo 3: 10 mg/kg de piroxicam
- Grupo 4: 30 mg/kg de piroxicam

Serie 2:

- Grupo 1: placebo
- 10 - Grupo 2: 40 mg/kg de acetato de ulipristal
- Grupo 3: 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 3 mg/kg de piroxicam
- Grupo 4: 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 30 mg/kg de piroxicam

Resultados:

Las figuras 4 y 5 muestran los resultados obtenidos para las series de experimentos 1 y 2, respectivamente.

- 15 La figura 4 muestra que el meloxicam, cuando se administra solo, no inhibe más que débilmente la ovulación

Sólo se ha observado un efecto significativo con respecto al grupo de control para la administración de una dosis de 30 mg de meloxicam. La figura 5 muestra que la administración de meloxicam en combinación con el UPA permite disminuir de forma significativa el número de ovocitos liberados con respecto al grupo de control. La administración de 30 mg/kg de meloxicam potencia de forma muy significativa el efecto de la inhibición de la ovulación del UPA en el modelo de sobreovulación estudiado. Esto surge claramente a partir de la comparación de los resultados obtenidos para el grupo 2 con los obtenidos para el grupo 4.

- 20

Los resultados obtenidos ponen en evidencia que los inhibidores de la ciclooxigenasa, tales como los compuestos pertenecientes a la familia de los oxicams, son capaces de potenciar el efecto de inhibición de la ovulación del UPA.

c) Efecto de inhibición de la ovulación del ibuprofeno en combinación con el acetato de ulipristal

- 25 Se ha llevado a cabo un protocolo análogo al utilizado para evaluar el efecto de la combinación de piroxicam-acetato de ulipristal, para evaluar la combinación de ibuprofeno-acetato de ulipristal.

Se han realizado las siguientes series de experimentos:

Serie 1:

- Grupo 1: placebo
- 30 - Grupo 2: 15 mg/kg de ibuprofeno
- Grupo 3: 45 mg/kg de ibuprofeno
- Grupo 4: 150 mg/kg de ibuprofeno

Serie 2:

- Grupo 1: placebo
- 35 - Grupo 2: 40 mg/kg de acetato de ulipristal
- Grupo 3: 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 15 mg/kg de ibuprofeno
- Grupo 4: 40 mg/kg de acetato de ulipristal + 150 mg/kg de ibuprofeno

Resultados:

Las figuras 6 y 7 muestran los resultados obtenidos para las series de experimentos 1 y 2, respectivamente.

- 40 La figura 6 ilustra que la administración de una dosis comprendida entre 15 mg y 150 mg de ibuprofeno no tiene

ningún efecto significativo sobre la ovulación en el modelo de hiperestimulación ovárica estudiado.

Como se ilustra en la figura 7, se observa una disminución significativa en el número de ovocitos liberados en los grupos 2, 3 y 4 con respecto al grupo de control. La administración de la combinación de acetato de ulipristal-ibuprofeno es más eficaz que el acetato de ulipristal, administrado solo, para inhibir la ovulación.

5 **Conclusión**

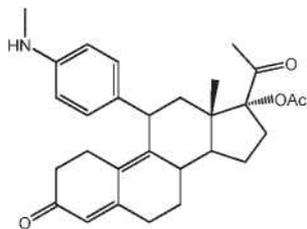
La figura 8 resume el efecto del UPA y de las diferentes combinaciones de UPA-AINE ensayadas sobre la inhibición de la ovulación en el modelo de hiperestimulación ovárica estudiado. Parece que las combinaciones de UPA-AINE son significativamente más eficaces para prevenir la rotura folicular que el UPA solo. Por otro lado, a partir de los resultados presentados anteriormente resulta que los antiinflamatorios no esteroideos ensayados permiten potenciar la acción de inhibición de la rotura folicular del acetato de ulipristal, el AINE y el UPA actuando en una sinergia.

10

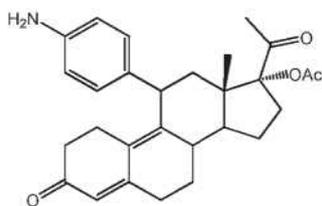
REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende

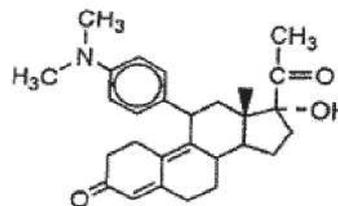
al menos un modulador selectivo del receptor de la progesterona (SPRM) elegido entre el grupo constituido por acetato de ulipristal, y sus metabolitos elegidos entre:



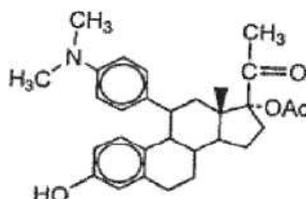
(CDB-3877)



(CDB-3963)



5



y

10 - al menos un compuesto antiinflamatorio no esteroideo elegido entre los inhibidores de la ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2).

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el SPRM se elige entre el grupo constituido por el acetato de ulipristal, el CDB-3877 y el CDB-3963, preferiblemente el acetato de ulipristal.

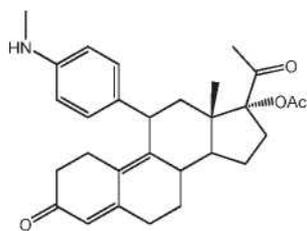
3. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el compuesto antiinflamatorio no esteroideo es un inhibidor de la ciclooxigenasa de tipo 2 elegido entre los oxicams.

15 4. Composición según la reivindicación 3, en la que el inhibidor de la ciclooxigenasa de tipo 2 se elige entre el piroxicam y el meloxicam.

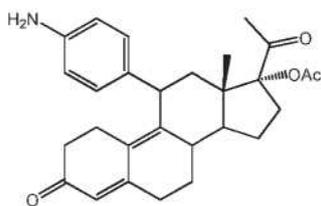
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el compuesto antiinflamatorio no esteroideo es un inhibidor de la ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2) elegido entre el grupo que consiste en indometacina, naproxeno, naproxinol, ibuprofeno, paracetamol, etodolaco y celecoxib.

20 6. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, destinada a una administración por vía oral.

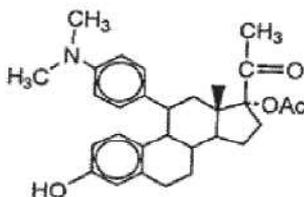
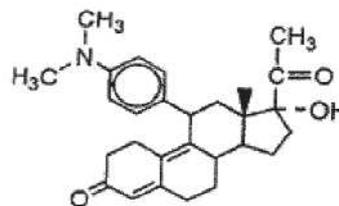
7. Método de anticoncepción en la mujer, que comprende la administración de una combinación de al menos un modulador selectivo del receptor de la progesterona (SPRM) elegido entre el grupo constituido por el acetato de ulipristal, y sus metabolitos elegidos entre:



(DB-3877)



(CDB-3963)



- con al menos un compuesto antiinflamatorio no esteroideo elegido entre los inhibidores de la ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2).
8. Método de anticoncepción según la reivindicación 7, en el que el SPRM es el acetato de ulipristal.
- 5 9. Método de anticoncepción según la reivindicación 7 u 8, en el que el compuesto antiinflamatorio no esteroideo es un inhibidor de la ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2) elegido entre los oxicams.
10. Método de anticoncepción según la reivindicación 9, en el que el compuesto antiinflamatorio no esteroideo es el piroxicam o el meloxicam.
- 10 11. Método de anticoncepción según una de las reivindicaciones 7 u 8, en el que el compuesto antiinflamatorio no esteroideo es un inhibidor de la ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2) elegido entre el grupo constituido por indometacina, naproxeno, naproxinod, ibuprofeno, paracetamol, etodolaco y celecoxib.
12. Método de anticoncepción según una de las reivindicaciones 7 a 11, siendo el SPRM y el compuesto antiinflamatorio no esteroideo administrados de forma separada, simultánea o secuencial.
- 15 13. Método de anticoncepción según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en el que el SPRM y el compuesto antiinflamatorio no esteroideo son administrados por vía oral.
14. Método de anticoncepción según una de las reivindicaciones 7 a 13, siendo dicho método un método de anticoncepción de urgencia o un método de anticoncepción regular

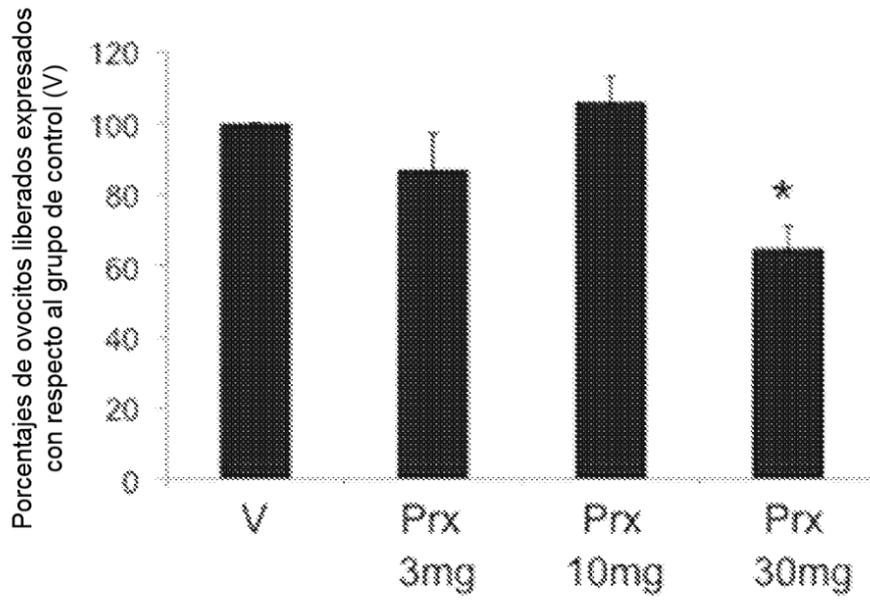


FIGURA 1

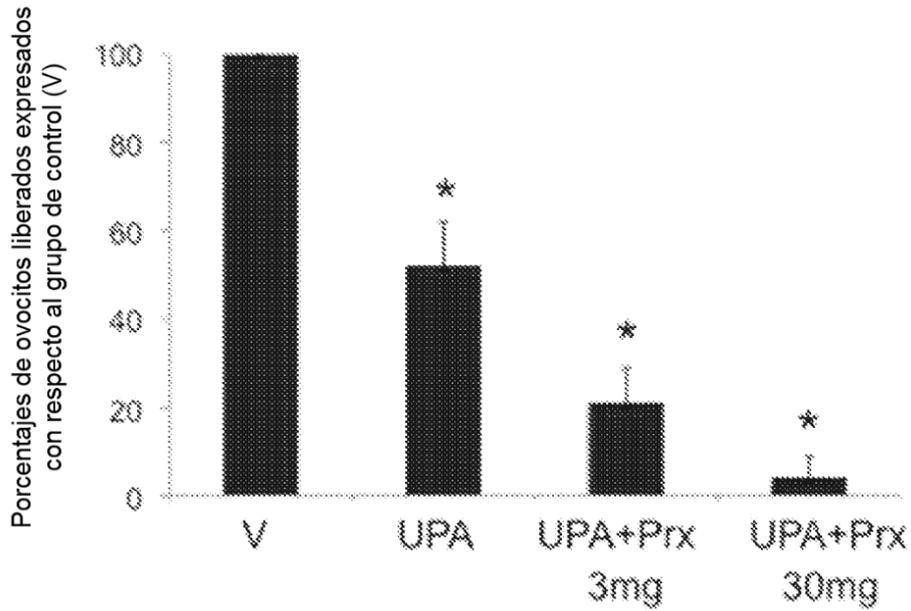
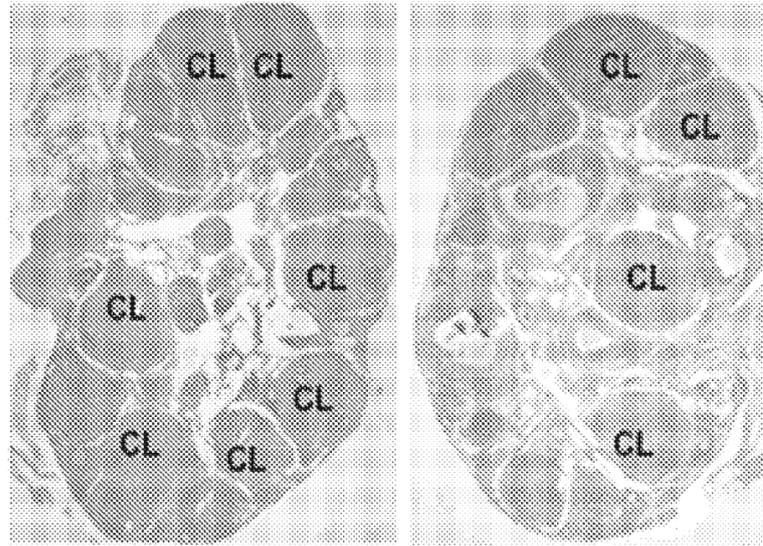
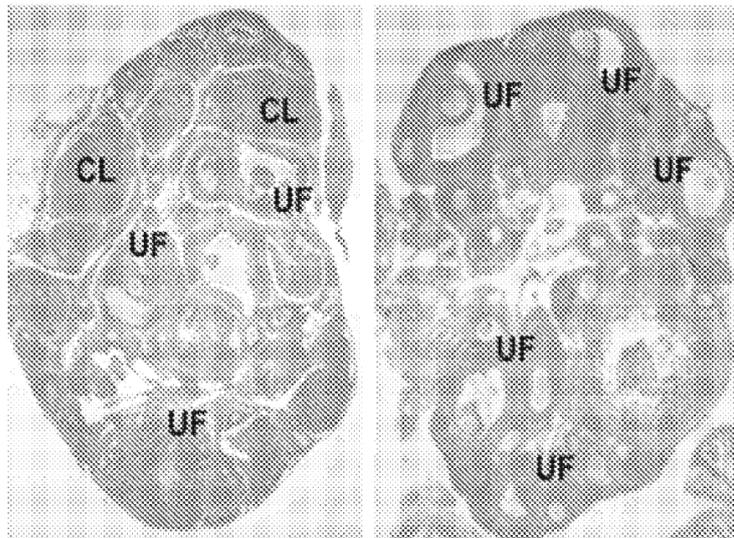


FIGURA 2



Vehículo

UPA



UPA+Piroxicam(3mg/Kg)

UPA+Piroxicam(30mg/Kg)

FIGURA 3

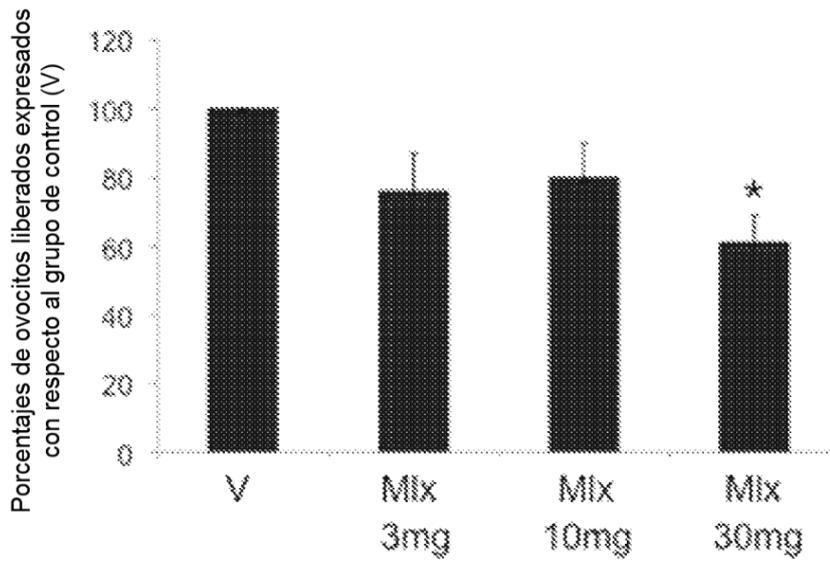


FIGURA 4

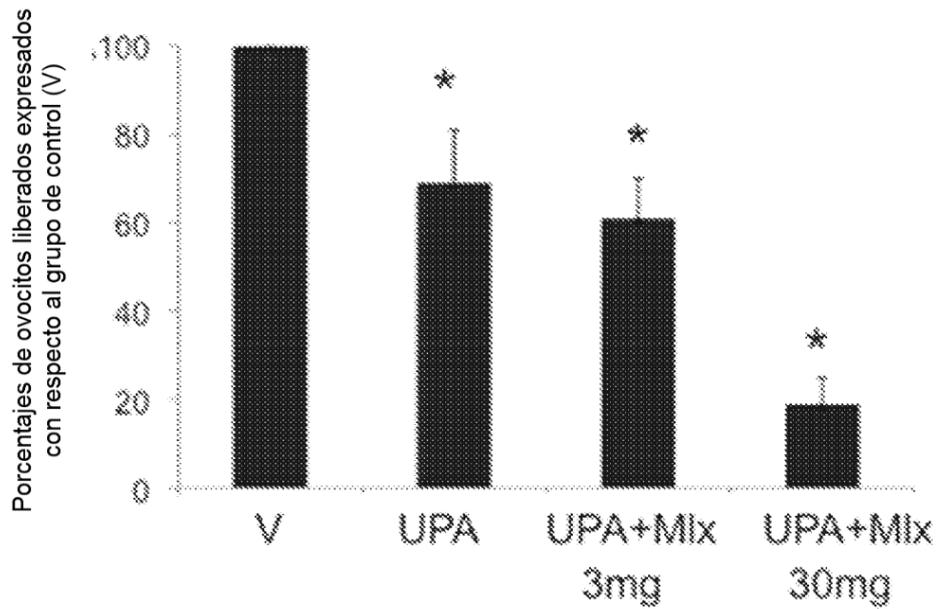


FIGURA 5

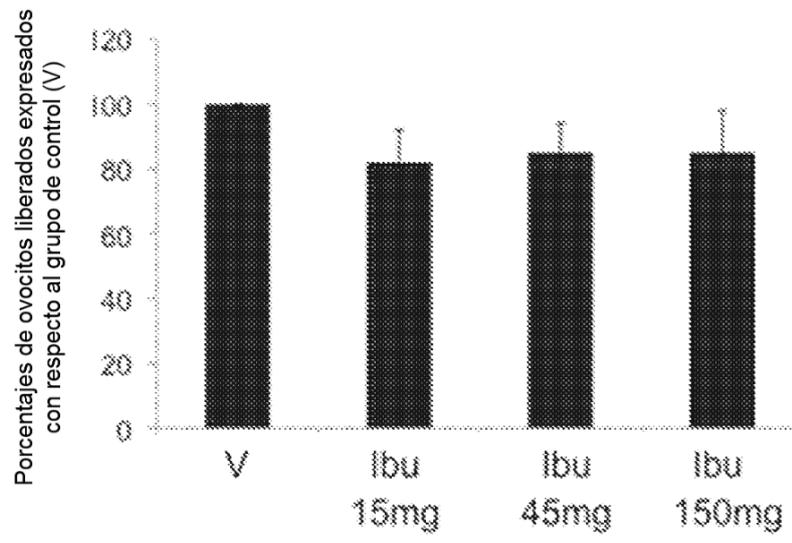


FIGURA 6

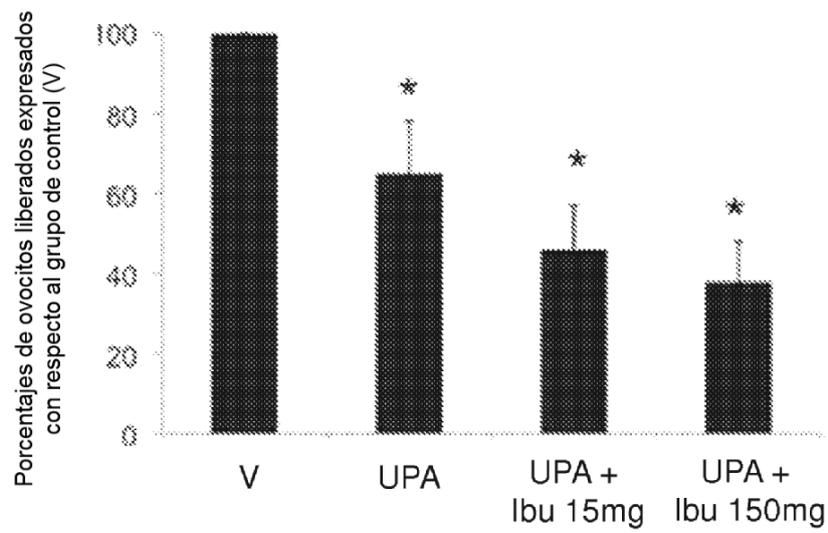


FIGURA 7

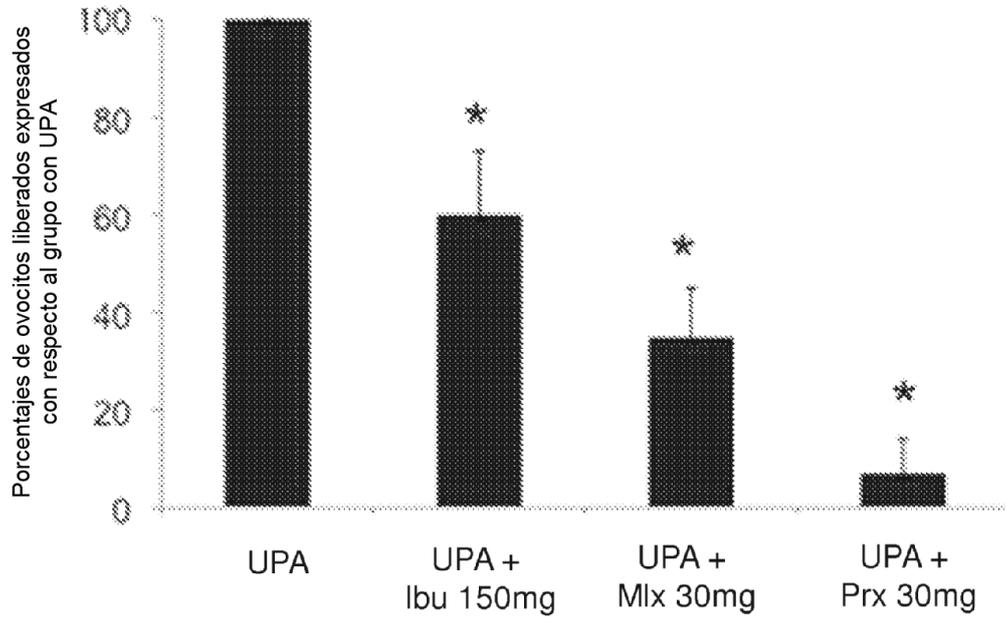


FIGURA 8