

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 801**

21 Número de solicitud: 201131059

51 Int. Cl.:

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

23.06.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

15.02.2013

Fecha de la concesión:

30.05.2014

45 Fecha de publicación de la concesión:

06.06.2014

73 Titular/es:

**PARDINA PALLEJÀ, María Carmen (50.0%)
C/ Muntaner, 555
08022 BARCELONA (Barcelona) ES y
VAZ-ROMERO UÑA, Miguel Angel (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PARDINA PALLEJÀ, María Carmen y
VAZ-ROMERO UÑA, Miguel Angel**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

54 Título: "PENTOXIFILINA POR VÍA TRANSVAGINAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD"

57 Resumen:

Pentoxifilina por vía transvaginal para el tratamiento de la infertilidad.

La presente invención se refiere a una nueva aplicación de la pentoxifilina para el tratamiento de la infertilidad de parejas, que constituye una alternativa eficaz a las técnicas invasivas de reproducción asistida, como la inseminación artificial conyugal, y que consiste en la administración transvaginal de pentoxifilina inmediatamente antes y/o después de realizar el coito. También se refiere a formas farmacéuticas aptas para la administración intravaginal de pentoxifilina.

ES 2 395 801 B1

DESCRIPCION

Pentoxifilina por vía transvaginal para el tratamiento de la infertilidad.

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a una alternativa a las técnicas invasivas de reproducción asistida para el tratamiento de la infertilidad, por administración de pentoxifilina por vía transvaginal.

Estado de la técnica anterior

10 Se calcula que, en los países desarrollados, aproximadamente un 15% de las parejas que desea concebir un hijo tiene dificultades para conseguirlo. Se considera que una pareja es infértil si ha sido incapaz de concebir después de mantener relaciones sexuales sin protección durante, al menos, 12 meses. Se estima que, aproximadamente, en un 50% de las parejas infértiles, existe un factor de infertilidad masculina, según se describe por ejemplo en el documento Dohle *et al.*, *Guidelines on Male Infertility (update 2010)*, publicado por la Asociación Europea de Urología. La infertilidad masculina está causada principalmente por una baja calidad del semen, debido a causas que pueden ser muy heterogéneas por lo que, en la práctica, a menudo se desconoce el origen de la infertilidad masculina y se habla de infertilidad idiopática. En estos casos, se puede recurrir a un tratamiento médico empírico, pero dichos tratamientos suelen ser largos, de eficacia desigual, y siempre acompañados del riesgo de efectos secundarios asociado a cualquier tratamiento farmacológico oral prolongado. Por ello, frecuentemente se considera que la mejor opción para estas parejas es acudir a las técnicas de reproducción asistida para intentar tener descendencia.

20 Las técnicas de reproducción asistida a las que suelen recurrir las parejas infértiles son la *inseminación artificial conyugal* (IAC) y la *fecundación in vitro* (FIV). La IAC consiste en inseminar de forma intrauterina el semen de la propia pareja, previamente sometido a un proceso de capacitación espermática para que los espermatozoides adquieran la capacidad de fecundar el óvulo. La FIV se basa en la extracción de ovocitos de la mujer y su fertilización *in vitro* con espermatozoides de la pareja, también previamente capacitados.

25 Las técnicas de reproducción asistida, aunque se han convertido en una práctica muy común en nuestra sociedad durante las últimas décadas, no dejan de tener una serie de inconvenientes.

30 En primer lugar, se trata de técnicas invasivas que requieren necesariamente de la intervención del médico para conseguir la concepción y que pueden resultar molestas para las parejas, aparte de que, irremediamente, el embarazo deja de ser el fruto de la realización del acto sexual de forma espontánea por parte de la pareja. Además, dichas técnicas tienen un coste elevado y un porcentaje de éxito moderado. Así por ejemplo, en el artículo Hernández *et al.*, Registro de IAC-IAD de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2003, Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana, 2007, 24 (4): 229-240, se recogen los datos de los registros de inseminaciones (inseminación artificial por cónyuge IAC e inseminación artificial de donante o IAD) recopilados por la Sociedad Española de Fertilidad durante el año 2003, a partir de los datos suministrados por 95 centros de toda España, y se observa que para la inseminación por pareja, o IAC, la tasa de gestaciones es del 14,7%. Por todos estos motivos, se constata que muchas parejas son reacias a someterse a las técnicas de reproducción asistida.

40 Dentro del ámbito de las técnicas de reproducción asistida, en el estado de la técnica se describe el uso *in vitro* de la pentoxifilina, un inhibidor inespecífico de la enzima fosfodiesterasa, para el tratamiento de muestras de esperma, por su capacidad de mejorar la motilidad espermática, con la finalidad de mejorar la capacitación los espermatozoides destinados a utilizarse en dichas técnicas, bien sea para fecundación *in vitro*, como para inseminación artificial, como se describe, por ejemplo, en el artículo Minhas *et al.*, *Effectiveness of pentoxifylline in semen preparation for intrauterine insemination*, Hum. Reprod., 1996, 11 (6): 1236-9.

45 Así mismo, en el artículo Aparicio *et al.*, *Pentoxifylline (BL 191) by oral administration in the treatment of asthenozoospermia*, Andrología, 1980, 12 (3): 228-31, se describe la administración de la pentoxifilina por vía oral para el tratamiento de varones con astenozoospermia, o baja motilidad de los espermatozoides. En dicho artículo se describe un estudio donde se administró a un grupo de 15 hombres infértiles por astenozoospermia una dosis alta de pentoxifilina, de 1200 mg diarios, durante cuatro meses, observándose una mejora sustancial en la motilidad de los espermatozoides de los sujetos tratados, y contabilizándose 2 embarazos (13,3%) después del tratamiento. Sin embargo, el tratamiento con pentoxifilina oral, como sucede en general para cualquier tratamiento farmacológico continuado, comporta un cierto riesgo de efectos adversos, en particular, entre otros posibles efectos secundarios, se ha descrito que la pentoxifilina puede inducir hipotensión y arritmias. En la solicitud de patente española ES-A-2245609 se describe que la pentoxifilina o sus metabolitos pueden causar efectos mutagénicos.

50 En la solicitud de patente internacional WO-A-2004/037262 se describe la administración transvaginal de inhibidores de la fosfodiesterasa con la finalidad de estimular el deseo sexual de la mujer.

Subsiste pues la necesidad de disponer de una alternativa para tratar la infertilidad de las parejas, cuyo uso resulte sencillo y no invasivo, respetando la intimidad de la pareja y el proceso natural de la concepción, a la vez que sea efectivo, seguro y económico.

Objeto de la invención

5 El objeto de la invención es el uso de la pentoxifilina para preparar un medicamento destinado al tratamiento de parejas con infertilidad por vía transvaginal.

También forma parte del objeto de la invención la pentoxifilina para uso en el tratamiento de parejas con infertilidad por vía transvaginal.

También forma parte del objeto de la invención una composición farmacéutica de pentoxifilina.

10 Forma parte también del objeto de la invención un kit que incluye la composición de pentoxifilina.

Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es el uso de pentoxifilina para preparar un medicamento para el tratamiento de parejas con infertilidad administrado por vía transvaginal.

15 Los autores de la presente invención han desarrollado un nuevo uso de la pentoxifilina, por administración transvaginal, que resulta notablemente eficaz para el tratamiento de la infertilidad, a la vez que se trata de un tratamiento inocuo, económico y fácil de utilizar, por lo que constituye una alternativa eficiente y no invasiva a los métodos de reproducción asistida.

El principio activo

20 La pentoxifilina es la denominación común internacional (D.C.I.) con la que se designa al producto 3,7,-dihidro-3,7-dimetil-1-(5-oxohexil)-1H-purina-2,6-diona, un fármaco que pertenece al grupo de las xantinas, en particular a las metilxantinas.

La pentoxifilina se comercializa desde hace años para el tratamiento de arteriopatías periféricas y trastornos circulatorios, debido a sus propiedades hemorreológicas capaces de disminuir la viscosidad sanguínea y así mejorar la circulación sanguínea periférica y favorecer el retorno venoso.

25 Así mismo, se sabe que la pentoxifilina tiene una acción farmacológica como inhibidor inespecífico de la fosfodiesterasa, tal como se describe por ejemplo en el artículo Liang *et al.*, *The phosphodiesterase inhibitors pentoxifylline and rolipram prevent diabetes in NOD mice*, Diabetes, 1998, 47: 570-575.

La pentoxifilina puede prepararse, por ejemplo, según se describe en la patente estadounidense US-A-3422107.

30 En el contexto de la presente invención, el término pentoxifilina se entiende de forma amplia, e incluye también a sus posibles sales y/o solvatos.

La pentoxifilina, de acuerdo con la presente invención, no se administra según una pauta de administración crónica preestablecida, sino según un tratamiento puntual de forma concomitante a la realización del acto sexual, preferiblemente en el momento de máxima fertilidad femenina.

35 La dosis de pentoxifilina administrada por vía transvaginal según la presente invención está comprendida entre 200 mg y 800 mg de pentoxifilina en cada administración, preferiblemente comprendida entre 300 mg y 600 mg, más preferiblemente comprendida entre 350 mg y 450 mg, y aún más preferiblemente 400 mg de pentoxifilina.

La infertilidad

40 La fertilidad de una pareja se define como su capacidad de tener descendencia sana por medio de una actividad sexual normal.

Inversamente, se define como infertilidad de una pareja su incapacidad para concebir un hijo después de intentarlo durante un cierto período de tiempo determinado.

45 Según definición de la O.M.S. (Organización Mundial de la Salud), la infertilidad es la incapacidad de una pareja sexualmente activa que no utiliza métodos anticonceptivos para conseguir un embarazo durante el período de un año. Dentro del ámbito de la medicina reproductiva, este período habitualmente se reduce a 6 meses cuando la mujer tiene 35 años o más.

Se estima que aproximadamente en un 50% de las parejas infértiles, existe un factor de infertilidad masculina. Mayoritariamente, la infertilidad masculina está provocada por ciertas anomalías en las características del semen, aunque en ocasiones también se atribuye a otras causas como, por ejemplo, una anomalía u obstrucción en el tracto genital, o una disfunción eréctil y sexual.

5 En el marco de la presente invención, la infertilidad masculina o infertilidad de origen masculino se refiere a la infertilidad debida a la existencia de alguna anomalía en las características del semen, como son un bajo contenido en espermatozoides (oligozoospermia), una baja motilidad de los mismos (astenozoospermia o astenospermia), una morfología anormal (teratozoospermia), o bien una combinación de los efectos anteriores (oligoastenoteratozoospermia).

10 En el marco de la presente invención, la expresión “tratamiento de parejas con infertilidad” se refiere al tratamiento de la infertilidad de parejas sexualmente activas que no utilizan métodos anticonceptivos y que no han conseguido un embarazo después de un período de tiempo considerado normal, habitualmente 1 año o 6 meses según se ha definido anteriormente; o a parejas en las que al varón se le ha diagnosticado infertilidad masculina, por tener alguna anomalía en el semen, independientemente del tiempo transcurrido desde que se intenta conseguir la concepción.

15 En una realización preferida de la presente invención, el uso de pentoxifilina está indicado para el tratamiento de parejas con infertilidad causada substancialmente por infertilidad masculina, más preferiblemente por una anomalía en las características del semen, y aún más preferiblemente por astenozoospermia.

20 En el ámbito de esta invención, el término “tratamiento” aplicado a las parejas con infertilidad o a la infertilidad, se refiere a intentar remediar el efecto provocado por dicha infertilidad, y específicamente se refiere a intentar que las parejas puedan conseguir una gestación y engendrar descendencia.

Así mismo, en el ámbito de esta invención, el término “infertilidad” se considera equivalente a los términos “esterilidad” o “subfertilidad”.

25 Los autores de la presente invención han comprobado que, sorprendentemente, mediante la administración de pentoxifilina en la mujer por vía transvaginal se consigue un porcentaje de embarazos del 20% en parejas con infertilidad causada substancialmente por infertilidad masculina. Este porcentaje de éxito es considerablemente superior al que se obtiene por inseminación artificial conyugal (14,7%) y todavía mayor comparado con el descrito para la administración oral de pentoxifilina (13,3%), con la ventaja adicional de tratarse de un método más sencillo y no invasivo, que no provoca ningún tipo de alergia ni efecto secundario y que, además, mantiene e incluso mejora las características del moco cervical.

30 En general, la parejas con infertilidad susceptibles de ser tratadas con pentoxifilina según la presente invención, son parejas candidatas a someterse a una técnica de reproducción asistida, ya sea por inseminación artificial conyugal o bien por fecundación *in vitro* y que no desean realizar ninguna de dichas técnicas invasivas.

35 El uso de pentoxifilina según la presente invención resulta una opción ventajosa respecto a las técnicas de reproducción asistida, puesto que se trata de un tratamiento por autoadministración, no invasivo, que respeta la intimidad de la pareja, y que permite la concepción de forma natural tras la realización del acto sexual, sin alterar la espontaneidad del coito. Además, este tratamiento resulta más económico que las técnicas de reproducción asistida.

40 Al realizar un examen microscópico del exudado o moco cervical de las mujeres tratadas con pentoxifilina por vía transvaginal, después de transcurridas entre 15 y 20 horas desde la administración del producto, se observa una mejora de la calidad espermática en cuanto a motilidad, tanto en el caso de astenozoospermia como en el caso de normospermia, contabilizándose un número considerable de espermatozoides tipo A según la clasificación de la O.M.S, es decir, espermatozoides con movimiento rectilíneo a una velocidad mayor de 25 $\mu\text{m/s}$.

45 Así mismo, dicho examen revela una mejora de las características del moco cervical en cuanto a su transparencia, filancia (capacidad para formar hilos) y diátesis leucocitaria, aunque se trate de un día del ciclo genital adverso, o aunque la mujer esté bajo tratamiento con fármacos inductores de la ovulación, que alteran negativamente las propiedades del moco cervical.

También forma parte del objeto de la invención la pentoxifilina para su uso en el tratamiento de parejas con infertilidad mediante la administración de la pentoxifilina a la mujer por vía transvaginal.

50 También forma parte del objeto de la invención un método para el tratamiento de parejas con infertilidad que comprende la administración a la mujer de pentoxifilina por vía intravaginal.

Según el uso de esta invención, la pentoxifilina, en forma de una composición farmacéutica adecuada, debe introducirse en la cavidad vaginal. La administración se efectúa de forma asociada a la realización del acto sexual, preferiblemente coincidiendo con los días de máxima fertilidad de la mujer, y puede administrarse antes y/o después

5 de realizar el coito, preferiblemente inmediatamente antes o inmediatamente después de realizar el coito, si bien una fracción de la composición puede administrarse antes del coito y otra fracción después, preferiblemente, inmediatamente antes e inmediatamente después del coito. En el caso de la administración de la composición de pentoxifilina en dos fracciones, la fracción administrada antes del coito está comprendida entre el 5% y el 50% respecto de la dosis total aplicada y la fracción administrada inmediatamente después del coito está comprendida entre el 50% y el 95% respecto de la dosis total aplicada.

En el contexto de la invención, el término “inmediatamente” se refiere a un período de tiempo no superior a 30 minutos, preferiblemente no superior a 15 minutos, y aún más preferiblemente no superior a 5 minutos.

10 Posteriormente a la realización del coito y la aplicación del producto, es preferible que la mujer permanezca en decúbito supino durante al menos una hora.

15 Para obtener una mayor eficacia en el tratamiento, es recomendable realizarlo en los días de máxima fertilidad de la mujer. Esto puede realizarse de forma autocontrolada por parte de las parejas, por ejemplo, por su conocimiento del ciclo menstrual o por la observación de las características del moco vaginal como indicador de los días de mayor fecundidad. O bien pueden determinarse los días de máxima fecundidad mediante una ecografía vaginal.

El gel se puede administrar en 3 ciclos diferentes o en varios días del mismo ciclo.

En otra realización de la invención, la pentoxifilina se puede administrar en combinación con un fármaco inductor de la ovulación. Entre los fármacos inductores de la ovulación se encuentran, por ejemplo, el clomifeno, gonadotropinas humanas, o gonadotropinas humanas recombinantes.

20 En otra realización de la invención, la pentoxifilina transvaginal se puede utilizar como complemento a la técnica de inseminación artificial, con la finalidad de aumentar la probabilidad de éxito de la misma, es decir, de aumentar la probabilidad de conseguir un embarazo. En este caso, se aplica una cantidad determinada de la composición que contiene pentoxifilina, preferiblemente una composición semisólida en forma de crema, pomada, o gel, en cualquiera de las cúpulas que ocluyen el cérvix uterino después de haber realizado la inseminación intrauterina. La composición semisólida de pentoxifilina hace las veces de tapón oclusivo de aquellos espermatozoides que se perderían en la cúpula de plástico, al tiempo que permite la reactivación de los mismos para ascender de nuevo hacia la cavidad endometrial. En otra realización, se coloca una cantidad de la composición farmacéutica que contiene pentoxifilina en el fondo vaginal, y se prescinde del uso de cúpulas de plástico en el cérvix uterino.

30 Composiciones transvaginales de pentoxifilina

Forma parte del objeto de la presente invención, una composición farmacéutica para la administración transvaginal que comprende pentoxifilina y al menos un excipiente farmacéuticamente adecuado, para su uso en el tratamiento de parejas con infertilidad.

35 En el contexto de la presente invención, el término “administración transvaginal” se considera equivalente a “administración intravaginal” o “administración vaginal”, y se refiere a la aplicación del fármaco en el interior de la vagina, típicamente varios centímetros hacia su interior, y preferiblemente tan profundamente como sea posible en el interior de la vagina.

La mayoría de las formas de administración por vía transvaginal necesitan un dispositivo auxiliar, o aplicador, para conseguir su inserción profunda, como ya es bien conocido por el experto en la materia.

40 Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración transvaginal incluyen formas sólidas, tales como óvulos, supositorios vaginales o comprimidos vaginales, así como formas semisólidas tales como cremas, geles, pomadas, pastas o espumas, o en general cualquier tipo de suspensión o emulsión acuosa o no acuosa. Dichas formas farmacéuticas se preparan por mezcla, disolución o dispersión de la pentoxifilina en un vehículo diluyente farmacéuticamente aceptable, y adicionando opcionalmente al menos un excipiente también farmacéuticamente aceptable para la administración intravaginal, según procedimientos conocidos por el experto en la materia, según se describen, por ejemplo, en el manual de tecnología farmacéutica *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2000 [ISBN: 0-683-306472]. Los vehículos y/o excipientes adecuados para preparar estas formas farmacéuticas aptas para administración transvaginal se encuentran descritos, por ejemplo, en el libro R.C. Rowe *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, 2003 [ISBN: 0-85369-472-9].

50 Así por ejemplo, para preparar los comprimidos vaginales son adecuados vehículos tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa o derivados de celulosa, entre otros, o bien una combinación de ellos. Los comprimidos vaginales preferiblemente contienen un agente disgregante, y más preferiblemente se formulan con una base efervescente con carbonatos y un ácido orgánico, como por ejemplo, ácido cítrico o tartárico.

Los supositorios vaginales y los óvulos vaginales se pueden preparar, por ejemplo, con vehículos tales como glicerina, manteca de cacao, una mezcla de glicerol-gelatina, polietilenglicol, óxido de polietileno, o grasas sólidas, como por ejemplo los productos comerciales denominados Witepsol[®] constituidos por mezclas de triglicéridos, diglicéridos y monoglicéridos, entre otros, o bien con una mezcla de los anteriores.

5 Las cremas, como es bien conocido por el experto en tecnología farmacéutica, son emulsiones semisólidas, que pueden ser del tipo aceite-en-agua (o/w) o del tipo agua-en-aceite (w/o), formuladas a partir de una fase oleosa una fase acuosa y un agente emulsionante. La fase oleosa está constituida por un vehículo que puede ser, por ejemplo, parafina líquida, o un aceite vegetal como, por ejemplo, de ricino, de almendras, de cacahuete, de sésamo, de semilla de algodón o de maíz.

10 Las pomadas son preparaciones semisólidas grasas, que contienen el principio activo disuelto o en forma de dispersión. Las pomadas pueden formularse con diversos vehículos tales como parafina, plastibases (mezcla de polietileno con una serie de hidrocarburos), aceites vegetales, como por ejemplo, aceite de cacahuete, de sésamo, de oliva, de semilla de algodón, de almendra, de maíz, siliconas o polietilenglicoles, entre otros, o bien con una mezcla de los anteriores. Las pastas se preparan de forma análoga a las pomadas, y presentan una consistencia más sólida debido a que contienen mayor cantidad de sustancias sólidas insolubles.

15 Las espumas, se preparan según métodos bien conocidos por el experto en la materia, habitualmente preparando una suspensión de la sustancia activa en un vehículo adecuado, preferiblemente un aceite vegetal o semi-sintético, en presencia de un agente espesante, y posteriormente se dispone dicha suspensión en un recipiente cerrado con una válvula a través de la cual se introduce un gas propelente.

20 Los geles se obtienen a partir de un líquido que se gelifica por adición de un agente reológico o agente gelificante. Algunos agentes gelificantes adecuados para ser usados en la presente invención son, por ejemplo, la carragenina, goma guar, goma tragacanto, goma garrofín, pectina, agar, ácido algínico, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carbómeros, y polietilenglicol, entre otros.

25 Los geles pueden ser de tipo hidrofóbico, denominados también oleogeles, en los cuales el vehículo suele ser parafina líquida o un aceite; o bien de tipo hidrofílico, en los cuales el vehículo es agua, un alcohol hidrosoluble monohidroxílico o polihidroxílico, o una mezcla hidroalcohólica.

En el ámbito de esta invención, son especialmente preferidos los geles, especialmente los geles hidrofílicos, preparados preferiblemente a partir de una combinación de agua con un alcohol polihidroxílico.

30 También forma parte del objeto de la presente invención una composición farmacéutica en forma de gel hidrófilo para administración transvaginal que comprende pentoxifilina, alcohol polihidroxílico, agua, carbómero y agente alcalino.

En una realización preferida, la composición consiste esencialmente en pentoxifilina, alcohol polihidroxílico, agua, carbómero, agente alcalino y agente conservante.

35 Los autores de la presente invención han desarrollado una composición de pentoxifilina para administración transvaginal en forma de gel hidrófilo que comprende una mezcla de agua y un alcohol polihidroxílico como vehículo, un carbómero como agente gelificante y un agente alcalino. Esta composición puede ser aplicada ventajosamente para el tratamiento de parejas con infertilidad.

40 El alcohol polihidroxílico es un alcohol que contiene más de un grupo hidroxilo y para preparar la composición de la invención puede seleccionarse entre el grupo formado por propilenglicol, dipropilenglicol, glicerina, 1,2,6-hexanotriol, sorbitol, polietilenglicol 100 (PEG100), polietilenglicol 200 (PEG200), polietilenglicol 300 (PEG300) y polietilenglicol 400 (PEG400). Preferiblemente, se selecciona propilenglicol como alcohol polihidroxílico.

Un agente gelificante preferido son los carbómeros que, como es bien conocido por el experto en la materia, son polímeros reticulados del ácido acrílico. Entre los agentes reticulantes se pueden mencionar el éter alílico de sacarosa o el éter alílico de pentaeritritol.

45 Son especialmente preferidos los carbómeros cuya solución acuosa al 0,5% en peso/volumen y a un valor de pH comprendido entre 6 y 11 presenta una viscosidad comprendida entre 25000 y 700000 mPa.s. Entre los carbómeros que cumplen esta característica se encuentran el carbómero 934, el carbómero 934P y el carbómero 940, que comparten el número de registro CAS 9003-01-4. Estos productos se encuentran disponibles comercialmente bajo las denominaciones Carbopol[®] 934, Carbopol[®] 934P o Carbopol[®] 940. El más preferido es el carbómero 940, cuya solución acuosa al 0,5% en peso/volumen y a un valor de pH comprendido entre 6 y 11 presenta una viscosidad comprendida entre 40000 y 60000 mPa.s.

50 Es bien sabido que los carbómeros forman dispersiones coloidales ácidas al dispersarse en agua que presentan un valor de pH comprendido entre 2,5 y 3,5, y es necesario neutralizarlas con un agente alcalino para que

adquieran la consistencia de gel. Preferiblemente el agente alcalino se selecciona del grupo formado por L-lisina, L-arginina, bórax, hidróxido potásico, hidróxido sódico, amoníaco, bicarbonato sódico, aminometilpropanol, tetrahidroxipropiletildiamina, trometamina, amina de coco etoxilada (cocamina PEG15), diisopropanolamina, triisopropanolamina, y trietanolamina. Más preferiblemente se usa trietanolamina.

5 Una composición farmacéutica preferida para administración intravaginal según el uso de la presente invención, es un gel que comprende pentoxifilina, propilenglicol, carbómero, trietanolamina y agua.

Una composición farmacéutica particularmente preferida es un gel que consiste esencialmente en pentoxifilina, propilenglicol, carbómero, trietanolamina, agua y agente conservante.

10 Una composición farmacéutica preferida comprende pentoxifilina en una proporción en peso comprendida entre el 2% y el 10%, más preferiblemente entre el 3% y el 6%, y aún más preferiblemente el 4%; propilenglicol en una proporción en peso comprendida entre el 2% y el 15%, preferiblemente entre el 4% y el 10%, y aún más preferiblemente entre el 5% y el 7%; carbómero en una proporción en peso comprendida entre el 0,5% y el 2%, preferiblemente entre el 0,75% y el 1,5%, y aún más preferiblemente entre el 0,9% y el 1,2%; trietanolamina en una proporción en peso comprendida entre el 0,1% y el 1%, preferiblemente entre el 0,2% y el 0,8%, y aún más preferiblemente entre el 0,3% y el 0,6%; y agua en una proporción en peso comprendida entre el 75% y el 95%, más preferiblemente entre el 80% y el 92%, y aún más preferiblemente entre el 85% y el 90%.

En la composición de la invención la suma de los porcentajes en peso de los componentes es 100%.

Preferiblemente, el pH del gel está comprendido entre 5,5 y 7,5, más preferiblemente comprendido entre 6 y 6,5.

20 Los autores de la presente invención han observado que la administración de pentoxifilina en forma de gel hidrófilo resulta particularmente ventajoso para el uso de esta invención, ya que dicho gel presenta la particularidad de que se disuelve al entrar en contacto con el semen, gracias al proceso natural de licuefacción que experimenta el semen después de ser depositado en la vagina. De esta manera, con un gel hidrófilo se consigue de forma especialmente eficaz que los espermatozoides que se liberan de la trama mucilaginoso del semen puedan recibir de forma homogénea el contacto con la pentoxifilina.

Opcionalmente, las composiciones para aplicación transvaginal que forman parte de la presente invención, pueden contener uno o más excipientes adicionales, por ejemplo, antioxidantes, humectantes, conservantes, espesantes, emolientes, emulsionantes, agentes reguladores del pH, entre otros.

30 En las composiciones líquidas o semisólidas formuladas utilizando agua como vehículo, generalmente se incluyen un agente conservante. Entre los agentes conservantes preferidos se encuentran los parabenes (metilparabén, etilparabén, propilparabén, butilparabén), cloruro de benzalconio, y alcohol bencílico. Más preferiblemente se emplea una combinación de propilparabén y metilparabén.

Kit

35 Forma parte también de la invención un kit que incluye la composición de la invención e instrucciones para la administración de la misma.

En una realización preferida el kit incluye tres monodosis de entre 200 mg y 800 mg de pentoxifilina en cada una de ellas, preferiblemente entre 300 mg y 600 mg, más preferiblemente entre 350 mg y 450 mg, y aún más preferiblemente 400 mg de pentoxifilina.

40 Resultan preferidas las siguientes indicaciones para su autoadministración: la pareja debía realizar el coito con eyaculación vaginal en los días de máxima fertilidad, y debía introducir inmediatamente después el gel en la cavidad vaginal con el aplicador dispuesto a tal efecto, siendo recomendable permanecer en decúbito supino al menos durante una hora.

Los días de mayor fertilidad se pueden determinar mediante el empleo de los métodos habituales para ello, como por ejemplo, el test del moco cervical, ecografía vaginal, o test de ovulación.

45 Eventualmente, la composición de la invención se puede administrar simultáneamente con un inductor de la ovulación.

Las monodosis de la composición se pueden administrar indistintamente en 3 ciclos diferentes o en varios días del mismo ciclo.

Los ejemplos que siguen a continuación se exponen a efectos de ilustrar la invención, no para limitarla.

50 Ejemplo 1: Preparación de un gel de pentoxifilina para administración transvaginal

Se utilizaron los siguientes ingredientes para la preparación de 400 g de gel:

Ingrediente	Peso / volumen
Pentoxifilina	16 g
Carbómero 940	4 g
Propilenglicol	20 ml
Agua	c.s.p. 400 g de gel
Trietanolamina	c.s.p. pH (6-6,5) aprox. 1,5-2 ml
Propilparabén	c.s.
Metilparabén	c.s.

5 En un recipiente provisto de agitación, se introdujo el agua, el propilenglicol, y los agentes conservantes. Se mantuvo en agitación hasta la disolución completa. A la solución anterior se incorporó la pentoxifilina, y se agitó hasta completar la disolución.

A continuación se incorporó el carbómero, bajo intensa agitación y se dejó reposar el conjunto durante 24 h. Pasado este período de tiempo se ajustó el pH a un valor comprendido entre 6 y 6,5 con trietanolamina.

10 El gel obtenido tenía un contenido de pentoxifilina del 4% en peso. Este gel se envasó en un recipiente estéril, tipo tubo, que contenía 10 g de gel, y que estaba provisto de un aplicador vaginal.

Ejemplo 2: Ensayo de eficacia

15 La eficacia de la administración de pentoxifilina por vía intravaginal en el tratamiento de la infertilidad se ensayó en un grupo de 20 parejas seleccionadas según los mismos criterios que las harían susceptibles de una inseminación artificial conyugal, es decir, habían sido incapaces de conseguir un embarazo tras un período de al menos un año de mantener relaciones sexuales sin protección,

20 A dichas parejas se les suministraron 3 monodosis de 10 g cada una de un gel de pentoxifilina obtenido según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, con las siguientes indicaciones para su autoadministración: la pareja debía realizar el coito con eyaculación vaginal en los días de máxima fertilidad, y debía introducir inmediatamente después el gel en la cavidad vaginal con el aplicador dispuesto a tal efecto, siendo recomendable permanecer en decúbito supino al menos durante una hora.

Los días de mayor fertilidad se determinaron por test del moco cervical, ecografía vaginal, o test de ovulación.

En 6 de las parejas, se administró simultáneamente un inductor de la ovulación, clomifeno o gonadotropina humana purificada indistintamente.

25 El gel se administró en 3 ciclos diferentes o en varios días del mismo ciclo.

Se citó a las pacientes una vez transcurridas entre 15 y 20 horas después de cada administración y se realizó un examen microscópico del exudado endocervical. En todos los casos se observó:

- Una mejora de la calidad espermática en motilidad, tanto en casos de astenozoospermia como en casos de normospermia.

ES 2 395 801 B1

- Un número considerable de espermatozoides tipo A según la clasificación de la O.M.S.
- Una mejora de las características del moco cervical, en cuanto a su filancia, transparencia y diátesis leucocitaria.

5 Entre las 20 parejas tratadas con pentoxifilina por vía transvaginal se obtuvieron 4 gestaciones, es decir, una eficacia del 20%, que es considerablemente superior al que se obtiene por inseminación artificial conyugal (14,7%).

En ninguno de los casos se observaron efectos secundarios debido al tratamiento.

REIVINDICACIONES

- 1.- Uso de pentoxifilina para preparar un medicamento para el tratamiento de parejas con infertilidad administrado por vía transvaginal.
- 5 2.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque la infertilidad está causada substancialmente por infertilidad masculina.
- 3.- Uso según la reivindicación 2, caracterizado porque la infertilidad masculina es debida a anomalías en las características del semen.
- 4.- Uso según la reivindicación 3, caracterizado porque la infertilidad masculina es debida a astenozoospermia.
- 10 5.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la dosis de pentoxifilina está comprendida entre 200 mg y 800 mg en cada administración.
- 6.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la pentoxifilina se administra en combinación con un fármaco inductor de la ovulación.
- 7.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la pentoxifilina se administra antes y/o después de realizar el coito.
- 15 8.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el tratamiento se aplica como complemento de la técnica de inseminación artificial.
- 9.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el medicamento comprende pentoxifilina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 10.- Uso según la reivindicación 9, caracterizado porque el medicamento está en forma de óvulo, supositorio vaginal, comprimido vaginal, crema, pomada, pasta, gel o espuma.
- 11.- Uso según la reivindicación 10, caracterizado porque el medicamento está en forma de gel, pomada o crema.
- 12.- Uso según la reivindicación 11, caracterizado porque el medicamento está en forma de gel.
- 13.- Composición farmacéutica en forma de gel hidrófilo para administración transvaginal que comprende pentoxifilina, un alcohol polihidroalílico, agua, un carbómero y un agente alcalino.
- 25 14.- Composición según la reivindicación 13, caracterizada porque el alcohol polihidroalílico se selecciona entre el grupo formado por propilenglicol, dipropilenglicol, glicerina, 1,2,6-hexanotriol, sorbitol, polietilenglicol 100 (PEG100), polietilenglicol 200 (PEG200), polietilenglicol 300 (PEG300) y polietilenglicol 400 (PEG400).
- 15.- Composición según la reivindicación 14, caracterizada porque el alcohol polihidroalílico es propilenglicol.
- 30 16.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizada porque el carbómero presenta una viscosidad comprendida entre 25000 y 700000 mPa.s determinada en una solución acuosa del carbómero al 0,5% en peso/volumen y a un valor de pH comprendido entre 6 y 11.
- 17.- Composición según la reivindicación 16, caracterizada porque el carbómero presenta una viscosidad comprendida entre 40000 y 60000 mPa.s determinada en una solución acuosa del carbómero al 0,5% en peso/volumen y a un valor de pH comprendido entre 6 y 11.
- 35 18.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, caracterizada porque el agente alcalino se selecciona entre el grupo formado por L-lisina, L-arginina, bórax, hidróxido potásico, hidróxido sódico, amoníaco, bicarbonato sódico, aminometilpropanol, tetrahidroxipropilendiamina, trometamina, amina de coco etoxilada (cocamina PEG15), diisopropanolamina, triisopropanolamina, y trietanolamina.
- 19.- Composición según la reivindicación 18, caracterizada porque el agente alcalino es trietanolamina.
- 40 20.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, caracterizada porque la proporción de pentoxifilina en peso está comprendida entre el 2 % y el 10%.
- 45 21.- Composición según la reivindicación 20, caracterizada porque la composición comprende pentoxifilina en una proporción en peso comprendida entre el 2% y el 10%, propilenglicol en una proporción en peso comprendida entre el 2% y el 15%, carbómero en una proporción en peso comprendida entre el 0,5% y el 2%, trietanolamina en una proporción en peso comprendida entre el 0,1% y el 1% y agua en una proporción en peso comprendida entre el 75% y el 95%.

22.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 21, caracterizada porque la composición tiene un pH comprendido entre 5,5 y 7,5.

23.- Kit caracterizado porque incluye la composición según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 22 e instrucciones para la administración de la misma.

5 24.- Kit según la reivindicación 23, caracterizado porque incluye tres monodosis de entre 200 mg y 800 mg de pentoxifilina en cada una de ellas.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201131059

②② Fecha de presentación de la solicitud: 23.06.2011

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/522** (2006.01)
A61K9/06 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 99/21562 A1 (VIVUS, INC.) 06.05.1999, Resumen, página 5, línea 29 – página 6, línea 2, página 6, líneas 16-25, página 9, líneas 4-6, página 12, líneas 17-19, página 16, línea 26 – página 17, línea 3, página 17, líneas 11-18 y página 19, líneas 10-21 y reivindicaciones 1, 14-16, 18 y 26.	1, 9-14
A	WO 02/083102 A1 (CIMA LABS INC.) 24.10.2002, WO 02/083102 A1 [CIMA LABS INC.] 24.10.2002 Resumen, página 9, líneas 16-19, página 10, líneas 11-14 y reivindicaciones 16, 24 y 25.	1-24
A	BLANES ZAMORA R., et al. "El uso de pentoxifilina mejora la movilidad espermática en los casos de microinyección espermática con biopsia testicular." Revista Internacional de Andrología (2008) Vol. 6, páginas 242-248. Todo el documento.	1-24
A	US 6037346 A (VIVUS, INC.) 14.03.2000, Todo el documento.	1-24
A	MEHRANNIA T. "The effect of pentoxifylline in semen preparation for intrauterine insemination." Pakistan Journal of Medical Sciences (2009) Vol. 25, pages 359-363. Todo el documento.	1-24

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
31.08.2012

Examinador
M. J. García Bueno

Página
1/6



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201131059

②② Fecha de presentación de la solicitud: 23.06.2011

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/522** (2006.01)
A61K9/06 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	GRIVEAU J.F, et al. "Interest of pentoxifylline in ICSI with frozen-thawed testicular spermatozoa from patients with non-obstructive azzospermia." Reproductive BioMedicine Online (2006) Vol. 12, pages 14-18.Todo el documento.	1-24

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
31.08.2012

Examinador
M. J. García Bueno

Página
2/6

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, TXTF, XPESP, NPL, MEDLINE, BIOSIS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 31.08.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 2-8, 13-24	SI
	Reivindicaciones 1, 9-12	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 2-8, 15-24	SI
	Reivindicaciones 1, 9-14	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 99/21562 A1 (VIVUS, INC.)	06.05.1999
D02	WO 02/083102 A1 (CIMA LABS INC.)	24.10.2002
D03	BLANES ZAMORA R., et al. "El uso de pentoxifilina mejora la movilidad espermática en los casos de microinyección espermática con biopsia testicular." Revista Internacional de Andrología (2008) Vol. 6, páginas 242-248. Todo el documento.	2008
D04	US 6037346 A (VIVUS, INC.)	14.03.2000
D05	MEHRANNIA T. "The effect of pentoxifylline in semen preparation for intrauterine insemination." Pakistan Journal of Medical Sciences (2009) Vol. 25, pages 359-363. Todo el documento.	2009
D06	GRIVEAU J.F, et al. "Interest of pentoxifylline in ICSI with frozen-thawed testicular spermatozoa from patients with non-obstructive azzospermia." Reproductive BioMedicine Online (2006) Vol. 12, pages 14-18. Todo el documento.	2006

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud de invención consiste en el uso de la pentoxifilina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infertilidad (reivindicaciones 1-12), la composición farmacéutica que lo comprende (reivindicaciones 13-22), y el kit que incluye dicha composición con las instrucciones para la administración de la misma (reivindicaciones 23-24).

El documento D01 consiste en unos métodos y formulaciones para el tratamiento de una disfunción sexual femenina.

El documento D02 consiste en una nueva composición de emulsión en forme de polvo comprimible de libre fluidez, que mejora la velocidad y el grado de absorción de los fármacos. Uno de los principios activos que se nombran en el documento D02 es la pentoxifilina, y el propilenglicol se usa en la fase acuosa (ver resumen, página 9, líneas 16-19, página 10, líneas 11-14 y reivindicación 16).

Además, entre las formas de administración en los que se puede elaborar la composición está la tableta para administración vaginal, más específicamente los supositorios vaginales (ver reivindicaciones 24 y 25).

Sin embargo, el documento D02 no divulga el uso del medicamento elaborado para el tratamiento de problemas de fertilidad. Por lo tanto, el documento D02 es solo un documento que refleja el estado de la técnica.

El documento D03 consiste en un estudio para valorar si la pentoxifilina mejora los resultados de microinyección espermática con biopsia testicular (ver todo el documento).

El documento D04 consiste en un método de tratamiento de la disfunción eréctil en un individuo macho de mamífero mediante la administración local de un inhibidor de la fosfodiesterasa, como la pentoxifilina, siendo el modo preferente de administración la transuretral (ver todo el documento).

El documento D05 consiste en un estudio para evaluar si la adición in vitro de pentoxifilina al semen mejora el porcentaje de embarazos por inseminación intrauterina (ver todo el documento).

El documento D06 consiste en un estudio para determinar si el uso de la pentoxifilina estimula la motilidad del esperma (ver todo el documento).

1.- NOVEDAD (Art. 6.1 Ley 11/1986)**1.1.- Reivindicaciones 1, 9-12**

El documento D01 se considera el más representativo del estado de la técnica y divulga unas formulaciones farmacéuticas para la disfunción sexual femenina que comprende un agente vasoactivo, como la pentoxifilina (ver página 5, línea 29 — página 6, línea 2, página 12, líneas 17-19, y reivindicaciones 1, 14-16 y 26).

Además dicha composición se administra por vía vaginal en forma de gel (ver resumen, página 6, líneas 16-25, página 9, líneas 4-6, página 17, líneas 11-18 y reivindicación 18).

Por tanto, las reivindicaciones 1, 9-12 no se consideran nuevas a la vista del artículo 6.1 Ley 11/1986.

2.- ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 8.1 Ley 11/1986)**2.1.- Reivindicaciones 1, 9-12.**

Las reivindicaciones 1, 9-12 no implican actividad inventiva según el artículo 6.1 Ley 11/1986.

2.2.- Reivindicaciones 13-14.

La composición farmacéutica en forma de gel divulgada en el documento D01 comprende el agente vasoactivo, propilenglicol y un carbómero (ver página 16, línea 26- página 17, línea 3 y página 19, líneas 10-21).

El documento D01 difiere con respecto la reivindicación 13 de la presente solicitud de invención en que no se menciona que la composición farmacéutica comprenda agua y aun agente alcalino. Sin embargo, para la preparación de un gel dichos compuestos resultan obvios para un experto en la materia.

Por lo tanto, se considera que las reivindicaciones 13 y 14 no implican actividad inventiva según el artículo 8.1 Ley 11/1986.

2.3.- Reivindicaciones 2-8, 15-24.

Las reivindicaciones 2-8, 15-24 se consideran nuevas y no implican actividad inventiva en el sentido de los artículos 6.1 y 8.1 Ley 11/1986.