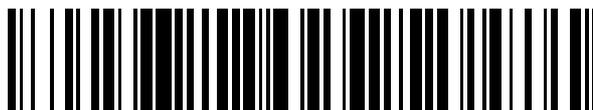


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 454**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/57** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06748657 .1**

96 Fecha de presentación: **24.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1868614**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.12.2007**

54

Título: **Régimen de dosificación para el tratamiento de una lesión cerebral traumática con progesterona**

30

Prioridad:

**24.03.2005 US 664728 P**

**24.10.2005 US 729663 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

**10.12.2012**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**10.12.2012**

73

Titular/es:

**EMORY UNIVERSITY (100.0%)**

**Office of Technology Transfer 1599 Clifton Road,  
NE 4th Floor  
Atlanta, GA 30322, US**

72

Inventor/es:

**HOFFMAN, STUART, W.;**

**KELLERMANN, ARTHUR, L.;**

**STEIN, DONALD, G.;**

**WRIGHT, DAVID, W.;**

**LOWERY-NORTH, DOUGLAS, W. y**

**CUTLER, SARAH MELISSA**

74

Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 392 454 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

Régimen de dosificación para el tratamiento de una lesión cerebral traumática con progesterona

5

## CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La invención se refiere a métodos para tratar lesiones cerebrales traumáticas.

10

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Entre 1,5 y 2 millones de estadounidenses sufren una lesión cerebral traumática (TCE) cada año (Anónimo, "Traumatic Brain Injury," Center for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, 2003, Vol. 2003). En EEUU se estima que el TCE es responsable de 50.000 muertes y 100.000 hospitalizaciones anualmente (Anónimo, "Traumatic Brain Injury," Center for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, 2003, Vol. 2003). Cerca de 80.000 se vuelven discapacitados anualmente, aproximadamente 17.000 de éstos requieren cuidado especializado de por vida (Kraus (1997) "Epidemiology of Head Injury," in Head Injury, ed. Cooper (Williams & Wilkins Co., Baltimore) págs 1-19; Selecki et al. (1982) Australian & New Zealand Journal of Surgery 52 (1):93-102). Además de la lesión inicial creada por el traumatismo brusco al cerebro, una fuerza biomecánica excesiva inicia una serie de efectos secundarios deletéreos que puede aumentar espectacularmente el tamaño de la lesión, morbilidad, y mortalidad desde días hasta meses después de la lesión inicial (McIntosh et al. (1996) Lab Invest, 74(2):315-42; Stambrook et al. (1990) Can J Surg 33(2):115-8). A pesar de la gravedad del problema, no se ha descubierto un tratamiento farmacológico eficaz para el TCE en seres humanos.

25

[0003] La infusión intravenosa continua (IV) permite un suministro rápido de fármacos y conseguir una concentración de suero de estado estacionario continuo, pero esta vía de administración de la progesterona no está aprobada por la FDA en Estados Unidos. Sólo se han observado tres estudios humanos que implican el uso de progesterona IV en Estados Unidos. En una prueba clínica de fase I inicial aprobada por la FDA (IND 33,580), Christen, et al. administraron progesterona IV disuelta en una emulsión de grasa de etanol-Intralípido 20% combinado con doxorubicina en unas 24 horas a 32 pacientes cancerosos sin efectos tóxicos (Christen et al. (1993) Journal of Clinical Oncology 11(12):2417-2426). En un segundo estudio, Allolio et al. observaron que las concentraciones de suero estable ( $C_{SS}$ ) de progesterona se podrían conseguir en voluntarios masculinos sanos (Allolio et al. (1995) European Journal of Endocrinology 133(6):696-700). El tercer estudio se hizo después del estudio realizado por Christen et al, pero fue una prueba de fase II que pone a prueba el efecto de coadministración de progesterona en dosis altas en las farmacocinéticas de paclitaxel. El manuscrito no presentaba información detallada de las farmacocinéticas de progesterona.

30

[0004] WO 02/30409 describe un método tratando una lesión del sistema nervioso central, dicho método comprende la administración a un paciente en su necesidad de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende progesterona.

40

[0005] Goss et al. describe los resultados de un estudio en ratas macho que intentan determinar la dosis de progesterona, efecto de respuesta en el rendimiento conductual y el receptor de expresión GABA-A después de una contusión cortical (Goss et al. (2003) Behavioral effects and anatomic correlates after brain injury: A progesterone dose-response study, Pharmacology Biochemistry and Behaviour 76(2):231-241). Durante el estudio, las ratas macho recibieron inyecciones de 0, 8, 16 o 32 mg/kg de progesterona. Según los autores, los resultados sugieren que dosis bajas y moderadas de progesterona son óptimas para facilitar la recuperación de comportamientos selectos y que el tratamiento de progesterona tras la lesión permite un intervalo de dosis más amplio que el tratamiento de antes de la lesión.

50

[0006] Después de una lesión traumática del sistema nervioso central, una serie de eventos fisiológicos conduce a la pérdida neuronal incluyendo, por ejemplo, una respuesta inmunitaria inflamatoria y excitotoxicidad resultante del impacto inicial que interrumpe los sistemas de receptores de glutamato, acetilcolina, colinérgicos, GABA<sub>A</sub>, y NMDA. Además, la lesión traumática del SNC es frecuentemente seguida de un edema cerebral y/o de médula espinal que aumenta la reacción en cascada de lesiones y conduce a otra muerte de células secundarias y se incrementa la mortalidad de pacientes. Se necesitan métodos para el tratamiento de lesiones traumáticas del SNC *in vivo* que sean apropiados para proveer un soporte trófico subsecuente para continuar con el tejido del sistema central restante, y mejorar así la recuperación y reparación funcional, bajo la reacción en cascada psicológica compleja de eventos que siguen la agresión inicial.

60

## RESUMEN DE LA INVENCION

[0007] Éste es un método para tratar una lesión cerebral traumática en un sujeto humano. El método comprende la administración al sujeto que lo necesite de al menos un ciclo de terapia, donde dicho ciclo comprende la administración de un régimen de dosificación intravenosa de dos niveles terapéuticamente efectivos de progesterona. El régimen de dosificación de dos niveles comprende un primer periodo de tiempo donde se administra al sujeto una dosis más alta de

65

progesterona por hora, seguida de un segundo periodo de tiempo donde se administra al sujeto una dosis más baja de progesterona por hora. El primer periodo de tiempo comprende una dosis por hora de progesterona de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 7.1 mg/kg durante al menos 1 hora o éste comprende una inyección en bolo. El segundo periodo de tiempo comprende una dosis por hora de progesterona de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg. En otros métodos, un tercer periodo de tiempo que comprende un protocolo de administración gradual se añade al régimen de dosificación de progesterona.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0008]

La figura 1 muestra que se pueden obtener rápidamente concentraciones estables de progesterona utilizando infusiones intravenosas continuas. Los círculos cerrados representan el perfil concentración-tiempo del suero para un paciente que recibe progesterona. Los triángulos sólidos representan el perfil concentración-tiempo del suero para un paciente que recibe una infusión de placebo. Las concentraciones de progesterona para pacientes que reciben una infusión de placebo se mantuvieron constantes a lo largo del periodo de estudio. Las concentraciones  $C_{SS}$  en pacientes que reciben progesterona se consiguen rápidamente y, una vez conseguidas, son estables a lo largo del periodo de infusión.

La figura 2 muestra que existe una correlación significativa entre  $C_{SS}$  previstos y medidos. Los  $C_{SS}$  fueron previstos como proporción del índice de infusión y de CL. Los valores previstos fueron comparados con los  $C_{SS}$  medidos en cada paciente por trazado de cada par de valores en la línea de identidad. El coeficiente de correlación de Spearman por rangos para esta relación fue 0.946 ( $p < 0.001$ ).

La figura 3 muestra el análisis de Bland-Altman de la correlación entre los  $C_{SS}$  previstos y medidos. Puesto que un gráfico de  $C_{SS}$  previstos versus medidos a menudo no revela una sobre o infra estimación (diagonal) sistemática, se llevó a cabo un análisis Bland-Altman. Los promedios de los valores previstos y medidos (abscisa) se representan comparados con la diferencia relativa de los dos valores (ordenada). La línea continua es el valor medio para la diferencia relativa ( $-0.8 \pm 12.2\%$ ;  $\text{media} \pm \text{SD}$ ) y las líneas de puntos representan el 95% de los intervalos seguros para los datos. Este gráfico demuestra claramente que no hay diagonal significativa asociada a este método de predicción.

La figura 4 muestra que los valores  $C_{SS}$  son considerablemente inferiores a los previstos basados en parámetros farmacocinéticos indicados previamente. Los  $C_{SS}$  medidos en los 21 hombres (círculos sólidos) y 11 mujeres (triángulos sólidos) se han representado individualmente. Las líneas continuas y de puntos representan nuestras concentraciones de destino originales de  $450 \pm 100$  ng/mL. Estos datos demuestran claramente que en pacientes con TCE, los valores  $C_{SS}$  son significativamente inferiores a los previstos usando los parámetros farmacocinéticos indicados previamente.

La figura 5 provee un esquema del protocolo de registro para la selección del paciente para el estudio de TCE.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0009] La presente invención será descrita más detalladamente de ahora en adelante en referencia a los dibujos anexos, en los que se muestran sólo algunas de las formas de realización de la invención.

[0010] Muchas modificaciones y otras formas de realización de la invención expuesta aquí pueden ser imaginadas por los expertos en la materia a quienes pertenecen estas invenciones, teniendo el beneficio de las instrucciones presentadas en las descripciones precedentes y los dibujos asociados. Por lo tanto, se debe entender que las invenciones no se deben limitar a las formas de realización específicas descritas.

[0011] Una lesión traumática del SNC se caracteriza por un impacto físico en el sistema nervioso central. Por ejemplo, una lesión cerebral traumática se produce cuando el cerebro está expuesto a una fuerza física que implica daños progresivos de las células neuronales y/o la muerte celular. Una lesión cerebral traumática puede ser generada por un golpe en la cabeza y manifestarse como una herida abierta o como una herida cerrada. Se pueden producir daños cerebrales severos debido a laceraciones, fracturas de cráneo, y por otra parte, incluso cuando no hay signos externos de lesiones de cabeza. Por consiguiente, los métodos de la invención se pueden utilizar para tratar una lesión cerebral traumática, incluyendo, traumatismos cerrados, así como traumatismos penetrantes.

[0012] Las fuerzas físicas que producen una lesión cerebral traumática pueden tener como efecto generar tres tipos de lesión: fractura del cráneo, lesión parenquimal, y lesión vascular. Las lesiones parenquimales incluyen conmoción, lesión parenquimal directa y lesión axonal difusa. Las conmociones se caracterizan como un síndrome clínico de alteración de conciencia secundaria de una lesión en la cabeza generada típicamente por un cambio en el movimiento de la cabeza (movimiento de la cabeza detenida contra una superficie irregular). La patogénesis de la rotura repentina de la actividad nerviosa se desconoce, pero las anomalías fisiológicas y bioquímicas que se generan incluyen, por ejemplo, la despolarización debido a flujos iónicos excitativos mediados por aminoácido a través de las membranas celulares, la depleción de la adenosina trifosfato mitocondrial, y la alteración de la permeabilidad vascular. El síndrome posconmocional puede mostrar una evidencia de lesión parenquimal directa, pero en algunos casos no hay evidencia de daños.

5 [0013] La contusión y laceraciones son condiciones en las que se produce la lesión parenquimal directa del cerebro, sea a través de la transmisión de energía cinética al cerebro y hematomas análogos a lo que se ve en los tejidos blandos (contusión) o por penetración de un objeto y desgarramiento de los tejidos (laceración). Un golpe en la superficie del cerebro conduce a un desplazamiento rápido de tejidos, alteración de canales vasculares y hemorragia posterior, lesión tisular y edema. Una evidencia morfológica de la lesión neuronal en el cuerpo incluye picnosis del núcleo, eosinofilia del citoplasma, y la desintegración de la célula. Además, la inflamación axonal se puede desarrollar en las proximidades de las neuronas dañadas y también a grandes distancias lejos del sitio del impacto. La respuesta inflamatoria del tejido deteriorado sigue su curso habitual con neutrófilos que preceden a la aparición de macrófagos.

15 [0014] Conforme a los métodos de la presente invención, se utiliza la progesterona para promover una respuesta terapéutica positiva con respecto a la lesión del sistema nervioso central traumático. Por "tratamiento" se entiende cualquier mejora en el sujeto que tiene una lesión traumática cerebral incluyendo tanto la recuperación morfológica mejorada (es decir, viabilidad de tejido mejorada) como la recuperación conductual. La mejora se puede caracterizar como un aumento tanto del índice y/o como de la extensión de la recuperación anatómica y conductual después de la lesión traumática. Por consiguiente, una "respuesta terapéutica positiva" incluye ambas respuestas, completa y parcial. Varios métodos para determinar si una respuesta completa o parcial terapéutica ha ocurrido se discuten más detalladamente en otra parte de la presente.

20 [0015] La neurodegeneración es la pérdida progresiva de neuronas en el sistema nervioso central. Como se utiliza en este caso la "neuroprotección" es la detención y/o progresión inversa de neurodegeneración después de una lesión traumática del sistema nervioso central. Varios eventos fisiológicos generan la neurodegeneración de los tejidos cerebrales después de una lesión traumática cerebral. Estos eventos incluyen, por ejemplo, edema cerebral, destrucción de la integridad vascular, aumento de la respuesta inmunológica e inflamatoria, desmielinización, y peroxidación lipídica. Por lo tanto los métodos de la invención son útiles también para reducir y/o prevenir eventos fisiológicos que generan la neurodegeneración. Específicamente, la presente invención provee métodos para reducir o eliminar la muerte celular neuronal, el edema, la isquemia, y aumentar la viabilidad del tejido después de una lesión traumática al sistema nervioso central.

30 [0016] La terapia con progesterona de la invención se administra a un sujeto con una lesión traumática cerebral. Tal y como se define aquí, el sujeto es un humano. En formas de realización específicas, el humano es un adulto (mayor de 18 años), mientras que en otras formas de realización, el humano es un niño (menor de 18 años). El niño puede ser un neonato, un bebé, un niño, preadolescente o postadolescente y el rango de edad aproximadamente a partir del nacimiento, de 1 mes a aproximadamente 2 años, de aproximadamente 1 año a aproximadamente 5 años, de aproximadamente 4 años a aproximadamente 9 años, de aproximadamente 8 años a aproximadamente 14, o de aproximadamente 13 a aproximadamente más de 18 años. Además, el humano puede tener aproximadamente 55 a 60, 60 a 65, 65 a 70, 70 a 75, 75 a 80, 80 a 85, 85 a 90, 90 a 95 años o más.

40 [0017] La presente invención proporciona un método para tratar una lesión cerebral traumática por administración de progesterona a un sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende la concentración de una progesterona que es suficiente para suscitar un efecto terapéutico. Así, la concentración de una progesterona en una unidad de dosis administrada conforme a la presente invención es efectiva en el tratamiento o prevención de daños neuronales que siguen a una lesión traumática en el cerebro y por lo tanto, provoca un efecto neuroprotector. La cantidad terapéuticamente efectiva dependerá de muchos factores incluyendo, por ejemplo, la actividad específica de la progesterona, la gravedad y tipo de lesión traumática, el daño neuronal resultante, la receptividad del paciente, el peso del paciente, con otra variabilidad intrapersonal, el modo de administración, y la formulación de progesterona usada.

50 [0018] Las composiciones que comprenden la concentración terapéuticamente efectiva de progesterona se administra por vía intravenosa. Cuando se administra por vía intravenosa, la composición farmacéutica comprendiendo la progesterona se puede administrar por infusión en un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 120 horas. En algunas formas de realización, la infusión de la progesterona se produce en un periodo de aproximadamente 24 a aproximadamente 72 horas, en un periodo de aproximadamente 48 a aproximadamente 96 horas, o en un periodo de aproximadamente 24 a aproximadamente 120 horas.

[0019] La progesterona se puede administrar una o varias veces un día. La duración del tratamiento puede ser una vez al día durante un periodo de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o más.

60 [0020] Por ejemplo, una unidad de dosificación se puede administrar desde aproximadamente 0 horas hasta aproximadamente 1 hora, desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente de 24 horas, de 1 a 72 horas, de 1 a 120 horas, o aproximadamente desde 24 horas al menos hasta aproximadamente 120 horas después de la lesión. Alternativamente, la unidad de dosificación se puede administrar desde aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 40, 48, 72, 96, 120 horas o más después de la lesión. Unidades de dosis posteriores pueden ser administradas en cualquier momento después de la administración inicial para

conseguir un efecto terapéutico. Por ejemplo, otras unidades de dosis se pueden administrar para proteger al sujeto de la onda secundaria de edema que puede ocurrir durante los primeros días después de la lesión.

5 [0021] La terapia con la progesterona comprende un "régimen de dosificación de progesterona en dos niveles". Por "régimen de dosificación de progesterona de dos niveles" se indica que el sujeto que experimenta la terapia con progesterona recibe la administración de progesterona durante dos períodos de tiempo de dosificación de progesterona. Los periodos de dos tiempos pueden tener una duración combinada de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 7 días, incluyendo, 1, 2, 3, 4, o 5 días o aproximadamente 15, 15, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, o 144 horas o aproximadamente 1 a 24 horas, aproximadamente 12 a 36 horas, aproximadamente 24 a 48 horas, aproximadamente 36 a 60 horas, aproximadamente 48 a 72 horas, aproximadamente 60 a 96 horas, aproximadamente 72 a 108 horas, aproximadamente 96 a 120 horas, o aproximadamente 108 a 136 horas. En una forma de realización, el régimen de dosificación de progesterona tiene una duración combinada de aproximadamente 1 día a aproximadamente 5 días; en otras formas de realización, el régimen de dosificación de progesterona tiene una duración combinada de aproximadamente 1 día a aproximadamente 3 días.

10 [0022] la dosis total de progesterona que debe ser administrada cada hora durante los primeros y segundos períodos de tiempo del régimen de dosificación de dos niveles de progesterona se elige de tal modo que una dosis de infusión total más alta de progesterona por hora se provee durante el primer período de tiempo y una dosis de infusión inferior de progesterona por hora se provee durante el segundo período de tiempo. La duración del primer y segundo periodo de tiempo individual del régimen de dosificación de dos niveles de progesterona puede variar, dependiendo de la salud del individuo y del historial de la lesión traumática. Generalmente, se administra al sujeto una dosis de infusión total mayor de progesterona cada hora durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 o 24 horas del 1er día hasta el 5º día del régimen de dosificación de dos niveles de progesterona. La extensión del segundo período de tiempo se puede ajustar así, y oscila por ejemplo, entre aproximadamente 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas, 120 horas o desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 36 horas, aproximadamente 24 a aproximadamente 36 horas, aproximadamente 24 a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 36 horas a aproximadamente 60 horas, aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, aproximadamente 60 horas a aproximadamente 84 horas, aproximadamente 72 horas a aproximadamente 96 horas, o desde aproximadamente 108 horas hasta aproximadamente 120 horas. Así, por ejemplo, donde el régimen de dosificación de dos niveles de progesterona tiene una duración combinada de 3 días, las dosis totales más altas de progesterona se pueden administrar durante la primera hora, y la dosis por hora más baja total de progesterona se puede administrar durante un periodo de 2 a 72 horas.

20 [0023] La invención también incluye un protocolo de administración que proporciona un régimen de dosificación de progesterona de dos niveles que proporciona una exposición inicial a dosis más altas por hora de progesterona, y una exposición posterior de dosis inferiores por hora de progesterona donde el primer régimen de dosificación de progesterona se administra por una única inyección en bolo, seguida de un segundo período de tiempo de administración de progesterona IV.

35 [0024] El área debajo de la curva (AUC) se refiere al área debajo de la curva que sigue la concentración de suero (nmol/L) de progesterona en un tiempo dado siguiendo la administración IV del estándar de referencia de progesterona. Por "estándar de referencia de progesterona" se entiende la formulación de progesterona que sirve de base para la determinación de la dosis de progesterona total por hora a un sujeto humano con una lesión cerebral traumática de acuerdo con el régimen de dosificación de dos niveles de progesterona para conseguir el efecto positivo deseado, es decir, una respuesta terapéutica positiva mejorada con respecto a lo que se ha observado sin la administración de progesterona. Para la determinación del AUC para el estándar de referencia de progesterona, véase la Sección Experimental, Ejemplo 1. Por consiguiente, el total de dosis de progesterona que se debe administrar por hora durante el régimen de dosificación de dos niveles de progesterona puede así permitir una concentración sérica final de progesterona de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 1000 ng/ml, de aproximadamente 1100 ng/ml a aproximadamente 1450 ng/ml, 100 ng/ml a aproximadamente 250 ng/ml, de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 350 ng/ml, de aproximadamente 300 ng/ml a aproximadamente 450 ng/ml, de aproximadamente 350 ng/ml a aproximadamente 450 ng/ml, de aproximadamente 400 ng/ml a aproximadamente 550 ng/ml, de aproximadamente 500 ng/ml a aproximadamente 650 ng/ml, de aproximadamente 600 ng/ml a aproximadamente 750 ng/ml, de aproximadamente 700 ng/ml a aproximadamente 850 ng/ml, de aproximadamente 800 ng/ml a aproximadamente 950 ng/ml, de aproximadamente 900 ng/ml a aproximadamente 1050 ng/ml, de aproximadamente 1000 ng/ml a aproximadamente 1150 ng/ml, de aproximadamente 1100 ng/ml a aproximadamente 1250 ng/ml, de aproximadamente 1200 ng/ml a aproximadamente 1350 ng/ml, de aproximadamente 1300 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml. En formas de realización específicas, la concentración sérica de progesterona comprende aproximadamente 100 ng/ml, 250 ng/ml, 300 ng/ml, 350 ng/ml, 360 ng/ml, 370 ng/ml, 380 ng/ml, 390 ng/ml, 400 ng/ml, 410 ng/ml, 420 ng/ml, 430 ng/ml, 440 ng/ml, 450 ng/ml, 500 ng/ml, 750 ng/ml, 900 ng/ml, 1200 ng/ml, 1400 ng/ml, o 1600 ng/ml.

40 [0025] Los métodos de la presente invención también contemplan formas de realización donde un sujeto que experimenta un régimen de dosificación de dos niveles de progesterona tiene un período de tiempo sin dosificación de progesterona. Por ejemplo, cuando se realiza un régimen de dosificación de progesterona, el período de tiempo sin

progesterona puede producirse entre la conclusión del primer período de tiempo del régimen de dosificación de dos niveles de progesterona y la iniciación del segundo período de tiempo del régimen de dosificación de dos niveles de progesterona. Por ejemplo, uno podría contemplar el primer período de tiempo siendo administrado en un pre-ajuste de hospital, por ejemplo en el sitio del traumatismo. El segundo período de tiempo podría luego iniciarse tras la llegada a un hospital. En estas formas de realización, el régimen de dosificación de progesterona de dos niveles se interrumpe de manera que dosificación de progesterona se detiene durante un periodo de aproximadamente 15 minutos, 30 minutos, 1 hr, 2 hr, 3 hr, 4 hr, 5 hr, 6 hr o más.

[0026] En otras formas de realización, la terapia de dos niveles de progesterona comprende un periodo final en el que se reduce la administración de progesterona. Por "reducción de administración" se entiende un protocolo de administración que reduce la dosis de administración al paciente y produce así una reducción gradual y eliminación eventual de progesterona, en un periodo de tiempo fijo o bien tiempo determinado empíricamente por una evaluación del médico basada en el control regular de una respuesta terapéutica de un sujeto con una lesión cerebral traumática. El periodo de administración reducida de progesterona puede ser de aproximadamente 12, 24, 36, 48 horas o más. Alternativamente, el periodo de administración reducida de progesterona puede variar de aproximadamente 1 a 12 horas, de aproximadamente 12 a aproximadamente 48 horas, o de aproximadamente 24 a aproximadamente 36 horas.

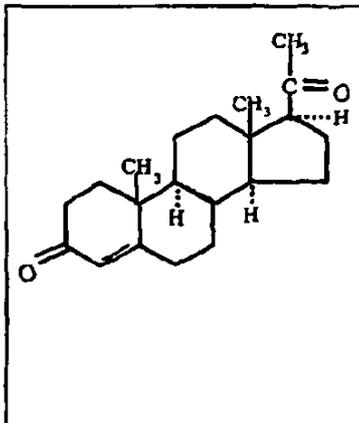
[0027] La reducción de fármaco empleada puede ser una reducción "lineal". Por ejemplo, un reducción lineal del "10%" de 500 mg serían 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50. Alternativamente, una reducción exponencial puede ser empleada, la cual, si se usa el programa mencionado arriba como ejemplo, la reducción exponencial sería, por ejemplo, de 500, 450, 405, 365, 329, 296, 266, 239, etc. Por consiguiente, aproximadamente una reducción exponencial o lineal de 5%, 10%, 20%, 30%, o 40% se puede usar en los métodos de la invención. Además, se podría emplear una reducción exponencial o lineal de aproximadamente 1% a 5%, aproximadamente 6% a 10%, aproximadamente 11% a 15%, aproximadamente 16% a 20%, aproximadamente 21% a 25%, aproximadamente 26% a 30%, aproximadamente 31% a 35%, aproximadamente 36% a 40%. Alternativamente, el horario de reducción se puede determinar en base a la evaluación del médico sobre la respuesta del paciente a la terapia. Se pueden encontrar métodos adicionales de administración reducida, por ejemplo, en la Solicitud Provisional estadounidense 60/729,663, solicitada el 24 de octubre de 2005.

[0028] Cuando un sujeto se somete a una terapia según los regímenes de dosificación mencionados previamente exhibe una respuesta parcial, o una recaída seguida de una mejora en el primer ciclo de la terapia, se pueden necesitar aplicaciones posteriores de una terapia con progesterona para conseguir una respuesta terapéutica parcial o completa. Así, después de un periodo de tiempo que no forma parte de un primer periodo de tratamiento, que comprendía un régimen de dosificación de dos niveles de progesterona, un sujeto puede recibir uno o más períodos de tratamiento adicionales comprendiendo regímenes de dosificación constante o bien de dos niveles de progesterona. Tal periodo de tiempo de descanso entre períodos de tratamiento se denomina en este caso como período de tiempo de discontinuación. Es conocido que la duración del periodo de tiempo de discontinuación depende del grado de respuesta del sujeto (es decir, completa, igual, parcial) obtenido con cualquier periodo de terapia de progesterona.

[0029] Estas sesiones múltiples de tratamiento se definen aquí como ciclos de mantenimiento, donde cada ciclo de mantenimiento comprende un régimen de dos niveles de progesterona. Por "régimen de dosificación completo de dos niveles de progesterona" se entiende que se ha administrado al sujeto tanto el primer periodo como el segundo periodo de dosificación de progesterona. La necesidad de ciclos de mantenimiento múltiples se puede evaluar controlando la mejora conductual y fisiológica del paciente. La duración entre los ciclos de mantenimiento pueden ser de aproximadamente 1 h, 15 h, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días u otros períodos de tiempo de este tipo en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 14 días.

[0030] El término "progesterona" como se utiliza en este caso se refiere a un elemento de la familia progestina y comprende una hormona esteroide de carbono 21. La progesterona es también conocida como D4-pregneno-3,20-diona;  $\delta$ 4-pregneno-3,20-diona; o pregn-4-eno-3,20-diona y su estructura se provee más abajo en la fórmula (I). La progesterona usada en los métodos de la invención puede ser de origen natural o sintético.

Fórmula I



- 5 [0031] La composición comprendiendo progesterona que se emplea en los métodos de la invención pueden comprender también un portador farmacéuticamente aceptable, orgánico o inorgánico, sólido o líquido. El portador puede contener también conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, tampones, solventes y sales. Las composiciones se puede esterilizar y existen en forma de sólidos, particulantes o polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones. En una forma de realización, la progesterona se disuelve en etanol, o cualquier otro portador que permita que la progesterona se disuelva.
- 10 [0032] La progesterona se puede formular según métodos conocidos para preparar composiciones farmacéuticamente útiles, tales como por mezcla con un vehículo portador farmacéuticamente aceptable. Vehículos adecuados y su formulación están descritos, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (16ª ed., Osol, A. (ed.), Mack, Easton PA (1980)). Para formar una composición farmacéuticamente aceptable adecuada para una administración efectiva, estas composiciones van a incluir una cantidad efectiva de progesterona, o bien solas, o con una cantidad
- 15 adecuada de vehículo portador.
- [0033] El portador farmacéuticamente aceptable de la presente invención es líquido, o liberación de tiempo. Portadores líquidos típicos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, ciclodextrina, intralípidos, y emulsiones similares. Los expertos en la técnica están familiarizados con portadores apropiados para cada uno de los métodos de
- 20 administración utilizados comúnmente. Además, es reconocido que la cantidad total de progesterona administrada como una dosis terapéutica efectiva dependerá tanto de la composición farmacéutica que se administra (es decir, el portador utilizado) como del modo de administración.
- [0034] En una forma de realización, el portador comprende ciclodextrina. Por ejemplo, la formación puede comprender progesterona disuelta en un 22,5% de 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (Sigma). Ver, por ejemplo, Goss et al. (2003) Pharm. Biochem. and Behavior 76:231-242, el contenido del cual se incorpora aquí por referencia. En otra forma de
- 25 realización, el portador comprende intralípidos. En una forma de realización, se emplea Intralipid® 20% (Fresenius Kabi Pharmaceuticals, Clayton, NC). Las propiedades lipofílicas de Intralipid® 20% permiten hasta 4 gm de progesterona por 1 litro de intralípidos para ser disuelto en solución.
- 30 [0035] Métodos adicionales farmacéuticos se pueden emplear para controlar la duración de acción. Preparaciones de liberación controladas se pueden conseguir por el uso de polímeros para acomplejar o absorber la progesterona. La entrega controlada se puede realizar por selección apropiada de macromoléculas (por ejemplo, poliésteres, poliaminoácidos, polivinilpirrolidona, etileno-vinilacetato, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o sulfato de protamina). El índice de liberación del fármaco se puede controlar también mediante la alteración de la concentración de tales
- 35 macromoléculas.
- [0036] Otro método posible para el control de la duración de la acción comprende incorporar los agentes terapéuticos en partículas de una sustancia polimérica tales como poliésteres, poliaminoácidos, hidrogeles, poli (ácido láctico) o copolímeros de vinilacetato etileno. Alternativamente, se pueden capturar los agentes terapéuticos en microcápsulas preparadas por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, por el uso de
- 40 hidroximetil celulosa o microcápsulas de gelatina o microcápsulas de poli(metilmetakrilato), respectivamente, o en un sistema de administración de fármacos a base de coloide, por ejemplo, liposomas, albúmina, microesferas, microemulsiones, nanopartículas, nanocápsulas, o en macroemulsiones. Tales instrucciones están descritas en
- 45 Remington's Pharmaceutical Sciences (1980).

5 [0037] En otras formas de realización de la presente invención, al menos un agente neuroprotector adicional se puede combinar con la progesterona para mejorar la neuroprotección después de una lesión cerebral traumática. Tales agentes incluyen, por ejemplo, compuestos que reducen el excitotoxicidad del glutamato y mejoran la regeneración neuronal. Tales agentes pueden ser seleccionados a partir de, pero sin limitarse a éste, el grupo comprendiendo factores de crecimiento. Por "factores de crecimiento" se define una molécula de señalización de polipéptido extracelular que estimula una célula para su crecimiento o proliferación. Cuando la progesterona se administra junto a otros agentes farmacéuticamente activos, (es decir, otros agentes neuroprotectores) incluso menos cantidad de progesterona puede ser efectiva terapéuticamente.

10 [0038] La progesterona se puede administrar per se o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se usa en medicina, las sales de la progesterona deben ser ambas farmacológicamente y farmacéuticamente aceptables, pero las sales no aceptables farmacéuticamente pueden ser usadas adecuadamente para preparar el compuesto libre activo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y no se excluyen del alcance de esta invención. Tales sales farmacológicamente y farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por reacción de una progesterona con un ácido orgánico o inorgánico, usando métodos estándar detallados en la bibliografía. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de ácidos orgánicos formados a partir de un anión fisiológicamente aceptable, tal como, tosglato, metenosulfurato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, etc. Sales de ácido inorgánico se pueden formar a partir de, por ejemplo, sales de hidrocioruro, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato. Además, sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar como sales de metal alcalino o alcalinotérreas, tales como sodio, potasio, o sales de calcio del grupo de ácido carboxílico.

25 [0039] Así la presente invención proporciona también formulaciones o composiciones farmacéuticas, para el uso médico con humanos, que comprenden la progesterona o una sal derivada farmacéuticamente aceptable con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente cualquier otro ingrediente terapéutico, tal como otros agentes neurotróficos. El(los) portador(es) debe(n) ser farmacéuticamente aceptable(s) en la medida en que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación y no indebidamente deletéreo para el receptor del mismo.

30 [0040] Las composiciones incluyen aquellas adecuadas para la administración intravenosa. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen el paso de llevar el agente activo en asociación con un portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones están preparadas uniformemente e íntimamente para llevar el compuesto activo en asociación con un portador líquido.

35 [0041] En una forma de realización, se usa progesterona micronizada. El proceso de micronización reduce el tamaño de partícula y mejora la disolución. Prometrian es un ejemplo de una formulación micronizada de progesterona.

40 [0042] Las formulaciones adecuadas para la administración intravenosa comprenden convenientemente una preparación estéril acuosa del compuesto activo, que puede ser isotónico con la sangre del receptor.

45 [0043] Además, la presente invención proporciona formulaciones liposómicas de la progesterona y sales derivadas. La tecnología para formar suspensiones liposómicas es bien conocida en la materia. Cuando la progesterona o sal de ésta es una sal soluble en agua, usando una tecnología de liposomas convencional, éstas se pueden incorporar en vesículas lipidas. En este ejemplo, debido a la solubilidad del agua del compuesto o sal, el compuesto o sal será sustancialmente arrastrado al centro hidrofílico o núcleo de los liposomas. La capa lipídica utilizada puede ser de cualquier composición convencional y puede incluir colesterol o no. Cuando el compuesto o sal de interés es insoluble en agua, con el uso de nuevo de la tecnología convencional de formación de liposomas, la sal puede ser sustancialmente arrastrada hasta la doble capa lipídica hidrofóbica que forma la estructura del liposoma. En cualquier ejemplo, se puede reducir el tamaño de los liposomas que se producen, como a través del uso de la sonicación estándar y técnicas de homogenización. Las formulaciones liposómicas que contienen la progesterona o sales derivadas, se puede liofilizar para producir un liofilizado que se puede reconstituir con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como el agua, para regenerar una suspensión liposómica.

55 [0044] Además de los ingredientes mencionados, las composiciones de la invención pueden incluir también uno o más ingrediente(s) adicional(es) seleccionado(s) del grupo que consiste en diluyentes, tampones, aromatizantes, ligantes, desintegrantes, surfactantes, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares.

60 [0045] Se pueden utilizar ensayos conductuales para determinar el índice y extensión de recuperación conductual en respuesta al tratamiento. Las habilidades motrices mejoradas del paciente, ejecución de aprendizaje espacial, función cognitiva, percepción sensorial, discurso y/o una reducción de la tendencia a sufrir un ataque se pueden utilizar también para medir el efecto neuroprotector. Tales ensayos funcionales/conductuales usados para evaluar las funciones sensomotrices y de reflejo se describen en, por ejemplo, Bederson et al. (1986) Stroke 17:472-476, DeRyck et al. (1992) Brain Res. 573:44-60, Markgraf et al. (1992) Brain Res. 575:238-246, Alexis et al. (1995) Stroke 26:2336-2346; todos ellos están aquí incorporados por referencia. El mejoramiento de la supervivencia neuronal se puede medir también usando la Escala Escandinava de Ictus (SSS, del inglés Scandinavian Stroke Scale) o el índice Barthl.

- 5 [0046] El tratamiento de una lesión cerebral traumática puede ser controlado usando una variedad de mediciones neurológicas. Por ejemplo, unas respuestas terapéuticas parciales se pueden controlar determinando si, por ejemplo existe una mejora en los sujetos a) máxima diaria en la puntuación de coma de Glasgow; b) duración de coma; 3) presión intracraneal diaria - niveles de intensidad terapéutica; 4) extensión de efecto de masa / edema cerebral medido en escáneres TC consecutivos; y, 5) duración de asistencia respiratoria. Una breve descripción de cada uno de estos ensayos se provee más abajo. Una breve descripción de cada uno de estos ensayos se provee más abajo.
- 10 [0047] La puntuación de coma de Glasgow (índice GCS, del inglés Glasgow Coma Score) es una reflexión sobre la profundidad de conciencia afectada y se obtiene mejor después de una reanimación inicial (oxigenación, rehidratación y soporte de presión sanguínea) pero antes del uso de fármacos sedantes, agentes de bloqueo neuromusculares, o intubación endotraqueal.
- 15 [0048] La duración del coma se definirá como el número de horas del tiempo de lesión en las que el sujeto es incapaz de responder voluntariamente a instrucciones o estimulación mecánica. Para sujetos no entubados, esto equivale a una puntuación de GCS > 8. Para pacientes entubados, esto se correlaciona con una puntuación motora de GCS > 5. Se ha descubierto que la duración del coma permite resultados funcionales (Uhler et al. (1994) *Neurosurgery* 34(1): 122-8; Jiang et al. (1996) *Brain Res* 735(1): 101- 7; y Gonzalez-Vidal et al. (1998) *Arch Med Res* 29(2): 117-24). El tiempo transcurrido en un coma inducido farmacológicamente por otras cuestiones que una lesión cerebral se debe sustraer en el análisis final.
- 20 [0049] La presión intracraneal (PIC) de pacientes con TCE grave se controla frecuentemente con un dispositivo de presión intracraneal. Controlar la PIC puede proporcionar una medida de edema cerebral. No obstante, la variabilidad inherente y las complejidades de los análisis debido a las intervenciones terapéuticas destinadas a la reducción de la PIC se confunden con el uso de mediciones de PIC. Para ajustar estas intervenciones se desarrolló una escala de intensidad terapéutica. Esta escala, conocida como el nivel de intensidad terapéutico (TIL), mide el tratamiento de la agresividad para PICs elevadas (Allolio et al. (1995) *European Journal of Endocrinology* 133(6): 696-700; Adashi et al. (1996) *Reproductive endocrinology, surgery, and technology Philadelphia: Lippincott-Raven*; y Beers et al. eds. (1999) *The Merck manual of diagnosis and therapy, 17ª ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, N.J.*).
- 25 [0050] La extensión del edema cerebral y del efecto de masa se puede determinar por escáneres CT. Por ejemplo, se puede medir el volumen de lesiones focales. Las lesiones de masa, sean anomalías de gran densidad o de densidad mixta, serán evaluadas midiendo el área de la anomalía como región de interés, multiplicando el área por el grosor del corte, y sumando estos volúmenes para cortes contiguos que muestran la misma lesión. Cada lesión será medida tres veces, y el volumen medio será anotado. Se ha comprobado que esta técnica es fiable (García-Estrada et al. (1993) *Brain Res* 628(1-2): 271-8).
- 30 [0051] Las lesiones intracerebrales se pueden caracterizar más por la ubicación (frontal, temporal, parietal, occipital, en ganglios basales, o cualquier combinación). Cuando existe una zona edematosa, su volumen (el perímetro hipodenso) se puede medir y analizar separadamente. La desviación de la línea media se medirá usando el septum pellucidum como la estructura de línea media. La tasa del ventrículo cerebral (VBR) se calculará para cuantificar el grado de atrofia cerebral. Levin et al. ((1981) *Archives of Neurology* 38(10):623-9) descubrieron que el VBR tenía una fiabilidad satisfactoria con examinadores diferentes, y se relacionaba tanto con la gravedad de lesión aguda como una secuela neuroconductual (Hoffman et al. (1994) *J Neurotrauma* 11(4): 417-31).
- 35 [0052] La duración de la asistencia respiratoria se definirá como el número de horas en las que el paciente recibe ventilación mecánica de presión positiva (Uhler et al. (1994) *Neurosurgery* 34(1): 122-8; Jiang et al. (1996) *Brain Res* 735(1): 101-7; y Gonzalez-Vidal et al. (1998) *Arch Med Res* 29(2): 117-24). El tiempo transcurrido bajo asistencia respiratoria por otras razones que una lesión cerebral será sustraído en el análisis final.
- 40 [0053] Además de las mediciones neurológicas mencionadas arriba, una respuesta terapéutica parcial puede ser evaluada también a través de varios resultados neuropsicológicos y funcionales. Se conocen diferentes medidas estandarizadas de rendimiento funcional y neuropsicológico. Por ejemplo, los sujetos pueden mostrar una mejora en la Escala de Resultados Glasgow (GOS, del inglés Glasgow Outcome Score)/Escala de Resultados Glasgow Extendida (GOSE, del inglés Glasgow Outcome Scale Extender) y/o en la "Escala de Evaluación de discapacidad" (DRS, del inglés Disability Rating Scale). La puntuación de resultados de Glasgow es una de las medidas más usadas en el mundo para la recuperación de lesiones cerebrales (García- Estrada et al. (1999) *Int J Dev Neurosci* 17(2): p. 145-51). Los pacientes se clasifican en una de cinco categorías: muerte, estado vegetativo persistente, incapacidad severa, incapacidad moderada, y buena recuperación. Es fácil administrar y puntuar, y tiene un alto grado de fiabilidad y validez.
- 45 [0054] La Escala de Evaluación de discapacidad (DRS) ofrece más precisión que la GOS para medir los resultados de lesión cerebral moderada (Goodman et al. (1996) *J Neurochem* 66(5): 1836-44). La DRS consiste en una evaluación de ocho puntos de reacción de alerta y conciencia, actividades cotidianas, dependencia física, y empleabilidad (Vedder et al. (1999) *J Neurochem* 72(6): 2531-8). La fiabilidad entre evaluadores de DRS es alta (.97 a .98).
- 50
- 55
- 60
- 65

5 [0055] La medición de la Independencia Funcional (FIM, del inglés Functional Independence Measure) se puede utilizar para valorar la discapacidad física y cognitiva. Ésta incluye 18 puntos en los campos siguientes: cuidado personal, control de esfínter, movilidad, locomoción, comunicación y cognición social (Baulieu (1997) *Mult Scler* 3(2): 105-12). La FIM ha demostrado su fiabilidad y validez como medición de resultado después de un TCE moderado y grave (Jung-Testas et al. (1994) *J Steroid Biochem Mol Biol* 48(1): 145-54).

10 [0056] El Perfil de Impacto de Enfermedad es un método para medir el estado de salud autopercebido (Schumacher et al. (1995) *Ciba Found Symp* 191: p. 90-112 y Koenig et al. (1995) *Science* 268(5216):1500-3). Consiste en 136 preguntas divididas en 12 categorías: dormir y descansar, comer, trabajar, tareas del hogar, ocio y pasatiempos, deambulaci3n, movilidad, cuidado del cuerpo y movimiento, interacci3n social, estado de alerta, conducta, conducta emocional, y comunicaci3n. Se ha utilizado mucho con una variedad de enfermedades y lesiones, incluida la lesi3n craneal (Thomas et al. (1999) *Spine* 24:2134-8). Las puntuaciones del Perfil de Impacto de Enfermedad (SIP) de la l3nea base reflejar3n el estado de salud antes de la lesi3n, mientras que las puntuaciones de seguimiento examinar3n el funcionamiento despu3s de la lesi3n.

20 [0057] Con esta invenci3n descrita de forma general, la misma se entender3 mejor en referencia a ciertos ejemplos espec3ficos que se incluyen aqu3 con fines de ilustraci3n 3nicamente.

## EXPERIMENTAL

### Ejemplo 1

25 [0058] En el primer paso para determinar la aplicabilidad de la terapia a base de progesterona en humanos, hemos examinado los efectos del TCE agudo y traumatismo extracraneal sobre la farmacocin3tica de PG administrada por infusi3n intravenosa. Se obtuvieron varias muestras de sangre de 11 pacientes femeninos y 21 masculinos con traumatismos que recibieron PG y 1 paciente femenino y 3 pacientes masculinos recibieron infusiones de placebo durante 72h. Los valores de  $C_{SS}$ , CL,  $t_{1/2}$  y  $V_d$  se obtuvieron usando  $AUC_{(0-72)}$  y muestras de sangre despu3s de la infusi3n. Los valores de  $C_{SS}$  eran  $337 \pm 135$  ng/mL, que eran significativamente inferiores a la concentraci3n de destino de  $450 \pm 100$  ng/mL. El  $C_{SS}$  inferior se atribuye al CL, que era superior al anticipado. Adem3s,  $t_{1/2}$  era m3s largo y  $V_d$  superior al anticipado. No hab3a ninguna diferencia de sexo significativa en cualquiera de estos par3metros. Estos cambios concuerdan con los cambios hipercin3ticos asociados a la lesi3n grave. Nuestros resultados demuestran que concentraciones estables de PG pueden ser obtenidas r3pidamente despu3s del TCE.

## M3TODOS

### *Selecci3n de pacientes:*

40 [0059] Este estudio fue aprobado por el Consejo de Investigaci3n Institucional de la Universidad de Emory, el Comit3 de Control de Seguridad de Medicamentos (Drug Safety Monitoring Board NINDS) y el FDA (IND #58,986). Despu3s de obtener el consentimiento informado, treinta y seis pacientes que cumpl3an con los criterios de inclusi3n descritos fueron estudiados de la siguiente manera. Los tratamientos fueron aleatorizados usando una proporci3n de progesterona: placebo 4:1. El criterio de inclusi3n requerido era que cada paciente tuviera una edad  $\geq 18$ , una lesi3n craneal cerrada debida a un trauma cerrado, una lesi3n cerebral moderada a grave (3ndice de Puntuaci3n de Coma de Glasgow (GCS) 4-12) y que llegaran a Urgencias y obtuvieran consentimiento informado (de parientes cercanos) en menos de 11 horas despu3s de la lesi3n. El criterio de exclusi3n inclu3a: lesi3n mortal; ninguna actividad neurol3gica (GCS 3); TCE moderado (3ndice GCS 13-15); tiempo desconocido de lesi3n; intoxicaci3n severa (ETOH  $\geq 250$  mg%); lesi3n de m3dula espinal con neurodeficiencias; detenci3n cardiopulmonar; estado epil3ptico a la llegada; presi3n sangu3nea sist3lica  $< 90$  – a la llegada o durante  $\geq 5$  minutos de duraci3n antes de la admisi3n; hipoxia a la llegada  $pO_2 < 60$  – a la llegada o durante  $\geq 5$  minutos de duraci3n antes de la admisi3n; mujeres embarazadas; c3nceres de pecho activos o de 3rgano reproductivo; o alergia conocida a la progesterona, o componentes de Intralipid® (yema de huevo o aceite de soja).

### *Preparaci3n del f3rmaco*

55 [0060] Soluciones de f3rmacos de estudio fueron preparadas por el Servicio de Investigaci3n sobre F3rmacos de Emory Healthcare de la siguiente manera: la progesterona se disolvi3 en 95% de etanol y se filtr3 en viales est3riles usando un filtro de  $0.2\mu$ . Partes al3cuotas de cada soluci3n fueron evaluadas para la concentraci3n y esterilidad final. Soluciones madre de progesterona / placebo fueron envasadas en conjuntos (A, B, C, D o E) que equival3an a las asignaciones de tratamiento aleatorizadas. Cada conjunto conten3a seis viales. El vial 1 conten3a 15 ml de progesterona o placebo que se us3 para preparar el bolo inicial y la primera dosis de infusi3n. Los 5 viales restantes conten3an 12 ml de progesterona o placebo para las infusiones restantes. Como la progesterona es soluble s3lo en alcohol, el diluyente usado para componer la soluci3n de progesterona fue un 95% de etanol. Los conjuntos de placebo fueron tambi3n formulados con un 95% de etanol. Debido a la concentraci3n alcoh3lica, se mezclaron las dosis de f3rmaco de estudio con Intralipid® inmediatamente antes de infusi3n. Cada dosis de infusi3n fue administrada durante 12 horas y se repiti3

5 cada 12 horas en un total de 72 horas. Después de la aleatorización de un paciente, una hoja de trabajo de dosificación basada en el peso corporal y la concentración de progesterona final fue usada para determinar el volumen de vial #1 requerido para su dilución en Intralipid® para un índice de infusión de carga estándar (14 cc/hora) y las primeras 11 horas de la infusión de mantenimiento (10 cc/hora). La hoja de trabajo de dosificación se utilizó también para calcular el volumen de medicación de estudio a diluir en Intralipid® para cada uno de los depósitos de infusión restantes en un índice estándar de 10 cc/hora.

10 *Estabilidad de soluciones de progesterona:*

15 [0061] Para todas las pruebas de estabilidad, se usó el método de Segall, et al. con modificaciones menores (Segall, et al. (1999) Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 19(5):803-8). El método fue validado originalmente para valorar la estabilidad del acetato de medroxiprogesterona y los comprimidos de valerato de estradiol. Es un método HPLC-UV isocrático que utiliza una estandarización externa. Se usó una columna de 5 micrones, 4.6X250mm BDS-Hypersil C-18 (Keystone Scientific) y los análisis se completaron en un Sistema HPLC modelo Agilent 1100 con detector de selección de fotiodo. La fase móvil consistió en un 40% tampón de acetato amónico 0.07M, pH 7.2 y 60% acetonitrilo. La detección fue a 247nm. Un control de idoneidad de sistema liberó 2769 placas por medidor (requisito mínimo >2500) basado en el valor máximo de progesterona y un desviación típica relativa (RSD) de 0.80% (requisito mínimo 1.0% o menos). El factor de cola para el valor máximo de progesterona fue 0.5. La reproductibilidad como se evaluó por 10 inyecciones de la misma preparación en días múltiples diferentes fue siempre inferior al 10%.

20 [0062] Para cada ensayo, las preparaciones de progesterona se diluyeron de 1 a 10 con etanol y se inyectó 1µL de esta dilución. Bajo estas condiciones, la progesterona fue eluida en aproximadamente 3.5 minutos. Una curva estándar de cinco puntos se realizó en cada análisis.

25 *Administración del fármaco:*

30 [0063] La solución de fármaco del estudio de progesterona se inyectó en el índice de carga de 14 mLs/hora (0.71 mg/kg/h) durante una hora, seguido de una reducción del índice de infusión a 10 mLs/hora (0.5mg/kg/h) en las 71 horas restantes. Aunque se comprobó que las soluciones de Intralipid que contenían progesterona eran estables en un mínimo de 24 horas, los depósitos de fármaco de estudio se prepararon y se cambiaron cada 12 horas durante el periodo de infusión para minimizar el riesgo de contaminación biológica. Cualquier interrupción en la administración del fármaco u otras desviaciones del protocolo fueron anotadas en un esquema de tratamiento de administración de fármaco y se tuvieron en cuenta cuando se calculó el número total de mg de progesterona administrados realmente a cada paciente.

35 *Paradigma de muestreo:*

40 [0064] Nueve muestras (5 ml) fueron obtenidas en los siguientes tiempos durante la infusión: pre-infusión (0), 4, 6, 12, 24, 36, 48, 60, y 72 horas. Cinco muestras adicionales fueron obtenidas después de la cesación de la infusión en: 0.5, 1, 2, 4 y 8 horas. Las muestras pudieron coagular, y luego ser centrifugadas. Después de eso, el suero fue retirado y almacenado a -70°C hasta su análisis.

45 *Análisis de progesterona en suero:*

50 [0065] Las concentraciones de progesterona en suero se midieron usando el inmunoanálisis de enzima de luminiscencia química de progesterona Immulite® por el Laboratorio de Inmunología del Departamento de Patología, Hospital de la Universidad de Emory. Dentro y entre los coeficientes de variación de los días para el ensayo eran ambos <10%. Confirmamos la exactitud de nuestro ensayo mediante la comparación de los resultados de 9 muestras durante el intervalo de 0.5 a 700 ng/mL evaluadas en nuestro laboratorio con las muestras evaluadas por un laboratorio de referencia (The Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA).

55 *Análisis farmacocinético:*

60 [0066] El parámetro farmacocinético primario, CL, fue estimado como la proporción de la dosis para un área bajo la curva de concentración-tiempo del suero (AUC). Las AUC's se calcularon usando la regla trapezoidal lineal (Veng Pedersen (1989) Clin Pharmacokinet, 17(6):424-40). La constante del índice de fase de eliminación,  $k_e$ , se calculó a partir de los datos concentración-tiempo del suero después de terminarse la infusión usando una regresión no lineal reiterativa (WinNonlin®, Pharsight Corporation, Mountain View, CA). El Volumen de Distribución fue estimado como la proporción de CL y  $k_e$ . El  $C_{SS}$  fue estimado como la proporción de dosis y CL. El  $C_{SS}$  real fue definido como la concentración obtenida cuando la pendiente de la curva de concentración-tiempo de suero para tres o más muestras consecutivas no era diferente de cero.

*Análisis estadístico:*

[0067] Se utilizó una prueba 't' para medidas repetidas y una correlación de rango Spearman para comparar las concentraciones de progesterona medidas por nuestro laboratorio con aquellas medidas por el Instituto Nichols. Las concentraciones de  $C_{SS}$  previstas fueron calculadas como la proporción del índice infusión / aclaramiento. Las diferencias entre  $C_{SS}$  pronosticado y medido se realizaron usando una prueba 't' para medidas repetidas. Un análisis Bland-Altman fue llevado a cabo para valorar la magnitud de cualquier diagonal asociada a este método (Bland and Altman (1986) Lancet, 1(8476):307-10). Las comparaciones de parámetros farmacocinéticos entre hombre y mujer fueron realizadas usando una prueba 't' para medias independientes. Un valor p inferior a 0.05 fue considerado como el nivel mínimo para el rechazo de la hipótesis nula.

RESULTADOS

[0068] Treinta y seis pacientes fueron estudiados. (Treinta y dos (21 hombres y 11 mujeres) recibieron progesterona y cuatro (3 hombres y 1 mujer) recibieron una infusión de placebo. Las concentraciones de progesterona en pre-infusión no eran muy diferentes entre mujeres ( $2.86 \pm 1.37 \text{ ng/mL}$ ) y hombres ( $2.53 \pm 1.73 \text{ ng/mL}$ ) ( $p < 0.5$ ). Las concentraciones de progesterona en pre-infusión de los pacientes que recibieron placebo eran de  $2.1 \pm 0.8 \text{ ng/mL}$  y no había diferencias significativas entre pacientes que recibieron progesterona. Además, estos valores de pre-infusión no cambiaron significativamente a lo largo de las 84 horas de duración del estudio. La figura 1 es un perfil del tiempo de concentración en suero representativo para un paciente que recibe progesterona y un paciente que recibe una infusión de placebo y en el cual se puede obtener un paradigma de muestreo completo. Las concentraciones de progesterona para pacientes que reciben una infusión de placebo se mantuvieron constantes durante todo el periodo de estudio. Las concentraciones de  $C_{SS}$  en pacientes que recibían progesterona fueron rápidamente alcanzadas y, una vez conseguidas, fueron estables durante el periodo de infusión. El muestreo completo peri-infusión y post-infusión sólo fue posible en 7/11 mujeres y 10/21 hombres debido a la naturaleza crítica de las lesiones sostenida por los pacientes del estudio. Los valores  $C_{SS}$  en el estudio actual fueron inferiores a los valores previstos en base a aquellos proporcionados para infusiones de progesterona en pacientes cancerosos (Christen et al. (1993) Journal of Clinical Oncology 11(12):2417-2426).

[0069] La tabla 2 es un resumen de los datos farmacocinéticos primarios y demográficos estratificados por sexo. No había ninguna diferencia significativa entre hombres y mujeres con respecto a cualquiera de los parámetros de la Tabla 2 con la excepción de la masa corporal. Como se puede suponer, la media de masa corporal en hombres ( $81.5 \pm 16.2 \text{ Kg.}$ ) era muy superior ( $p < 0.003$ ) a la de las mujeres ( $63.9 \pm 11.0 \text{ Kg.}$ ). Los valores de aclaramiento (CL) se calcularon a partir de la dosis total de progesterona inyectada y el  $\text{AUC}(0-72\text{h})$  y no el  $\text{AUC}(0-\infty)$  ya que el muestreo de sangre completo post-infusión no era posible en ciertos pacientes por razones médicas. El valor medio de CL se determinó en  $1.73 \pm 0.72 \text{ L/kg/h}$  y no era diferente en hombres ( $1.66 \pm 0.67 \text{ L/kg/h}$ ) y mujeres ( $1.88 \pm 0.81 \text{ L/kg/h}$ ). Aunque no se pudo realizar una comparación directa ya que no registramos la altura de nuestros pacientes y por lo tanto no pudimos calcular las áreas de superficie corporal, los valores CL del estudio actual son superiores a los previstos con respecto a aquellos previstos para infusiones de progesterona en pacientes cancerosos (Christen et al. (1993) Journal of Clinical Oncology 11(12):2417-2426). El uso del valor para la progesterona CL de los datos actuales de concentración-tiempo del suero no produjo diferencias significativas estadísticamente entre los valores  $C_{SS}$  previstos por  $R_o / CL$  ( $332 \pm 121 \text{ ng/mL}$ ) y los valores medidos realmente ( $337 \pm 135 \text{ ng/mL}$ ) y no eran diferentes en hombres y mujeres. La figura 2 es un resumen de los valores de  $C_{SS}$  medidos y previstos mostrados en la línea de identidad. El coeficiente de correlación de rango Spearman para esta relación era de 0.946 ( $p < 0.001$ ). La importancia de la relación se confirmó usando un análisis Bland-Altman que no reveló ninguna diagonal sistemática entre los valores medidos y los valores  $C_{SS}$  previstos. La diferencia relativa entre  $C_{SS}$  medidos y previstos era de  $-0.8 \pm 12.2\%$  (media  $\pm$  SD) (véase figura 3). La figura 4 es un gráfico de  $C_{SS}$  medidos, para cada paciente donde se muestra que estas concentraciones eran inferiores sistemáticamente al rango de concentración de objetivo previsto a partir de estudios previos (Christen et al. (1993) Journal of Clinical Oncology 11(12):2417-2426; Allolio et al. (1995) European Journal of Endocrinology 133(6):696-700). Estos datos sugieren que en pacientes con traumatismos con lesiones en la cabeza de moderadas a graves, el estado fisiológico hiperkinético resulta en un aumento clínicamente significativo en el aclaramiento de progesterona. Estos datos sugieren que para conseguir la concentración deseada de  $450 \pm 100 \text{ ng/mL}$ , se debería aumentar el índice de infusión de mantenimiento de  $0.5 \text{ mg/kg/h}$  a aproximadamente  $0.8 \text{ mg/kg/h}$ .

[0070] El valor medio para la vida media terminal era de  $1.78 \pm 1.0 \text{ h}$ . Una vez más, no había ninguna diferencia entre hombres ( $1.60 \pm 0.95 \text{ h}$ ) y mujeres ( $2.03 \pm 1.08 \text{ h}$ ) ( $p < 0.4$ ). Estos valores son bastante superiores a los valores provistos en pacientes cancerosos (Christen et al. (1993) Journal of Clinical Oncology 11(12):2417-2426). Los volúmenes de distribución ( $V_d$ ) en el estudio actual son superiores a los previstos en informes previos debido a la elevación en CL y a la reducción en la constante del índice de fase de eliminación terminal. Aunque los valores para hombres tienden a ser inferiores, los  $V_d$  no eran muy diferentes entre hombres ( $3.76 \pm 2.14 \text{ L/kg}$ ) y mujeres ( $5.76 \pm 4.21 \text{ L/kg}$ ) ( $p < 0.22$ ).

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de progesterona individuales en pacientes con TCE.

Paciente	Sexo	Edad	BW (kg)	GCS	CL (L/kg/h)	$t_{1/2}$ (h)	Vd (L/kg)	C <sub>ss</sub> Medidos (ng/mL)	C <sub>ss</sub> Previstos (ng/mL)	R <sub>o</sub> corregidos (mg/kg/h)
1	F	25	72	7	1.04	2.70	4.04	423	482	0.47
2	F	29	65	8	2.11	2.56	7.78	234	240	0.95

## ES 2 392 454 T3

3	F	20	57	11	3.60			166	139	1.62
4	F	22	50	6	1.68	0.92	2.24	249	297	0.76
5	F	48	73	11	1.20			472	416	0.54
6	F	21	70	4	1.58	1.20	2.73	331	317	0.71
7	F	19	85	7	1.16			457	432	0.52
8	F	53	50	7	2.95	2.43	10.35	195	170	1.33
9	F	20	55	7	2.25	3.64	11.83	240	222	1.01
10	F	54	57	4	1.91			296	262	0.86
11	F	24	69	6	1.19	0.77	1.33	415	420	0.54
Media		30	63.9	7*	1.88	2.03	5.76	316	309	0.85
±SD		14	11.0	4-11**	0.81	1.08	4.21	110	115	0.37
1	M	52	75	6	1.37	1.14	2.25	412	366	0.61
2	M	24	70	8	3.84	0.73	4.05	123	130	1.73
3	M	47	93	12	0.93			563	538	0.42
4	M	25	70	11	1.55			345	323	0.70
5	M	23	80	6	0.98	3.30	4.67	499	510	0.44
6	M	29	70	12	1.07	1.77	2.73	368	467	0.48
7	M	20	65	10	2.10	2.78	8.43	238	238	0.95
8	M	18	59	6	2.04	1.70	5.01	248	245	0.92
9	M	62	66	6	1.33	2.20	4.22	400	376	0.60
10	M	76	84	7	1.55			332	322	0.70
11	M	33	100	4	2.33			225	215	1.05
12	M	25	87.7	6	1.36			268	368	0.61
13	M	43	112.6	8	1.81	1.44	3.77	225	276	0.82
14	M	18	73	5	1.24			398	402	0.56
15	M	46	84	11	1.22			441	410	0.55
16	M	42	75	7	1.87	0.60	1.62	260	268	0.84
17	M	34	122	9	1.54	0.37	0.82	332	324	0.69
18	M	42	70	8	1.77			303	283	0.80
19	M	65	100	4	0.76			800	662	0.34
20	M	33	75	12	2.41			178	207	1.09
21	M	42	80	7	1.71			335	292	0.77
Media		38	81.5#	7*	1.66	1.60	3.76	347	344	0.75
±SD		16	16.2	4-12**	0.67	0.95	2.14	148	125	0.30

\*Media; \*\*Rango; #p<0.003 entre hombres y mujeres.

### DISCUSIÓN

5

10

15

[0071] Los médicos han buscado durante mucho tiempo un agente neuroprotector efectivo para suministrar en los pacientes poco después de una lesión cerebral traumática. La patofisiología de una lesión cerebral se entiende bien, pero los investigadores no han descubierto ningún fármaco que pueda modular de manera fiable la cascada patofisiológica de los efectos deletéreos que generan necrosis celular, edema cerebral, y por consiguiente un aumento de la presión intracraneal (Chesnut, et al. (1993) *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care*, 34(2):216-22 ; Povlishock and Jenkins (1995) *Brain Pathology*, 5(4):415-26). El tratamiento de la lesión cerebral traumática es por naturaleza esencialmente un tratamiento de apoyo, y gira en torno a los esfuerzos para mantener la presión de perfusión cerebral y una oxigenación adecuada (Brain Trauma Foundation (1996) "Guidelines for the Management of Severe Head Injury," *Journal of Neurotrauma*, 13(11):643-5; Brain Trauma Foundation B (2000) "Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury, Parts I & II," *Journal of Neurotrauma*, 17(June/July):449-627).

[0072] Un conjunto de datos que crece sustancial y rápidamente indica que la hormona de progesterona, un neuroesteroide que se encuentra naturalmente en los cerebros de hombres y mujeres, tiene propiedades neuroprotectoras potentes. Los datos presentados aquí se obtuvieron durante la primera prueba piloto controlada de manera aleatoria de la progesterona en un ensayo clínico para el tratamiento de una lesión cerebral traumática (TCE) de moderada a aguda grave. Además de examinar si el fármaco era seguro y eficaz para esta condición, hemos tratado de determinar las propiedades farmacocinéticas de la progesterona intravenosa en pacientes con politraumatismo.

[0073] Los descubrimientos principales de nuestra investigación son: 1) Una solución de progesterona en 95% de alcohol etílico es estable hasta 2 años a temperatura ambiente; 2) Las soluciones Intralipid® que contienen progesterona en 95% de alcohol etílico son estables durante un mínimo de 24 horas; 3) Un  $C_{SS}$  de progesterona puede ser conseguido rápidamente y mantenido en un paciente críticamente enfermo de lesión cerebral aguda con politraumatismo utilizando un paradigma de infusión intravenosa; 4) Los valores de progesterona  $C_{SS}$  se pueden prever de forma precisa a partir de datos AUC; 5) La lesión cerebral traumática aguda que acompaña las alteraciones hipercinéticas fisiológicas produce aumentos significativos de  $CL$ ,  $t_{1/2}$ , y  $V_d$  para la progesterona; 6) La lesión cerebral traumática aguda, en sí, no produce la liberación endógena de progesterona; y 7) Las alteraciones en farmacocinéticos de progesterona después de la lesión cerebral traumática aguda no depende del sexo. Uno de los objetivos más importantes en farmacocinética clínica es obtener estimaciones específicas del paciente de los parámetros farmacocinéticos apropiados. El uso de modelos de métodos independientes (AUC) es extremadamente sólido para determinar el  $CL$  específico del paciente.  $CL$  es el parámetro primario de interés cuando se administran fármacos por infusión intravenosa continua, ya que el  $C_{SS}$  específico del paciente resultante depende sólo del índice de infusión y del  $CL$ . El estudio actual demuestra que los valores estables de  $C_{SS}$  de progesterona se consiguieron rápidamente con la administración intravenosa, ajustando la dosificación para realizar una concentración de objetivo práctica en una población de pacientes gravemente lesionados sin tener en cuenta el sexo. Mientras que el número de pacientes de esta investigación que recibe una infusión de placebo es pequeño, la repetición de pruebas y análisis muestran que las concentraciones iniciales de progesterona son constantes en el periodo de estudio de 84 horas. Estos datos sugieren que la secreción endógena de progesterona no es significativamente estimulada por la lesión cerebral traumática en sí. El objetivo definitivo, por supuesto, es definir el  $C_{SS}$  que se correlaciona con un tratamiento de eficacia óptima. Una vez que se ha aclarado la relación farmacodinámica entre la concentración de suero estable de progesterona y el resultado clínico, se pueden utilizar los parámetros determinados en nuestro estudio para preparar un paradigma de infusión que optimiza las probabilidades de supervivencia y de recuperación funcional. Como los  $C_{SS}$  se pueden conseguir rápidamente y son estables, los ajustes específicos del paciente en el índice de infusión para mantener la concentración de destino debería ser posible con una muestra de sangre anticipada mínima. Si tal intervención farmacológica se muestra eficaz, nuestros datos de estabilidad demuestran que las soluciones madre de progesterona en etanol, cuya preparación es tediosa, pueden ser usadas de forma segura hasta un máximo de dos años. Esto permitiría el acceso inmediato de unidades de neurotraumatismo a las soluciones de progesterona y facilitar la implementación rápida del tratamiento.

[0074] En 1993, la Fundación de Lesiones Cerebrales reunió un grupo de trabajo internacional para desarrollar directrices en base a evidencias para el tratamiento de la lesión cerebral traumática (Brain Trauma Foundation (1996) "Guidelines for the Management of Severe Head Injury," Journal of Neurotrauma, 13(11):643-5; Brain Trauma Foundation B (2000) "Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury, Parts I & II," Journal of Neurotrauma, 17(junio/julio):449-627; Roberts, et al. (1998) J Neurol Neurosurg Psychiatry, 65(5):729-33). A excepción del manitol y barbitúricos, no se identificó ningún agente farmacológico que mejorara la recuperación.

[0075] En el estudio presente, fármacos adicionales fueron coadministrados para optimizar la gestión médica de estos pacientes gravemente lesionados. Las combinaciones de fármaco y los regímenes de dosificación fueron individualizados en base específica al paciente. Como tal, no se administró un grupo consistente en dichos fármacos a todos los pacientes. Mientras que varias clases de fármaco adicionales, en particular, anticonvulsivos y barbitúricos pueden producir una fisiología alterada incluyendo un aumento del flujo sanguíneo hepático y un aumento del metabolismo oxidante, no podemos determinar inequívocamente si los valores incrementados para el aclaramiento de la progesterona se deben a la administración del fármaco concomitante, o a la lesión cerebral traumática. Finalmente, debido a que el fármaco está disponible de forma genérica es poco costoso.

[0076] Utilizando los resultados de este estudio junto a descubrimientos futuros de una prueba de eficiencia de respuesta a la dosis, los investigadores serán capaces de ajustar los índices de infusión de progesterona para conseguir concentraciones en estado estabilizado óptimas. Si se comprueba que la infusión intravenosa de progesterona produce beneficios en seres humanos con lesiones cerebrales agudas, representará un gran avance en el tratamiento de esta condición común y devastadora.

#### Ejemplo 2

[0077] Se realizó una prueba piloto de fase II, a doble ciego, controlada, aleatorizada, de progesterona para el tratamiento de una lesión cerebral traumática. El protocolo de administración se efectuó como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1.

[0078] Para determinar si se consiguió una respuesta terapéutica, se controlaron los siguientes objetivos :

- 5 - reducción determinada de PIC calculando el "nivel de intensidad terapéutica" (PIC-TIL)
- duración del coma (desde la lesión hasta el despertar);
- mortalidad un mes después de la lesión;
- resultados neurológicos 1 mes y 1 año después de la lesión, tal y como se determina en la escala de resultados Glasgow (GOS), la Escala de Evaluación de Discapacidad (DRS) y la orientación Galveston y prueba de amnesia (GOAT).

[0079] Las evaluaciones preliminares son de la siguiente manera. Cien pacientes con un TCE moderado a grave fueron anotados en el estudio, que tenía un registro 4:1 de diseño de bloque aleatorizado. La administración de progesterona durante tres días IV [450 +/-nmol/L] tanto en hombres como mujeres. La administración de la composición de protocolo y farmacéutica administrada se describe en detalle en el Ejemplo 1. El seguimiento con respecto a la condición ocurrió en 15 30 días y en 1 año.

[0080] Los sujetos de control tenían un índice de mortalidad del 30,4%, mientras los sujetos que recibieron un tratamiento de progesterona tenían un índice de mortalidad del 12.9%. El grupo tratado con progesterona también notó una reducción de un 60% de muertes cerebrales. La Tabla 3 resume los resultados.

Tabla 3

Muerte	Tratamiento		
	A	B	Total
Porcentaje de frecuencia línea Pct Col Pct			
Muerte clínica	5 5.05	2 2.02	7 7.07
Muerte cerebral	4 4.04	5 5.05	9 9.09
No muertos	67 67.68	16 16.16	83 83.84
Total	76	23	99 100.00

[0081] Para la prueba de relevancia de la Tabla 3, la prueba  $\chi^2$  con 2 df fue relevante (p=0.0471). Cuando los grupos de tratamiento se compararon con respecto a la proporción de sujetos que sufren una muerte cerebral (con respecto a los que sufren una muerte clínica o que no están muertos), se comprobó que el grupo A tiene una proporción significativamente inferior al grupo B (p=0.0295 según la prueba exacta de Fisher). Cuando los grupos de tratamiento con respecto a la proporción de sujetos que sufren una muerte clínica (con respecto a los que sufren una muerte cerebral o que no están muertos), se descubrió que los grupos no son relevantes estadísticamente. (p=0.6622 por resultado exacto de Fischer).

Ejemplo 3

[0082] Llevamos a cabo un ensayo clínico para valorar la seguridad de la progesterona como tratamiento para el TCE agudo. Este ensayo clínico de fase II, aleatorizado, a doble ciego, controlado a base de placebo fue llevado a cabo en un centro urbano para traumatismos de nivel I. 100 adultos presentes durante 11 horas con un TCE cerrado con un resultado según la Escala de Coma de Glasgow de 4-12 fueron registrados con el consentimiento de representantes. Los sujetos recibieron una base 4:1 de progesterona versus placebo. Los observadores ciegos controlaron de cerca a los pacientes para evitar incidencias de eventos adversos, y los resultados funcionales iniciales fueron evaluados 30 días después de la lesión. Los resultados de seguridad primarios eran diferentes en índices de eventos adversos, incluyendo la mortalidad. La medida primaria de actividad fue un resultado dicotomizado de escala Glasgow extendida (GOSE) 30 días después de la lesión. Setenta y siete pacientes recibieron progesterona; 23 recibieron placebo. Los grupos tenían características demográficas y clínicas muy similares. Con la excepción de la mortalidad, el índice de eventos adversos fue similar en ambos grupos. Los valores de laboratorio y los parámetros fisiológicos fueron también similares. Ningún evento adverso serio fue atribuido a la progesterona. La GOSE y otras medidas de resultados neurológicos no eran muy diferentes entre ambos grupos, pero los sujetos tratados con progesterona tuvieron un índice de mortalidad debido a todas las causas de 30 días inferior a los controles (proporción de índice 0.43; 95% intervalo de confianza 0.18-0.99). En este estudio piloto la progesterona no causó ningún daño observable y mostró señales prometedoras de actividad para tratar el TCE.

*Introducción*

5 [0083] Entre 1,5 y 2 millones de americanos sufren un TCE cada año. Sólo en EEUU, el TCE es anualmente responsable de 50.000 muertes, 235.000 hospitalizaciones, y 80.000 casos de incapacidad a largo plazo. Aproximadamente 37.000 de éstas víctimas sufren discapacidad moderada (Thurman (2001) "The epidemiology and economics of head trauma," en Head Trauma: Basic, Preclinical, and Clinical Directions, ed. Miller (Wiley and Sons ); Kraus (1997) "Epidemiology of head injury," en Head Injury, ed. Cooper (2ª ed, Williams & Wilkins Co., Baltimore ); Selecki et al. (1982) Australian & New Zealand Journal of Surgery 52(1):93-102 ; Klauber et al. (1981) Am J Epidemiol 10 113(5):500-509 ; Max et al. (1991) Journal of Head Trauma Rehabilitation 6(2):76-91; Gentleman et al. (1992) Injury 23(7):471-474; Jones et al. (1994) Journal of Neurosurgical Anesthesiology 6(1):4-14.; Cohadon et al. (1991) Journal of the Neurological Sciences 103 Suppl:S27-31; and, Sakata et al. (1991) Brain Injury 4:411-419.) y 17.000 requieren ayuda especializada de por vida. El CDC considera que 5,3 millones de americanos viven con incapacidad por TCE. Se estima que los costes en vida de TCE exceden los \$56 billones por año (Thurman (2001) "The epidemiology and economics of head trauma," in Head Trauma: Basic, Preclinical, and Clinical Directions, ed. Miller (Wiley and Sons)). Realizamos un ensayo piloto clínico para valorar la seguridad y la eficacia potencial de la administración de progesterona intravenosa a víctimas con lesión cerebral traumática moderada a aguda grave.

*Métodos*

20 [0084] **Diseño de estudio:** el objetivo principal de este ensayo aleatorio de fase II, a doble ciego, controlado por ensayo de placebo era valorar daños potenciales de administración de progesterona intravenosa a pacientes con lesión cerebral aguda de ambos sexos. También esperábamos detectar señales de actividad.

25 [0085] En los EEUU, la progesterona IV se autorizó para uso experimental en sólo tres estudios clínicos previos, ninguno de ellos estaba relacionado con el TCE (Aebi et al. (1999) Cancer Chemotherapy & Pharmacology 44(3):259-265; Allolio et al. (1995) European Journal of Endocrinology 133(6):696-700; y, Christen et al. (1993) Journal of Clinical Oncology 11(12):2417-2426). El presente estudio muestra que la administración de progesterona IV después de un TCE no resultaría en un índice aumentado de eventos adversos o eventos adversos serios.

30 [0086] Según la Administración de Drogas y Alimentos de EEUU, un "evento adverso" es cualquier evento médico indeseable que le suceda a un sujeto en una prueba clínica, esté o no esté relacionado con el fármaco de estudio. Esto incluye eventos no previstos en la línea de base, o que empeoran cuando están presentes en la línea de base. "Eventos adversos serios" se definen como muerte, riesgos inmediatos de muerte o sospecha de que el uso o uso continuo pueda producir la muerte del paciente, prolongación de hospitalización existente, discapacidad/incapacidad persistente o importante, o anomalía congénita/defecto de nacimiento.

35 [0087] Para detectar eventos adversos, observadores ciegos expusieron cada sujeto de estudio a una revisión diaria para identificar un rango amplio de eventos adversos, incluyendo pero sin limitarse a aquellos que pueden relacionarse de forma verosímil a la administración de progesterona. Estos incluían cualquier evento tromboembólico (trombosis venosa profunda, tromboflebitis, infarto de miocardio isquémico, embolia pulmonar, derrame cerebral o ataque isquémico transitorio), enzimas hepáticas elevadas, elevación de la temperatura, reacciones alérgicas e hiperglucemia. Todos los resultados de los ensayos de laboratorio obtenidos a lo largo del tratamiento fueron registrados y analizados para detectar niveles anormales o tendencias preocupantes. Un monitor de seguridad interno independiente hacía la determinación si cualquier evento adverso se asociaba al tratamiento de estudio. Tanto el FDA como una tabla de control de seguridad de datos independientes nombrados por el NIH revisaron dichas determinaciones.

40 [0088] Además de controlar sujetos para determinar señales de daño, esperamos detectar señales de actividad. Supusimos que el tratamiento con progesterona podía reducir la mortalidad de 30 días y mejorar varias consecuencias a corto plazo después del TCE. Para este estudio preliminar, nuestros resultados primarios de interés fueron lo de la Escala de Resultados de Glasgow Extendida (GOSE) 30 días después de la lesión. Otras medidas de resultados a 30 días incluían mortalidad de grupo, resultado de Escala de Evaluación de Discapacidad, duración del coma, duración de la amnesia postraumática, y control del aumento de la presión intracraneal.

45 [0089] **Ajuste:** el estudio se realizó en un hospital público urbano con más de 100.000 visitas de pacientes al año, el único centro para traumatismos de nivel I de la región que atiende a una población metropolitana de más de 4 millones.

50 [0090] **Selección de participantes:** Víctimas adultas consecutivas de TCE cerrado que llegaron a Grady con 11 horas de lesión con una post-estabilización o "índice" de resultado de Escala de Coma Glasgow (iGCS) de 4-12 fueron escogidas (Figura 5). Solo se perdieron 3 pacientes potencialmente elegibles a lo largo de un periodo de proceso de 2 años y medio (28 de mayo de 2002 y 17 de septiembre de 2004).

55 [0091] Siempre que un candidato potencial era identificado, un investigador del estudio iba al departamento de emergencia en 30 minutos para valorar la elegibilidad. El criterio de exclusión incluía una concentración de alcohol en sangre de >250 mg/dl; lesión cerebral penetrante; edad < 18 años; un iGCS de <4 o >12; tiempo indeterminado de

lesión; embarazo; cáncer; derrame cerebral; lesión de médula espinal; o incapacidad de obtener el consentimiento del representante 11 horas después de la lesión.

5 [0092] Ya que los pacientes no podían dar su consentimiento, se solicitaba a un representante autorizado legalmente. Los representantes eran informados de las justificaciones del estudio, diseño, y riesgos y beneficios anticipados. Se les aseguró que la participación era voluntaria, y que si no participaban, no afectaría al cuidado del paciente. Para facilitar la comprensión, nuestro formulario de consentimiento se redactó en un nivel de lectura del 8º grado. Se produjo también una versión en español. Una autorización de investigación de nuevo fármaco para utilizar progesterona intravenosa para tratar el TCE se obtuvo de la Administración de Alimentos y Fármacos de EEUU, y un DSMB nombrado por el NIH proporcionó una supervisión y orientación independiente. El Comité de Supervisión de Investigación del Hospital y el Consejo de Revisión Institucional de la Universidad aprobaron nuestro estudio. Antes de iniciar la inscripción, informamos a los líderes de varias organizaciones locales de abogados. También se convocó un consejo asesor de comunidad.

15 [0093] **Intervenciones:** Después del consentimiento de los representantes, los pacientes fueron colocados en uno de 8 subgrupos clínicos definidos por sexo (hombres versus mujeres), raza (negra versus las otras) y gravedad del TCE (moderado versus grave). En cada subgrupo, se empleó la aleatorización en bloque permutado para asignar a 4 de cada 5 pacientes consecutivos la progesterona y al otro el placebo (aleatorización 4:1). Este método asimétrico se adoptó por petición de muestreo DSMB nombrado por el NIH para aumentar el número de pacientes que recibirían el fármaco de estudio mientras se mantenía el estudio ciego.

25 [0094] Para asegurar el estudio ciego de todo el personal del hospital, incluyendo los farmacéuticos del hospital que mezclaban las infusiones del estudio, los conjuntos de fármacos se preparaban en otro sitio por un Centro de Investigación de Fármacos. Los viales del fármaco de estudio y de placebo tenían la misma apariencia y propiedades físicas. Para producir un conjunto de viales, se disolvió la progesterona en un 95 por ciento de etanol y se filtró en viales estériles usando un filtro de 0.2µ. Las partes alícuotas fueron evaluadas para confirmar la concentración uniforme y la esterilidad. Cada conjunto de estudio contenía tanto 6 viales de progesterona en etanol (tratamiento) como 6 viales de etanol solo (placebo).

30 [0095] Cuando se examinaba a un paciente, el siguiente conjunto en secuencia para ese subgrupo se utilizaba para preparar infusiones. El primer vial se mezcló en un 20% de Intralipid™ para entregar una dosis inicial de saturación de 0.71mg/kg de progesterona a un ritmo estándar de 14 mls/hora, seguido de una infusión de mantenimiento de 0.5mg/kg/h a un ritmo estándar de 10 mls/hora. Los viales restantes se utilizaron para preparar 5 infusiones subsecuentes de 12 horas al mismo ritmo estándar de 10 mls/hora durante un total de 3 días de tratamiento. Los detalles del control del fármaco se anotaron en otro lugar (Wright et al. (2005) J Clin Pharmacol 45(6):640-648).

35 [0096] Los servicios clínicos que tratan pacientes con lesión cerebral traumática en nuestro hospital siguieron un protocolo de consenso basado en las líneas directrices de la Fundación de Trauma Cerebral (Brain Trauma Foundation B (2000) Journal of Neurotrauma 17(Junio/julio): 449-627). Este protocolo determina el tratamiento de pacientes con TCE desde centros prehospitalarios hasta su alta hospitalaria. Se especifica un acercamiento riguroso paso a paso para tratar episodios de aumento de presión intracraneal (PIC). Adoptando este protocolo se aseguraba que, a excepción de la asignación de grupos de tratamiento, todos los participantes del estudio recibieron tratamiento estándar para un TCE.

40 [0097] **Métodos de Medición:** para valorar la seguridad de los fármacos, un estudio personal realizado a diario para documentar la incidencia de eventos adversos (AEs) o eventos adversos graves (SAEs). Cada hora se anotaban las constantes vitales (presión sanguínea, ritmo cardíaco, índice respiratorio, temperatura, y oximetría de pulso), lecturas de presión intracraneal, y otros parámetros (presión arterial media, presión de perfusión cerebral, y equilibrio de fluido), de cada esquema del paciente. Los valores de laboratorio se obtuvieron a partir del sistema de información del hospital, y se anotaron las medicaciones e intervenciones concomitantes.

45 [0098] Cuando se daba un SAE, un neurocirujano acreditado independiente evaluaba su relación potencial para estudiar el tratamiento en el que se usa la escala predefinida. Los SAEs se comunicaron en 24 horas al Consejo de Revisión Institucional (IRB), nuestro Consejo de Control de Seguridad de Datos nombrado por el NIH (DSMB), y la Administración de Alimentos y de Fármacos de EE.UU. Cualquier otro evento adverso se comunicó semanalmente.

50 [0099] La infusión se interrumpía si un paciente experimentaba una reacción anafiláctica, un evento tromboembólico grave, un aumento inexplicado de aspartato aminotransferasa en suero (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) en niveles superiores a 5.000 IU, o niveles totales de bilirrubina superiores a 10 mg/dl. Acordamos interrumpir prematuramente la inscripción cuando cualquiera de los 2 análisis provisionales revelaba que un grupo u otro experimentaba un nivel de SAEs en aumento significativo, incluyendo mortalidad, con respecto al otro. Estas reglas se basaban en los límites de O'Brien-Fleming (O'Brien and Fleming (1979) Biometrics 35(3):549-556), uso constructivo y enfoque del consumo de alfa (DeMets and Lan (1994) Statistics in Medicine 13(13-14): 1341-1352; discussion 1353-1346).

65

[0100] Para determinar si el fármaco de estudio tenía un impacto positivo en los pacientes, recogimos una variedad de medidas funcionales y fisiológicas. Estas incluyen: mediciones de presión intracraneales cada hora; duración del coma, definida como el número de horas desde la lesión hasta el despertar (GCS>8 o resultado motor > 5), y la duración de amnesia postraumática, definida como el número de días que tardaba el paciente en conseguir dos puntuaciones de tests consecutivos sobre Amnesia y Orientación de Galveston iguales a 75 o superior. Treinta días después de cada lesión, evaluamos cada Puntuación de Resultados de Glasgow Extendida (GOSE) y de Escala de Evaluación De Discapacidad (DRS). Los pacientes gravemente heridos fueron clasificados "no aptos para la prueba" - un criterio indirecto de valoración para un resultado negativo. Los códigos de confianza se utilizaron para registrar las razones de no administración de una medida particular, tal como discapacidad física (por ejemplo hemiparesia) discapacidad cognitiva (por ejemplo que no puedan comprender instrucciones) o intoxicación. Los resultados en un año se comunicaron más tarde.

[0101] **Recogida y procesamiento de datos:** La recogida de datos fue guiada por un plan de gestión de datos formal y un manual de procedimientos operativos estándar. Los datos recogidos en la cabecera se registraron en formularios de registro de caso de papel (CRFs) y consecuentemente doblemente registrados en una base de datos ORACLE® basada en la red. Los CRFs registrados no fueron aceptados como válidos a no ser que los registros dobles coincidieran y todos los controles de niveles se ajusten. Se crearon consultas especiales de edición para generar archivos de transporte para la importación en SAS® para el análisis.

[0102] **Medidas de resultado:** El primer objetivo de nuestro estudio era evaluar la seguridad del tratamiento con progesterona. Se supuso que los grupos de control y de tratamiento experimentarían ritmos similares de SAE y AE. Nuestro objetivo secundario era buscar signos de actividad del fármaco mediante la evaluación de varias medidas de resultado. Nuestra medida primaria a priori de resultado era la Escala de Resultados de Glasgow Extendida (GOSE) (Teasdale et al.(1998) Journal of Neurotrauma 15(8):587-597). Otras medidas de resultados incluían: 1) muerte en los 30 días después de la lesión 2) duración del coma (Levin (1995) Journal of Neurotrauma 12(5):913-922); 3) duración de amnesia postraumática (Levin et al. (1979) Journal of Nervous & Mental Disease 167(11):675-684 ); 4) media de presión intercraneal y nivel de intensidad terapéutico de presión intercraneal (PIC-TIL) (Maset et al. (1987) Journal of Neurosurgery 67(6):832-840) y 5) Escala de Evaluación de Discapacidad (DRS) (Hall et al. (2001) Arch Phys Med Rehabil 82(3):367-374).

[0103] **Análisis de Datos Primarios** - Grupos de tratamiento y placebo se compararon con respecto a una variedad de características demográficas, históricas y prehospitalarias para asegurar que se distribuían por igual las predicciones independientes importantes de resultado. Posteriormente, se compararon los grupos con respecto a los niveles de eventos adversos y eventos adversos graves, usando la prueba exacta de Fisher. Un análisis de modelo lineal generalizado que utiliza una distribución binomial negativa fue utilizado para comparar los índices de eventos que se produjeron muchas veces por paciente durante los 30 primeros días (McCullagh and Nelder (1989) Generalized Linear Models (2ª ed, Chapman & Hill)). Después, las diferencias específicas de grupos en resultados de 30 días. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para analizar las puntuaciones de GOSE dicotomizadas en "recuperación buena o moderada" versus todos los otros niveles. La prueba de suma de rangos de Wilcoxon se utilizó para comparar las puntuaciones de DRS específicas de cada grupo. La duración media y mediana del coma y de la amnesia post-traumática se compararon usando la prueba de la t. Todos los análisis se colocaron en una base a priori según la gravedad de la lesión cerebral traumática (iGCS 4-8 (grave) versus iGCS 9-12 (moderado)). Los modelos de eventos mezclados y longitudinales se utilizaron para analizar el PIC-TCE así como otras medidas clínicas por hora o diarias de los inscritos a lo largo del cuarto día del tratamiento.

[0104] Para asegurar que cualquier diferencia observada en la mortalidad estaba asociada con el tratamiento de estudio en lugar de factores clínicos confusos, se realizaron análisis multivariados adicionales. Las variables determinadas para ser asociadas independientemente con la mortalidad o muerte relacionada con SNC por todas las causas, tales como iGCS (dicotomizado a moderado versus grave), la puntuación de gravedad de la lesión y la puntuación CT Marshall se incorporaron en un análisis de regresión logística paso a paso. Como el GCS fluctúa a menudo durante las primeras horas después de la lesión, las regresiones logísticas paso a paso adicionales se realizaron usando GCS dicotomizado 1 día después de la lesión.

## Resultados

[0105] **Selección e inscripción** - un total de 281 pacientes fueron seleccionados. Se perdieron tres pacientes potencialmente elegibles y 18 pacientes no pudieron ser inscritos debido a que su identidad era desconocida o bien no se pudo poner en contacto con un representante en un plazo de 11 horas después de la lesión. No se pudo inscribir seis pacientes potencialmente elegibles que se presentaron en una de las tres "retenciones" de procedimiento. Un paciente fue excluido tras su consentimiento pero antes de la aleatorización puesto que el equipo del tratamiento decidió que sus lesiones eran insalvables. Once pacientes elegibles no se inscribieron porque sus representantes denegaron el consentimiento. (Figura 1) Ningún participante se escogió con respecto al sexo, raza, y mecanismo de lesión.

- 5 [0106] **Características de los sujetos de estudio** - setenta y un pacientes eran masculinos; 34 negros. La edad media era de 36 años. Setenta y dos pacientes (72%) tenían un iGCS de 4-8; el resto 9-12. Más del 80% de las heridas fueron provocadas por un choque o caída de vehículos a motor. Muchos pacientes llegaron al hospital con una hora de lesión; el 58 por ciento en helicóptero. Como a menudo se tardaba varias horas en localizar a un representante para el consentimiento, el tiempo medio desde la lesión hasta el estudio de la infusión era de 6,3 (95% CI 5,9-6,8) horas en el grupo de progesterona y 6,2 (95% CI 5,9 - 6,6) horas en el grupo de placebo.
- 10 [0107] **Aleatorización** - 77 sujetos fueron aleatorizados con progesterona; 23 con placebo. Los grupos de tratamiento eran muy similares con respecto al sexo, edad, raza, iGCS, mecanismo de lesión, puntuación de traumatismo revisada, puntuación de gravedad de lesión, tiempo transcurrido desde la lesión hasta la llegada al servicio de urgencias, tiempo para estudiar el tratamiento, puntuación CT Marshal (Marshall et al. (1991) J Neurosurgery 75 (suppl):S14-20), y disposición del servicio de urgencias (Tabla 4).
- 15 [0108] **Dosificación y adaptabilidad del protocolo** - Nuestras conclusiones farmacocinéticas se indican en otro lugar (Wright et al. (2005) J Clin Pharmacol 45(6):640-648). Un paciente aleatorizado con progesterona murió antes de poder iniciar con el fármaco de estudio. Se indicó en nuestro análisis con el motivo de "intención de tratar". Todos los otros miembros del grupo de tratamiento y los miembros que no eran del grupo de control tenían niveles elevados de progesterona en suero durante la administración del fármaco. Violaciones de protocolo menores, tales como retrasos breves del cambio de bolsa I.V. fueron comunes. Se proporcionó solución suficiente para prevenir que éstas interrumpieran la infusión.
- 20 [0109] Se dieron seis infracciones de protocolo mayores. Cuatro interrupciones prolongadas implicadas en la infusión, una implicaba un error de dosis, y otra la inscripción inapropiada de una víctima de accidente de vehículo a motor. Cuando un escáner CT de repetición en el segundo día de hospital revelaba una apoplejía isquémica, su infusión de progesterona se detenía inmediatamente. Una revisión posterior del escáner CT de admisión mostró sutiles pero claras señales del ictus, que se trazó en una disección de arteria carótida traumática. Debido al tratamiento predatado de ictus, este incidente se clasificó como una infracción grave de protocolo en lugar de una SAE.
- 25 [0110] **Seguridad** - Los rangos agregados e individuales de eventos adversos y adversos graves no eran diferentes en los grupos (Tabla 5). Este fue real ya que AEs y SAEs fueron analizados por cualquier incidencia o por medio de episodios por sujeto. Los valores de los laboratorios de grupos de tratamiento fueron notablemente similares, ya fueran analizados en lo que se refiere al grupo o por la frecuencia con la que un valor específico de prueba sobrepasaba los límites especificados anteriormente. Los sujetos tratados con progesterona experimentaron un aumento inferior significativo de la temperatura media durante el intervalo de infusión comparado con los controles. Esto se determinó analizando un tratamiento por el plazo de interacción del tiempo para la progesterona versus pacientes de control, con la inclinación = -0,0055 (95% CI, -0,010 a 0,001).
- 30 [0111] Los únicos eventos adversos asignados específicamente a la administración de progesterona eran dos casos de flebitis superficial en el sitio IV. Ambos se resolvieron espontáneamente. Tres pacientes, todos ellos recibieron progesterona y desarrollaron trombosis venosa profunda entre 6 y 23 días después de terminar con la infusión. Los 3 casos fueron tratados sin incidente alguno. Dos pacientes sufrieron ataques isquémicos. En uno de los pacientes aleatorizados con progesterona, se produjo antes del tratamiento y se consideró una infracción grave del protocolo. El otro fue un paciente aleatorizado con placebo. Un paciente aleatorizado con progesterona sufrió un infarto del miocardio dos días después de que se completara la infusión de estudio. Al mismo tiempo, estaba recibiendo una dosis alta de neosinefrina para intentar aumentar su presión de perfusión cerebral. La autopsia no reveló ninguna trombosis intracoronaria.
- 35 [0112] **Señales beneficiosas** - Durante los 4 primeros días después de la lesión, los niveles medios de presión intracraneal (PIC) de sujetos tratados con progesterona cuyos monitores in situ se mantuvieron estables, mientras que los valores medios PIC entre sujetos tratados con placebo con monitores de PIC in situ tendían a aumentar. No obstante, esas tendencias no fueron estadísticamente significativas. Las puntuaciones medias de PIC-TCE no eran significativamente diferentes entre los grupos (Tabla 6).
- 40 [0113] Pacientes con TCE grave (iGCS 4-8) tratados con progesterona se quedaron en coma durante un periodo significativamente superior que los supervivientes que recibieron placebo (duración media 10,1 días (7,7, 12,5) versus 3,9 días (2,5, 5,4) respectivamente). La duración mínima de amnesia postraumática no era significativamente diferente entre ambos grupos (Tabla 7). Diez de los 77 pacientes (13 por ciento) aleatorizados con progesterona murieron 30 días después de la lesión, en comparación con 7 de 23 pacientes (30,4 por ciento) aleatorizados con placebo (proporción de índice 0,43, 95% CI 0,18 - 0,99). Cuando el análisis se restringía a los 99 sujetos que recibían el tratamiento, esta diferencia era más significativa (proporción de índice 0,39, 95% intervalo de confianza 0,16, 0,93). Las muertes por causas neurológicas tendieron a disminuir en el grupo de tratamiento más que en los controles (proporción de índice 0,30, 95% de intervalo de confianza 0,08 - 1,12) mientras que no se apreciaba diferencia en las muertes no causadas por SNC. La asociación entre el grupo de tratamiento y la mortalidad se mantuvo sólida en modelos multivariados, incluyendo varios basados en GCS dicotomizados en 24 horas (Tabla 7).
- 45  
50  
55  
60  
65

[0114] Pudimos contactar con el 92 por ciento de los supervivientes 30 días después de la lesión para valorar su estado funcional. Nuestras mediciones de resultados primarios, GOSE dicotomizados, no eran muy diferentes entre los grupos. Los resultados DRS de pacientes con lesión cerebral traumática grave también eran similares. No obstante, los pacientes con lesión cerebral traumática moderada aleatorizados con el fármaco de estudio consiguieron mejores puntuaciones DRS significativamente, en promedio, que los aleatorizados con placebo (Tabla 7).

#### *Discusión*

[0115] Puesto que la progesterona no se ha utilizado anteriormente para tratar lesiones cerebrales traumáticas agudas, se realizó un ensayo piloto de fase II para valorar daños potenciales. Los pacientes que llegaban eran seleccionados cuidadosamente para valorar su elegibilidad. El noventa y nueve por ciento de los pacientes potencialmente elegibles fueron seleccionados, y el 90 por ciento de los que correspondían al criterio de inclusión fueron inscritos con consentimiento del representante. Los pacientes en tratamiento y control fueron bien agrupados según la gravedad de la lesión, del tiempo del tratamiento y otros pronosticadores independientes de resultados.

[0116] La decisión de asegurarse el consentimiento del representante en vez de conseguir la exención de consentimiento informado retrasó el inicio del tratamiento en un promedio de 6,5 horas. Aunque un estudio animal sugirió que la progesterona puede producir efectos beneficiosos hasta 24 horas después de la lesión, la magnitud de los beneficios fue superior cuando el tratamiento se administró 2 horas después de la lesión (Roof et al. (1996) Exp Neurol 138(2):246-251).

[0117] Tres miembros del grupo en tratamiento desarrollaron trombosis venosa profunda tan solo 6 días después de la infusión. Esta frecuencia es adecuada en nuestra incidencia histórica de institución de DVT en pacientes con traumatismos graves (datos inéditos). A excepción de la mortalidad, los grupos en tratamiento y control experimentaron niveles similares de AEs y SAEs. También tenían valores fisiológicos y de laboratorio muy similares.

[0118] Nuestro objetivo secundario era detectar señales de actividad del fármaco. Elegimos la GOSE como nuestra primera medida de resultados ya que es el estándar más utilizado en las biografías de lesiones cerebrales traumáticas. Observamos signos prometedores de actividad.

[0119] No se encontró ninguna diferencia en el promedio de PIC ni en el promedio PIC-TCE.

[0120] No hubo ninguna diferencia significativa entre los grupos en tratamiento con respecto a la duración de la amnesia postraumática y la GOSE de 30 días. No obstante, el índice de mortalidad de 30 días entre los sujetos aleatorizados en el grupo en tratamiento era inferior a la mitad del grupo de control. Esta diferencia persistió después de que otros pronosticadores importantes de resultados fueran tomados en cuenta.

[0121] Los pacientes con lesiones cerebrales graves en el grupo en tratamiento tenían una duración media superior de coma que los del grupo de control. Esto puede representar un "efecto de supervivencia". Si la progesterona previene la muerte de varios pacientes durante los 30 días posteriores al periodo de seguimiento, no es sorprendente que estos supervivientes se quedaran en coma durante un periodo de tiempo superior. La supervivencia de un año y los resultados funcionales serán proporcionados más tarde.

[0122] Retrospectivamente, hubiéramos preferido inscribir a pacientes con la excepción del consentimiento informado. Esto nos habría permitido comenzar el estudio del tratamiento mucho antes, e inscribir a los pacientes que estaban perdidos puesto que no se podía encontrar a un representante autorizado legalmente en el marco de la inscripción. Una administración más temprana del fármaco de estudio podría haber producido una mejor evidencia de actividad. Reconocimos, no obstante, que este es el primer ensayo humano con progesterona en el tratamiento de la lesión cerebral traumática aguda y nuestro estudio fue diseñado en primera instancia para valorar la seguridad del fármaco antes que su actividad. Por ello, inscribimos a pacientes con el consentimiento del representante y aceptamos retrasos importantes para el tratamiento (hasta 11 horas) para maximizar el reclutamiento. Basado en nuestros descubrimientos esperanzadores con respecto a la seguridad, esperamos realizar un ensayo más importante según el marco de trabajo regulatorio federal que permite la exclusión del consentimiento en circunstancias limitadas (Regulaciones Federales de 21CFR50.24). Esto permitirá iniciar el tratamiento antes y maximizar las oportunidades de detectar cualquier evidencia de efectos neuroprotectores.

[0123] En resumen, este estudio representa un paso importante en la evaluación de la utilidad de la progesterona para tratar lesiones cerebrales traumáticas agudas. El TCE es una de las principales causas de muerte e incapacidad a nivel mundial. Ningún agente farmacológico ha sido mostrado para mejorar los resultados. Hemos indicado previamente que la progesterona puede ser administrada con precisión de forma intravenosa a víctimas de TCE (Wright et al. (2005) J Clin Pharmacol 45(6):640-648). Este análisis ofrece evidencias preliminares de que el tratamiento no provoca ningún daño y de que puede tener una actividad de modificación de la enfermedad. Se garantiza un ensayo clínico que implique

más sujetos, aleatorización 1:1, y un marco de inscripción corto. Si se corroboran nuestros descubrimientos, representará un mayor avance en los cuidados de lesiones cerebrales traumáticas.

**Tabla 4: Características por Grupo: Participantes en ProTECT™ (N=100)**

<b>Características</b>	<b>Total</b>	<b>Progesterona</b>	<b>Placebo</b>	<b>Valor p</b>
<b>Número de sujetos</b>	100	77	23	N/A
<b>Edad media (X ± sd)</b>	35.8 ± 15.0	35.3 ± 14.3	37.4 ± 17.4	0.54
<b>Hombre (%)</b>	71%	71%	70%	0.86
<b>Afroamericanos (%)</b>	35%	34%	39%	0.64
<b>Mecanismo de lesión (%)</b>	(n=100)			
Vehículo a motor	76	74	83	
Peatón atropellado	3	4	0	0.58
Bicicleta	3	3	4	(mvc vs. todas las demás)
Caída	7	6	9	
Otros	11	13	4	
<b>Índice GCS (% severo)</b>	72%	73%	70%	0.77
<b>24 horas GCS (% severo)</b>	61%	70%	50%	0.23
<b>Puntuación de gravedad de lesión (X ± sd)</b>	24.2 ± 9.2	24.5 ± 9.9	23.3 ± 6.4	0.50
<b>Puntuación de traumatismo revisado (X ± sd)</b>	6,1 ± 0,6	6,1 ± 0,6	6,2 ± 0,7	0.83
<b>Probabilidad de supervivencia (P ± sd)</b>	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0.53
<b>Puntuación CT de escáner inicial Marshall (1-5)</b>	2,8 ± 1,6	1,0 ± 0,2	2,3 ± 0,3	0.09
<b>Tiempo de lesión a la llegada min (X ± sd)</b>	50,3 ± 30,3	49,5 ± 3,3	54,3 ± 32,3	0.42
<b>Tiempo de lesión en infusión min (X ± sd)</b>	379,2 ± 118,0	380,7 ± 125,6	374,0 ± 91,2	0.78

• Valor p= grupo de progesterona versus grupo de placebo

5

**Tabla 5: Grados de Eventos Adversos a 30 Días por Grupo de Tratamiento**

	<b>Progesterona (%)</b>	<b>Placebo (%)</b>	<b>Riesgo relativo (95% intervalo de confianza)</b>
Síndrome agudo de dificultades respiratorias	2,6	4,4	0,60 (0,06, 6,29)
Infección del sistema nervioso central	1,3	0,0	--
Arritmia cardíaca	5,2	17,4	0,30 (0,08, 1,10)
Ictericia colestática	6,5	0,0	--
Muerte en 30 días	13,0	30,4	0,43 (0,18, 0,99)
Fiebre	70,1	82,6	0,85 (0,67, 1,08)
Sangrado gastrointestinal	5,2	0,0	--
Hiperglucemia-no DM	27,3	30,4	0,90 (0,44, 1,84)
Hipertensión	11,7	8,7	1,34 (0,31, 5,79)
Hipotensión	9,1	21,7	0,42 (0,15, 1,19)
Hipotemia	5,2	8,7	0,60 (0,12, 3,06)
Hipoxemia	11,7	13,0	0,90 (0,206, 3,04)
Aumento de encimas en hígado	6,5	4,4	1,49 (0,18, 12,15)
Flebitis en el lugar de la inyección	1,3	0,0	--
Erupción o urticaria	2,6	0,0	--
Síndrome de ADH inapropiado	1,3	0,0	--
Ataques	5,2	0,0	--

Sepsis	2,6	0,0	--
Conmoción	2,6	0,0	--
Sospechas de neumonía	11,7	4,4	2,69 (0,46, 20,12)
Taquicardia	24,7	13,0	1,89 (0,61, 5,83)
Enfermedad tromboembólica	3,9	0,0	--

<b>Tabla 6: Parámetros fisiológicos</b>						
<b>Día de infusión</b>		<b>Grupo de progesterona</b>		<b>Grupo de Placebo</b>		
<b>Nivel de intensidad terapéutico de presión intracraneal</b>						
<b>DÍA</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>95% CI</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>95% CI</b>
0	16	2.6	1.9,3.4	5	3.8	1.9,5.7
1	27	2.7	1.4,4.1	9	2.7	1.3, 4.1
2	26	3.2	1.9, 4.5	10	4.5	1.2,7.8
3	17	3.7	1.1,6.3	9	4.2	0.6,7.9
4	15	2.8	0.6,5.0	5	6.0	0, 12.3
<b>Presión intracraneal (mm Hg)</b>						
<b>DÍA</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>95% CI</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>95% CI</b>
0	17	16.0	12.3, 19.7	5	13.13	8.1, 18.2
1	36	17.1	12.6,21.5	12	14.69	10.1, 19.3
2	34	15.4	13.2, 17.5	12	17.32	12.1, 22.6
3	34	16.0	13.8, 18.2	12	18.27	13.3,23.2
4	25	17.7	14.8,20.7	12	19.95	13.8, 26.1
<b>Presión de Perfusión Cerebral (mmHg)</b>						
<b>DÍA</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>95% CI</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>95% CI</b>
0	13	70.3	61.9,78.8	3	71.9	48.4,95.4
1	36	73.4	66.2, 80.6	12	76.8	71.5, 82.0
2	34	75.9	71.7,80.1	12	74.9	70.6, 79.1
3	34	74.9	70.7,79.2	12	75.6	70.8,80.4
4	25	73.8	68.0,79.6	11	73.2	67.2, 79.1
<b>Presión Arterial Sistólica (mmHg)</b>						
<b>DÍA</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>95% CI</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>95% CI</b>
0	68	129.4	125.6, 133.2	18	127.6	119.2, 136.0
1	76	130.2	126.5, 133.9	22	129.9	124.0,
2	75	133.5	130.2, 136.8	23	133.0	175.9, 125.9, 140.1
3	75	133.8	130.1, 137.6	22	137.0	130.6, 143.9
4	73	132.7	128.6, 36.9	21	137.8	132.5, 143.4
<b>Presión Arterial Diastólica (mmHg)</b>						
<b>DÍA</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>95% CI</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>95% CI</b>
0	68	69.5	66.6,72.5	18	66.6	60.3,72.9
1	76	67.4	65.1,69.8	22	66.4	62.6, 70.1
2	75	67.2	64.8,69.7	23	65.7	60.7,70.8
3	75	67.5	65.3,69.6	22	66.4	62.2,70.6
4	73	67.3	65.2,69.4	21	67.3	63.6, 71.1
<b>Temperatura (grados centígrados)</b>						
<b>DÍA</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>95% CI</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>95% CI</b>
0	35	37.0	36.6,37.4	11	36.9	36.3, 37.6
1	76	37.4	37.3,37.6	22	37.4	37.1, 37.7
2	75	37.4	37.3,37.6	23	37.7	37.4,38.0
3	75	37.4	37.3,37.5	22	37.7	37.4,37.9
4	73	37.5	37.3,37.6	21	37.7	37.4, 38.0
<b>Balance de líquidos (+ mls)</b>						
<b>DÍA</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>95% CI</b>	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>95% CI</b>

1	76	767.9	312.8, 1223.0	23	834.7	0,1794.9
2	76	1189.5	645.9,1733.0	23	1282.2	583.4, 1981.0
3	75	802.0	401.5, 1202.5	22	1292.6	748.1, 1837.0
4	75	818.7	386.3, 1251.2	20	812.0	66.9, 1557.2

**Tabla 6. (continuación) Parámetros que exceden el porcentaje de valores del umbral de pacientes con valores clínicos que exceden el umbral**

	Grupo de Progesterona			#	Grupo de Placebo		Valor p
	n	denominador	%		n	%	
<b>PAM &lt; 70</b>	22	76	29.0	10	23	43.5	0.21
<b>PPC &lt; 60</b>	18	37	48.7	5	12	41.7	0.75
<b>PIC &gt; 25</b>	12	37	32.4	5	12	41.7	0.73
<b>PA sistólica &lt; 90</b>	22	76	29.0	10	23	43.5	0.21

Duración (hrs)	Grupo de Progesterona			n	Grupo de Placebo		Prueba Wilcoxon
	n	media	Error estándar		n	media	
<b>PAM&lt;70</b>	76	2.5	0.7	23	3.4	1.40	0.24
<b>PPC&lt;60</b>	37	6.9	2.9	12	2.4	1.18	0.56
<b>PIC &gt; 25</b>	37	5.0	2.5	12	11.3	7.88	0.46
<b>PA sistólica &lt; 90</b>	76	2.7	0.7	23	3.5	1.40	0.25

Evento	Grupo de Progesterona			Incidencia	Grupo de Placebo		Valor p
	incidencia	#	Índice/1000		#	índice/1000	
<b>PAM &lt; 70</b>	128	4334	29.5	0	1477	41.3	0.81
<b>PPC &lt; 60</b>	183	1969	92.9	23	816	28.2	0.41
<b>PIC&gt; 25</b>	145	2067	70.2	121	828	146.1	0.61
<b>PA sistólica &lt; 90</b>	132	4112	32.1	62	1365	45.4	0.81

PAM = presión arterial media, PPC = presión de perfusión cerebral, PIC= presión intracraneal, PA= presión arterial.

**Tabla 7: Variantes de Resultados 30 días después de la lesión**

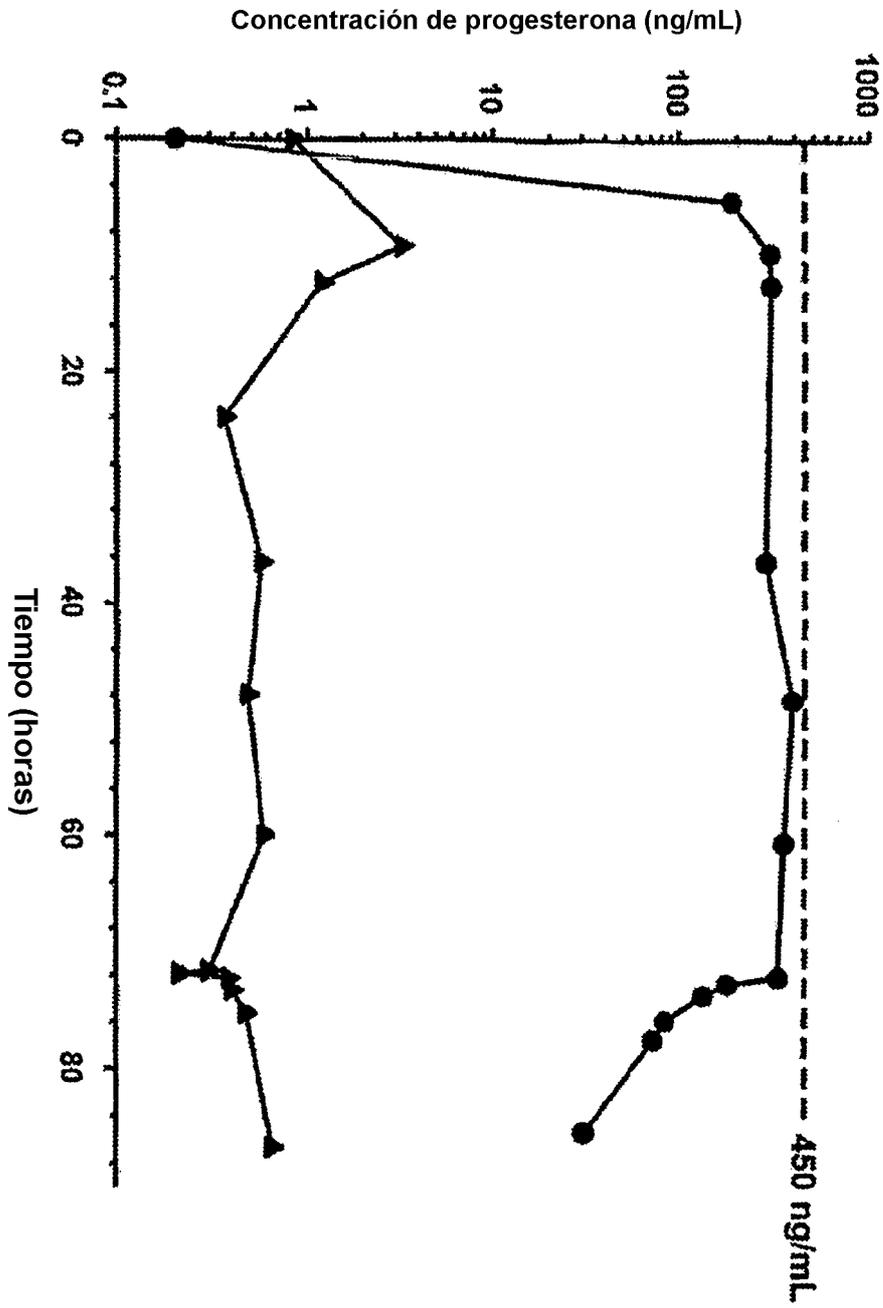
Total N	Grupo de Progesterona		Grupo de Placebo		Proporción de índice de riesgo	95% Intervalo de confianza
	n	%	n	%		
	77		23			
	<b>Mortalidad</b>					
<b>Mortalidad por todas las causas (ITT)*</b>	10	13.0	7	30.4	0.43	0.18,0.99
<b>Mortalidad por todas las causas (TR) #</b>	9	11.8	7	30.4	0.39	0.16,0.93
<b>Muertes neurológicas #</b>	4	5.3	4	17.4		
<b>Muertes no neurológicas #</b>	5	6.6	3	13.0		
<b>Supervivientes &gt; 30 días#</b>	67	88.2	16	69.6		

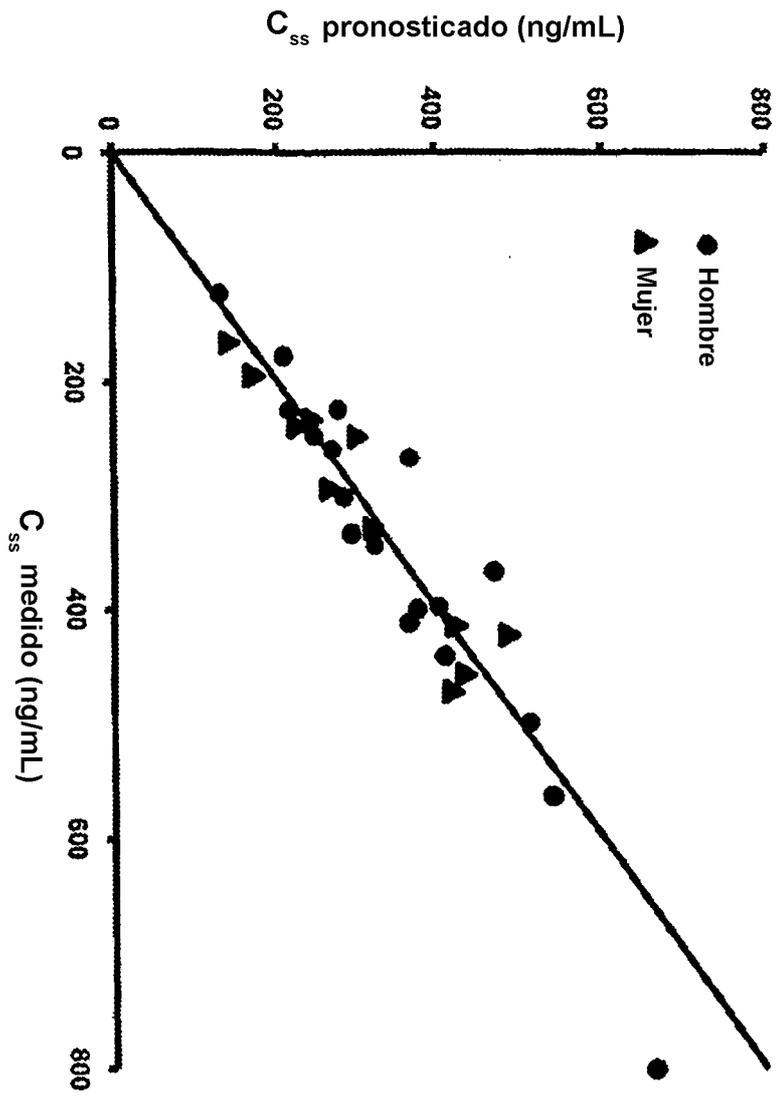
Puntuación de resultados de Glasgow total y dicotomizada -Extendida								
Nivel de discapacidad	n	%	%	n	%	%	Proporción del índice de riesgo	95% Intervalo de confianza
Muertos	10	14.2		7	31.8			
Estado vegetativo		57.1		0	0			
Inferior grave	28	40.0	70.0	7	31.8	81.8		
Superior grave	6	8.6		4	18.2			
Inferior moderado	8	11.4		4	18.2		1.65	0.63, 4.29
Superior moderado	7	10.0	30.0	0	0	18.2		
Inferior bueno	3	4.3		0	0			
Superior bueno	3	4.3		0	0			
Puntuación de evaluación de discapacidad								
Índice GCS = 4-8	n	Media	95%		n	Media	95%	
			Intervalo de confianza	de			Intervalo de confianza	de
Empleo	46	2.7	2.4,2.9		9	2.4	1.9,3.0	
Función	46	2.9	2.3,3.5		9	1.8	0.7, 2.8	
Total DRS	45	10.7	8.0, 13.4		9	4.4	2.8, 6.1	
Índice GCS = 9-12	n	Media	95%		n	Media	95%	
			Intervalo de confianza	de			Intervalo de confianza	de
Empleo	15	1.8	1.1,2.5		6	3	-	
Función	15	1.5	0.5,2.6		6	3.8	2.6,5.1	
Total DRS	15	5	1.6, 8.4		6	12.7	7.0, 18.4	
Duración del coma (días)								
GCS Inicial = 4-8	n	Media	95%		n	Media	95%	
			Intervalo de confianza	de			Intervalo de confianza	de
GCS Inicial = 4-8	55	10.11	7.7, 12.5		16	3.9	2.5, 5.4	
GCS Inicial = 9-12	n	Media	95%		n	Media	95%	
			Intervalo de confianza	de			Intervalo de confianza	de
GCS Inicial = 9-12	20	4.1	1.4,6.8		7	6.1	0, 13.2	
Duración de la amnesia post-traumática								
GCS Inicial = 4-8	n	Media	95%		n	Media	95%	
			Intervalo de confianza	de			Intervalo de confianza	de
GCS Inicial = 4-8	37	18.6	15.2,22.0		9	12.8	5.2,20.4	
GCS Inicial = 9-12	n	Media	95%		n	Media	95%	
			Intervalo de confianza	de			Intervalo de confianza	de
GCS Inicial = 9-12	15	10.7	6.2, 15.3		3	18.3	0,46.9	
*Análisis de la intención de tratar; #Análisis del tratamiento recibido, un paciente murió antes de recibir el fármaco de estudio.								

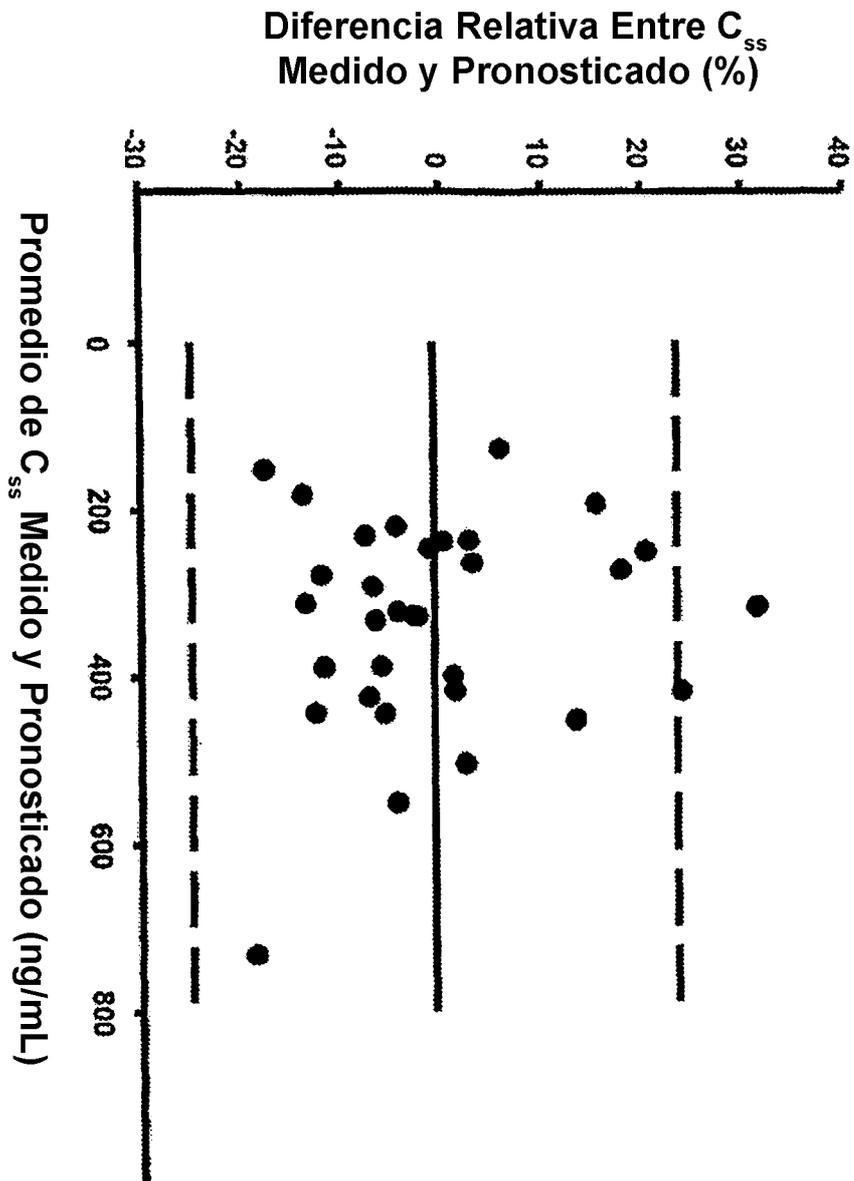
## REIVINDICACIONES

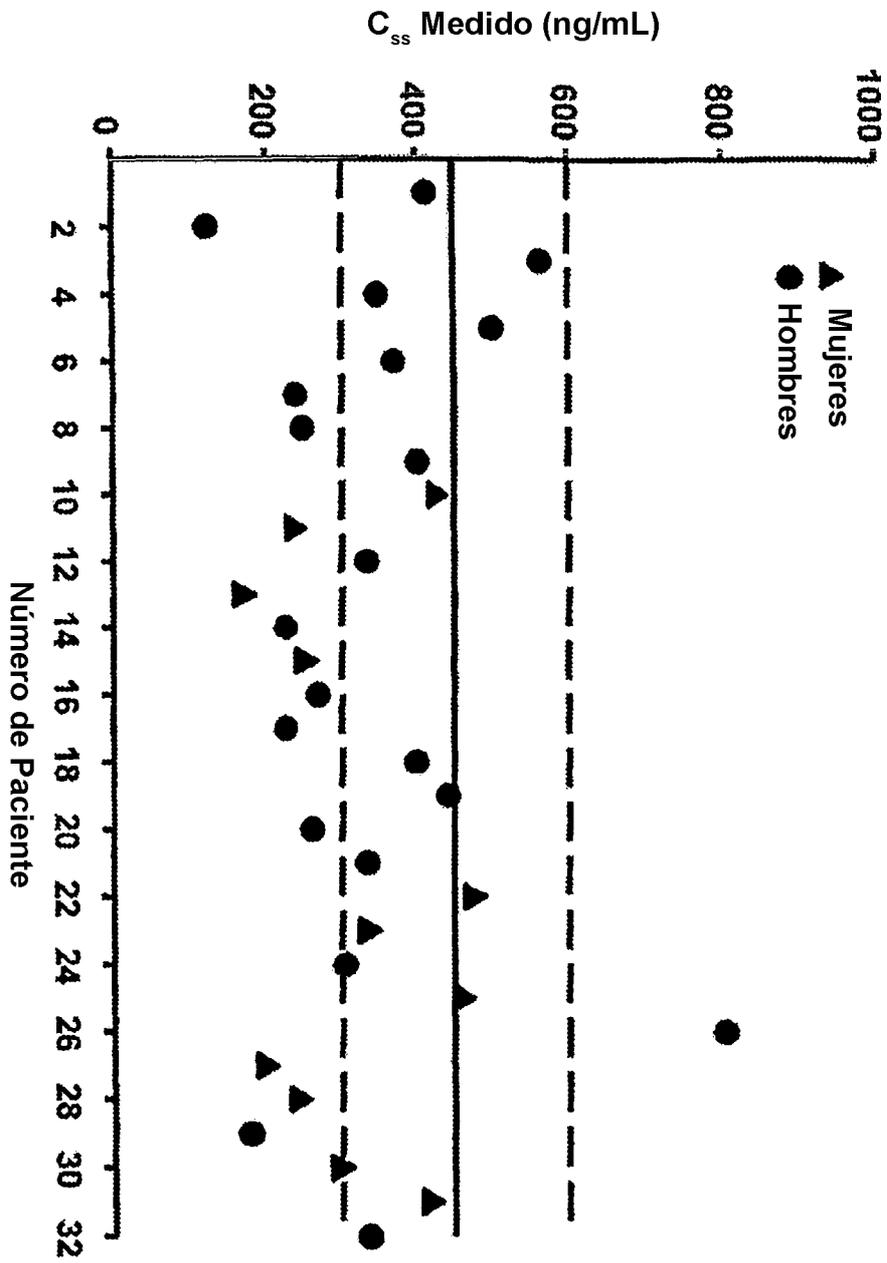
- 5 1. Progesterona para uso en tratamiento de lesión cerebral traumática, donde dicha progesterona se prepara para administración a un sujeto humano en al menos un ciclo de terapia, donde dicho ciclo de terapia comprende la administración de un régimen de dosificación intravenosa de dos niveles terapéuticamente eficaces de progesterona, dicho régimen de dosificación de dos niveles comprende un primer período de tiempo de al menos 1 hora, en la que se administra al sujeto una dosis elevada de infusión de progesterona por hora de aproximadamente 0,1 mg/kg/hr a aproximadamente 7,1 mg/kg/hr, seguida de un segundo período de tiempo en el que se administra a dicho sujeto una dosis inferior de infusión de progesterona por hora de aproximadamente 0,05 mg/kg/hr a aproximadamente 5 mg/kg/hr.
- 10 2. Progesterona para uso según la reivindicación 1 donde el primer período de tiempo comprende una dosis de infusión de progesterona de aproximadamente 0,71 mg/kg/hr.
- 15 3. Progesterona para uso en tratamiento de lesión cerebral traumática, dicha progesterona se prepara para la administración a un sujeto humano en al menos un ciclo de terapia, donde dicho ciclo de terapia comprende la administración de un régimen de dosificación intravenosa de dos niveles terapéuticamente eficaces de progesterona, dicho régimen de dosificación de dos niveles comprende un primer período de tiempo, en el que se administra al sujeto una dosis elevada de infusión de progesterona por hora, seguida de un segundo período de tiempo, en el que se administra a dicho sujeto una dosis inferior de infusión de progesterona por hora de aproximadamente 0,05 mg/kg/hr a aproximadamente 5 mg/kg/hr, y el primer periodo comprende una inyección en bolo.
- 20 4. Progesterona para uso según la reivindicación 1 o 2, donde el segundo período de tiempo comprende una dosis de infusión de aproximadamente 0,5 mg/kg/hr.
- 25 5. Progesterona para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el segundo período de tiempo comprende un periodo de aproximadamente 24 horas hasta aproximadamente 120 horas.
- 30 6. Progesterona para uso según la reivindicación 5, donde el segundo período de tiempo comprende un periodo de aproximadamente 71 horas.
- 35 7. Progesterona para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el primer período de tiempo comprende una dosis de infusión de progesterona de aproximadamente 0,71 mg/kg/hr, el segundo período de tiempo comprende una dosis de infusión de aproximadamente 0,5 mg/kg/hr, el primer período de tiempo comprende aproximadamente 1 hora, y el segundo período de tiempo comprende un periodo de aproximadamente 71 horas.
- 40 8. Progesterona para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el régimen de dosificación intravenosa de dos niveles de progesterona produce un nivel sérico de progesterona en dicho sujeto de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 2000 ng/ml.
- 45 9. Progesterona para uso según la reivindicación 8, donde el nivel sérico de progesterona es de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 750 ng/ml.
- 50 10. Progesterona para uso según la reivindicación 9, donde el nivel sérico de progesterona es de aproximadamente 350 ng/ml a aproximadamente 450 ng/ml.
- 55 11. Progesterona para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprende además un tercer período de tiempo, donde dicho tercer período de tiempo comprende una administración gradual de progesterona al sujeto.
- 60 12. Progesterona para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el primer y el segundo período de tiempo son continuos.
13. Progesterona para uso según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, donde el primer y el segundo período de tiempo son discontinuos.
14. Uso de progesterona en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una lesión cerebral traumática en un sujeto humano, donde dicho medicamento se prepara para la administración a un sujeto humano en al menos un ciclo de terapia, dicho ciclo de terapia comprendiendo la administración de un régimen de dosificación intravenosa de dos niveles terapéuticamente eficaces de progesterona, dicho régimen de dosificación de dos niveles comprende un primer período de tiempo de al menos 1 hora donde se administra al sujeto una dosis de infusión de progesterona elevada por hora de aproximadamente 0,1 mg/kg/hr a aproximadamente 7,1 mg/kg/hr, seguido de un segundo período de tiempo, donde se administra a dicho sujeto una dosis inferior de infusión de progesterona por hora de aproximadamente 0,05 mg/kg/hr a aproximadamente 5 mg/kg/hr.

15. Uso según la reivindicación 14, donde el primer período de tiempo comprende una dosis de infusión de progesterona de aproximadamente 0,71 mg/kg/hr.
- 5 16. Uso de progesterona en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de lesión cerebral traumática en un sujeto humano, dicha progesterona se prepara para la administración a un sujeto humano en al menos un ciclo de terapia, donde dicho ciclo de terapia comprende la administración de un régimen de dosificación intravenosa de dos niveles terapéuticamente eficaces de progesterona, dicho régimen de dosificación de dos niveles comprende un primer período de tiempo, en el que se administra al sujeto una dosis elevada de infusión de progesterona por hora, seguida de  
10 un segundo período de tiempo, en el que se administra a dicho sujeto una dosis inferior de infusión de progesterona por hora de aproximadamente 0,05 mg/kg/hr a aproximadamente 5 mg/kg/hr, y el primer periodo comprende una inyección en bolo.
17. Uso según la reivindicación 14 o 16, donde el segundo período de tiempo comprende una dosis de infusión de  
15 aproximadamente 0,5 mg/kg/hr.
18. Uso según cualquiera de las reivindicaciones de 15 a 17, donde el segundo período de tiempo comprende un periodo de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 120 horas.
- 20 19. Uso según la reivindicación 18, donde el segundo período de tiempo comprende un periodo de aproximadamente 71 horas.
- 25 20. Uso según cualquiera de las reivindicaciones de 14 a 19, donde el primer período de tiempo comprende una dosis de infusión de progesterona de aproximadamente 0,71 mg/kg/hr, el segundo período de tiempo comprende una dosis de infusión de aproximadamente 0,5 mg/kg/hr, el primer período de tiempo comprende aproximadamente 1 hora, y el segundo período de tiempo comprende un periodo de aproximadamente 71 horas.
- 30 21. Uso según cualquiera de las reivindicaciones de 14 a 20, donde el régimen de dosificación intravenosa de dos niveles de progesterona produce un nivel sérico de progesterona en dicho sujeto de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 2000 ng/ml.
- 35 22. Uso según la reivindicación 21, donde el nivel sérico de progesterona es de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 750 ng/ml.
- 40 23. Uso según la reivindicación 22, donde el nivel sérico de progesterona es de aproximadamente 350 ng/ml a aproximadamente 450 ng/ml.
24. Uso según cualquiera de las reivindicaciones de 14 a 23, que comprende además un tercer período de tiempo, donde dicho tercer período de tiempo comprende una administración gradual de progesterona al sujeto.
- 45 25. Uso según cualquiera de las reivindicaciones de 14 a 24, donde el primer y segundo período de tiempo son continuos.
26. Uso según cualquiera de las reivindicaciones de 14 a 24, donde el primer y segundo período de tiempo son discontinuos.









I N S C R I P C I O N

A S I G N A C I O N

S E G U I M I E N T O

A N A L I S I S

