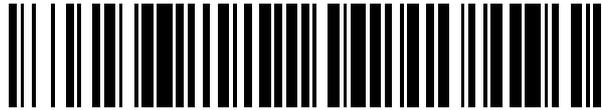


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 493**

51 Int. Cl.:

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2005 E 05801885 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 1812009**

54 Título: **Antagonistas de los GABA-esteroides y su uso para el tratamiento de trastornos del SNC**

30 Prioridad:

18.11.2004 US 629511 P

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

20.09.2013

73 Titular/es:

**UMECRINE AB (100.0%)
C/O BÄCKSTRÖM, TORBJÖRN
SOFIEHEMSVÄGEN 73A
907 38 UMEA, SE**

72 Inventor/es:

**BÄCKSTRÖM, TORBJÖRN;
LUNDGREN, PER y
WANG, MING-DE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 423 493 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

Antagonistas de los GABA-esteroides y su uso para el tratamiento de trastornos del SNC

5 La presente invención se refiere al tratamiento, alivio o prevención de trastornos del sistema nervioso central (SNC) inducidos y/o relacionados con los GABA-esteroides y, en particular, compuestos esteroideos específicos para este propósito, su uso para la producción de compuestos farmacéuticos para dicho tratamiento así como métodos de tratamiento que impliquen su uso.

Antecedentes de la invención

10 Los metabolitos de las hormonas de estrés y sexuales pregnenolona, progesterona, desoxicorticosterona, cortisona y cortisol, conocidas como pregnanolonas; así como los metabolitos de la testosterona, androstendiona y dehidroepiandrosterona, han sido todos ellos el objeto de varios estudios que han elucidado, al menos parcialmente, su función en el sistema de señalización neurológico en los mamíferos.

Los esteroideos que inducen trastornos y síntomas de interés en el SNC en la presente solicitud presentan todos ellos una similitud estructural al comprender un grupo 3alfa-hidroxi, un cuerpo esteroideo de tipo 5alfa o 5beta pregnano y un grupo hidroxilo o cetona en la posición 17, 20 o 21.

15 Se ha demostrado que los esteroideos que comprenden un 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ona/ol o un 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-androstan-17-ona/ol son potenciadores específicos importantes del receptor (A) del ácido gamma-aminobutírico (GABA-A). Se unen al receptor GABA-A y actúan potenciando el efecto del GABA en términos de la frecuencia de apertura del receptor GABA-A así como la duración de la apertura. El efecto es similar a los efectos tanto de las benzodiazepinas como de los barbitúricos. Dichos compuestos esteroideos, sin embargo, disponen de un sitio de unión diferente del de estos dos tipos de compuestos. En la Tabla 1 se proporcionan ejemplos de esteroideos potenciadores del GABA de este tipo y sus números de acuerdo con el registro del Chemical Abstracts / Academia de la Ciencia de Chicago (CAS, por sus siglas en inglés).

La nomenclatura de los esteroideos no es totalmente sistemática y, por tanto, a lo largo de esta solicitud se utilizará la nomenclatura desarrollada por la Unión internacional de química pura y aplicada (IUPAC, por sus siglas en inglés).

25 Tabla 1. Nomenclatura de los GABA-esteroides

Nomenclatura IUPAC	Número CAS
3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona	516-54-1
3alfa-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona	128-20-1
3alfa,21-dihidroxi-5alfa-pregnan-20-ona	567-02-2
3alfa,21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona	567-03-3
3alfa,11beta,17alfa,21-tetrahidroxi-5beta-pregnan-20-ona	53-02-1
3alfa-11beta,17alfa,21-tetrahidroxi-5alfa-pregnan-20-ona	302-91-0
3alfa-17alfa,21-trihidroxi-5-alfa-pregnan-11,20-diona	547-77-3
3alfa-17alfa,21-trihidroxi-5-beta-pregnan-11,20-diona	53-05-4
3alfa-hidroxi-5alfa-androstan-17beta-ol	1852-53-5
3alfa-hidroxi-5beta-androstan-17beta-ol	-*
3alfa-hidroxi-5alfa-androstan-17-ona	53-41-8
3alfa-hidroxi-5beta-androstan-17-ona	53-42-9
* Número CAS no encontrado	

30 Se ha demostrado que algunos de estos esteroideos disponen de la capacidad de inducir anestesia en una dosis farmacológica elevada. También se pueden emplear como agentes antiepilépticos o como agentes soporíferos. Se ha demostrado en experimentos en animales que algunos de estos compuestos también poseen efectos ansiolíticos. Sin embargo, para alcanzar estos efectos se requieren dosis elevadas o concentraciones elevadas. Además, aparecen como efectos agudos.

Respecto a sus efectos directos sobre el SNC, como se ha mencionado anteriormente, estos compuestos son similares a las benzodiazepinas y los barbitúricos. Sin embargo, también tienen efectos adversos similares a los asociados normalmente con las benzodiazepinas y los barbitúricos. Los efectos adversos de los esteroides de tipo 3alfa-hidroxiandrostano y los esteroides de tipo 3alfa-hidroxipregnan-20-ona endógenos son la base de los efectos negativos sobre el SNC inducidos por estos esteroides. Como los esteroides de tipo 3alfa-hidroxipregnano y los esteroides de tipo 3alfa-hidroxiandrostano se producen de manera endógena y son metabolitos de las hormonas esteroides, algunas de ellas esenciales para la vida, su producción no puede interrumpirse fácilmente. Estos esteroides se producen en grandes cantidades durante varios días-semanas durante la fase lútea del ciclo menstrual, es decir, tras la liberación de un óvulo de un folículo ovárico maduro, durante el embarazo y durante el estrés. También se producen en el cerebro.

10 Enfermedades causadas por los 3alfa-hidroxiesteroides

Los trastornos que están causados por la acción de los 3alfa-hidroxi-5alfa-esteroides o los 3alfa-hidroxi-5beta-esteroides producidos de manera endógena sobre el receptor GABA-A están debidamente caracterizados y se comprenden bien. También se sabe que los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides pueden inducir tolerancia a sí mismos o a otras sustancias similares tras la exposición y que se observan síntomas de abstinencia tras la retirada de los 3-alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides. En resumen, por lo general hay constancia de que los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides causan trastornos del SNC mediante los tres posibles mecanismos descritos anteriormente: a) acción directa, b) inducción de tolerancia y c) efecto de abstinencia. Se discutirán estos mecanismos en más detalle a continuación.

a) *Acción directa*

Se ha establecido que los 3alfa-hidroxi-5-alfa/beta-esteroides pueden provocar directamente la inhibición de funciones del SNC. Algunos ejemplos de los síntomas causados por la acción directa de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides son sedación, cansancio, alteración de la memoria, alteración del aprendizaje, alteración de la función motora, torpeza, apetito aumentado y antojos alimenticios, estado de ánimo negativo tal como tensión, irritabilidad y depresión, los cuales con los síntomas más importantes en el trastorno disfórico premenstrual, síndrome premenstrual y el empeoramiento de la epilepsia Petit Mal. Los ejemplos de esta acción directa también se pueden dividir en efectos anestésicos y sedativos; alteración de la función motora; efectos en la función cognitiva, memoria y aprendizaje; empeoramiento de la epilepsia Petit Mal; síntomas premenstruales; cambios del estado de ánimo; inducción de la ansiedad en animales de ensayo; hiperfagia y apetito aumentado; antojos alimenticios, etc.

b) *Tolerancia*

La exposición prolongada y continua a los 3alfa-hidroxi-5-alfa/beta-esteroides provoca una disfunción del sistema del receptor GABA-A. Se desarrolla una tolerancia y esta tolerancia es la etapa inicial de un proceso que, en última instancia, da lugar a sensibilidad al estrés, dificultades de concentración y pérdida del control de impulsos y depresión. También se ha descubierto que la acción de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides es un factor que refuerza la drogodependencia. Esto ha sido el foco de atención de numerosas investigaciones. Hasta la fecha, los siguientes temas han sido el principal objeto de investigación: disminución regulada y reducción de la función del GABA tras la secreción a largo plazo de grandes cantidades de 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides; sensibilidad reducida a los 3alfa-hidroxi-5beta-esteroides y benzodiazepinas en el SPM e inducción de la dependencia.

c) *Síntomas de abstinencia*

Una exposición continua pero más corta a los 3alfa-hidroxi-5-alfa/beta-esteroides da como resultado un efecto de abstinencia cuando termina la exposición. Este fenómeno ocurre, por ejemplo, de manera natural durante la menstruación cuando se interrumpe la producción de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides por parte del cuerpo lúteo del ovario. Este fenómeno de abstinencia también ocurre después de dar a luz (posparto) cuando se interrumpe la producción de 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides por parte de la placenta. También se percibe el mismo fenómeno cuando termina un periodo de estrés, p. ej., cuando se interrumpe el estrés relacionado con el trabajo durante los fines de semana. Como respuesta al estrés, las suprarrenales producen 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides. Cuando se interrumpe esta producción, pueden ocurrir síntomas de abstinencia.

Algunos ejemplos de afecciones que están influenciadas por este fenómeno de abstinencia son la epilepsia parcial en la que el paciente tiene un foco epiléptico en la corteza cerebral donde tiene lugar un empeoramiento en el periodo de abstinencia durante la menstruación. Este fenómeno se denomina "epilepsia catamenial". Otros ejemplos son la migraña relacionada con la menstruación, migraña relacionada con el estrés y cambios del estado de ánimo posparto. Se inducen afecciones y síntomas similares durante el tratamiento con hormonas esteroides, tales como las usadas en los anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica, tratamiento con esteroides para enfermedades inflamatorias y durante la toma de esteroides androgénicos/anabólicos. Los mecanismos son similares en la inducción de efectos directos, desarrollo de tolerancia y abstinencia.

Trastornos causados por la hiperestimulación del ácido gamma-aminobutírico (GABA)

Se sabe que, en ciertas situaciones, una hiperestimulación por parte del propio GABA inhibe el aprendizaje y la función memorística. Una producción excesiva de GABA empeorará el aprendizaje a corto plazo y la función memorística. Esto es clínicamente relevante especialmente en ancianos. En una situación de este tipo, un antagonismo del efecto del GABA podría ser beneficioso y potencialmente útil en el tratamiento de la alteración de la memoria. Sin embargo, si el antagonismo del GABA es demasiado fuerte, puede ser peligroso para el paciente, p. ej., al provocar convulsiones. Por tanto, es de interés encontrar antagonistas específicos que bloqueen de manera selectiva las afecciones inducidas por los GABA-esteroides y antagonistas que también afecten al flujo de cloruro en el receptor GABA-A activado por GABA, pero que sean incapaces por naturaleza de bloquear totalmente el receptor GABA-A.

Los presentes inventores han descubierto de manera sorprendente sustancias que, principalmente, antagonizan el efecto propio del GABA y otras que principalmente afectan a la acción de los GABA-esteroides sobre el receptor GABA-A. Es importante distinguir entre estos efectos, ya que un antagonismo de la acción de GABA-esteroides está indicado en situaciones diferentes de aquellas en las que se recomienda un antagonismo parcial del efecto propio del GABA.

Actualmente, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) y del deterioro cognitivo leve (DCL) está prácticamente sin desarrollar y se carece de terapias curativas y preventivas. El hecho de que los agonistas del receptor GABA-A como los GABA-esteroides, las benzodiazepinas y el alcohol sean amnésicos, y que los receptores GABA-A de las áreas cerebrales más afectadas por la EA, ha señalado al receptor GABA-A como una diana terapéutica potencial en la EA y el DCL. En contraste con los agonistas amnésicos del receptor GABA-A, los agonistas inversos o antagonistas atenuarán la función de los receptores GABA-A. Se ha demostrado que los antagonistas de los GABA-esteroides y los antagonistas del GABA mejoran el rendimiento en modelos de aprendizaje y memoria en animales. Desafortunadamente, los ligandos que bloquean por completo y que no son selectivos también inducen convulsiones. Por tanto, se necesitan bloqueadores selectivos y parciales (Maubach, K., GABA-A receptor subtype selective cognition enhancers, *Curr. Drug Targets CNS Neurol Disord.*, 2003 (2) 233-239). Los potenciadores de la cognición comercializados actualmente tienen efectos adversos importantes junto con una eficacia mínima y se necesitan nuevas sustancias.

25 Técnica anterior

De acuerdo con el conocimiento de los presentes inventores, no se han descrito previamente sustancias esteroideas que puedan inhibir de manera selectiva la acción de los GABA-esteroides o inhibir principalmente la acción del GABA sobre el receptor GABA-A. La técnica anterior únicamente describe una acción general sobre todos los efectos de los GABA-esteroides.

Prince y Simmons (*Neuropharmacology*, vol. 32, n.º 1, págs. 59-63, 1993) han utilizado un modelo que emplea fracciones de membrana de cerebros enteros de ratas macho. En esta subfracción del homogeneizado del cerebro completo, los autores utilizan la unión de una benzodiazepina, el 3H-flunitrazepam, como un modelo del efecto de los esteroides y del cambio de conformación del receptor GABA-A. Se ha sugerido este ensayo como un indicador de la modulación alostérica del receptor GABA-A. La relación entre el cambio en la unión de flunitrazepam (FNZ) y la variación en el flujo de cloruro por estimulación con GABA es, sin embargo, incierta y no se puede tomar un cambio en la unión como prueba de un cambio en el flujo de cloruro a través del receptor GABA-A, ni como prueba de un cambio en la función del receptor GABA-A. El cambio en el flujo de cloruro es el efecto importante.

La cuestión central, es decir, si existe una relación entre el cambio en la unión de FNZ y la excitabilidad neuronal, está aún menos clara y no se pueden llegar a conclusiones de este tipo a partir de los resultados de la unión de FNZ solo. Un cambio en las propiedades de unión de FNZ o la ausencia de un cambio de este tipo en las propiedades de unión no implica un cambio ni la ausencia de un cambio en la actividad neuronal ni en el flujo de cloruro mediado por GABA-A.

También se sabe con certeza que el receptor GABA-A contiene varias subunidades que se pueden combinar de múltiples maneras. De manera interesante, ciertas combinaciones carecen de un sitio de reconocimiento para esteroides. También se sabe que el efecto de los esteroides sobre la unión del TBPS (*t*-butilciclofosforotlonato), una sustancia convulsiva, difiere en distintas regiones cerebrales. Además, se sabe que la unión del TBPS varía con el ciclo estral en ratas hembras, lo que indica un cambio de efecto relacionado con la producción de la hormona ovárica. Estos cambios relacionados con el ciclo estral no pueden, por supuesto, observarse en ratas macho como las utilizadas en los estudios de Prince y Simmons (*supra*).

Los documentos U.S. 5.232.917 (Borger *et al.*) y U.S. 5.939.545 (Upasani *et al.*) describen varios 3alfa-hidroxiesteroides. Ambas patentes se interesan por la modulación agonista del receptor GABA-A. En otras palabras, estas patentes se centran ambas en los efectos similares a las benzodiazepinas de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides. Todos los esteroides que son moduladores del receptor GABA-A poseen la característica común de una estructura de tipo 3alfa-hidroxi. Los 3beta-hidroxiesteroides mencionados en estos documentos se utilizaron únicamente como controles, con el fin de mostrar que los 3alfa-hidroxiesteroides eran específicos. Nunca se ha demostrado que los esteroides que tienen únicamente una estructura de tipo 3beta-hidroxi posean un efecto modulador sobre el receptor

GABA-A. En todos los casos en los que se detectó un efecto modulador sobre el receptor GABA-A eficaz, el esteroide poseía un grupo de tipo 3alfa-hidroxi.

El documento WO 99/45931 (Bäckström & Wang) describe el efecto antagonista de un esteroide en particular, concretamente la 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona, pero no menciona otros 3beta-hidroxiesteroides.

5 El efecto antagonista de la 3beta-OH-5alfa-pregnan-20-ona frente a la 3alfa-OH-5alfa/beta-pregnan-20-ona fue descrito por primera vez por Wang *et al.* (Wang M.D., Bäckstrom T. and Landgren S. (2000) The inhibitory effects of allopregnanolone and pregnanolone on the population spike, evoked in the rat hippocampal CA1 stratum pyramidale *in vitro*, can be blocked selectively by epiallopregnanolone. *Acta Physiol Scand* 169, 333, 341). En ese artículo, se muestra un efecto antagonista dependiente de la dosis de la 3beta-OH-5alfa-pregnan-20-ona sobre dos de los 3alfa-OH-5alfa/beta-esteroides.

El documento WO 03/059357 (Bäckstrom *et al.*) describe el uso de esteroides de tipo pregnano en el tratamiento de trastornos del SNC. Este documento no menciona la posibilidad de inhibir selectivamente los efectos de los GABA-esteroides o la acción sobre el propio GABA.

15 El hecho de que los 3beta-esteroides también pueden tener efectos sobre el efecto propio del GABA fue descrito por Wang *et al.* (Mindge Wang, Yejun He, Lawrence N. Eisenman, Christopher Fields, Chun-Min Zeng, Jose Mathews, Ann Benz, Tao Fu, Erik Zorumski, Joe Henry Steinback, Douglas F. Covey, Charles F. Zorumski y Steven Mennerick. 3beta-Hydroxypregnane Steroids Are Pregnenolone Sulfate-Like GABAA Receptor Antagonists. *The Journal of Neuroscience*, 1 de mayo de 2002, 22 (9):3366-3375). En este artículo, los autores muestran que cuando tiene lugar la máxima estimulación de los receptores GABA-A con GABA, ciertos esteroides de tipo 3beta-hidroxi-pregnano son capaces de inhibir el efecto propio del GABA. Pero no se descubrió que ciertos 3beta-hidroxiesteroides inhibirían principalmente los efectos de los GABA-esteroides sobre el flujo de cloruro activado por GABA y otros esteroides inhibirían también el efecto propio del GABA.

25 Sigue siendo un desafío descubrir antagonistas específicos de la acción de los esteroides de tipo 3alfa-hidroxi-pregnano que tengan unos efectos inhibitorios sobre el GABA bajos, y descubrir antagonistas parciales de la acción del GABA, cuáles de esos compuestos son fisiológicamente seguros y adecuados para el uso farmacéutico y cuales son además aplicables en dosis fisiológicamente aceptables.

Un objetivo de la presente invención es, por tanto, identificar bloqueadores específicos de este tipo para un antagonismo de los GABA-esteroides y un antagonismo parcial hacia el mismo GABA y proporcionar novedosos compuestos farmacéuticos y métodos para el tratamiento, alivio o prevención de los trastornos del SNC inducidos por esteroides y/o relacionados con esteroides.

Compendio de la invención

35 Los presentes inventores han descubierto que los compuestos esteroideos que poseen un donante de hidrógeno en la posición 3beta, en forma de un grupo hidroxilo, y que además poseen un grupo hidroxilo en la posición 20 sorprendentemente funcionan como bloqueadores eficaces de la acción de los esteroides de tipo 3alfa-hidroxi-pregnano pero son mínimamente activos contra el propio GABA. Por tanto, son útiles como sustancias terapéuticas para la prevención y/o tratamiento de trastornos del SNC inducidos por esteroides o relacionados con esteroides.

40 También se describe en la presente que los esteroides de tipo pregnano con un grupo acetato en la posición 3 o en la posición 3, 20 y 21 son capaces de inhibir parcialmente el efecto propio del GABA sobre el flujo de cloruro mediado por el GABA. Por tanto, son útiles como sustancias terapéuticas, p. ej., para la prevención y/o tratamiento de trastornos donde la misma función del GABA está hiperestimulada, como es el caso de la enfermedad de Alzheimer.

45 También se describen en la presente cuatro (4) compuestos que exhiben un antagonismo contra la acción del GABA bajo, pero con un efecto significativo contra la acción de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides (GABA-esteroides) para uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos del SNC inducidos por esteroides o relacionados con esteroides y para la producción de compuestos farmacéuticos con este objetivo, concretamente el 5alfa-PREGNAN-3beta,20beta-DIOL, 5beta-PREGNAN-3beta,20alfa-DIOL, 5alfa-PREGNAN-3beta,20alfa-DIOL, 5beta-PREGNAN-3beta,20beta-DIOL (remítase a la Tabla 2).

Tabla 2. Lista de esteroides de tipo 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnano con antagonismo contra el flujo de cloruro mediado por GABA y potenciado por la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona pero con un bajo antagonismo de GABA

Sustancia*	Nombre del producto
1) 5alfa-PREGNAN-3beta, 20beta-DIOL	UC1011
2) 5beta-PREGNAN-3beta, 20alfa-DIOL	UC1013

Sustancia*	Nombre del producto
3) 5alfa-PREGNAN-3beta, 20alfa-DIOL	UC1019
4) 5beta-PREGNAN-3beta, 20beta-DIOL	UC1020
*Las sustancias se obtuvieron de Steraloids Inc., EE. UU. y de Sigma Chemicals Co.	

Además se describen en la presente diez (10) compuestos que exhiben un antagonismo parcial contra la acción del GABA para usar en la prevención y/o tratamiento de trastornos debidos a la hiperestimulación por GABA y a los trastornos del SNC inducidos de este modo, y para la producción de compuestos farmacéuticos con este objetivo, concretamente el ACETATO de la 5alfa-PREGNAN-3beta-OL-20-ONA; la 5beta-PREGNAN-3beta-OL-20-ONA; 5beta-PREGNAN-3beta, 21-DIOL-20-ONA; el 3-ACETATO del 5alfa-PREGNAN-3beta, 20beta-DIOL; el 3-ACETATO del 5beta-PREGNAN-3beta, 20beta-DIOL; el 3-ACETATO del 5alfa-PREGNAN-3beta, 20alfa-DIOL; el DIACETATO del 5alfa-PREGNAN-3beta, 20beta-DIOL; el DIACETATO del 5beta-PREGNAN-3beta, 20alfa-DIOL; el DIACETATO del 5beta-PREGNAN-3beta, 20beta-DIOL; el 21-ACETATO de la 5beta-PREGNAN-3beta, 21-DIOL-20-ONA (remítase a la Tabla 3).

Además, se describe en la presente el uso terapéutico de los compuestos anteriores como sustancias que bloquean la acción de los esteroides de tipo 3alfa-hidroxipregnano y la acción del GABA. Además, en la actualidad estas sustancias se han sugerido para la producción de compuestos farmacéuticos para el tratamiento de muchos trastornos específicos del SNC inducidos por esteroides o relacionados con esteroides y para su uso en métodos de tratamiento, de acuerdo con las reivindicaciones anexadas, las cuales se incorporan en la presente por referencia.

Tabla 3. Lista de esteroides de tipo 3beta-hidroxi-5-alfa/beta-pregnano con un antagonismo de GABA elevado

Sustancia*	Nombre del producto
1) ACETATO de la 5alfa-PREGNAN-3beta-OL-20-ONA	UC1012
2) 5beta-PREGNAN-3beta-OL-20-ONA	UC1014
3) 5beta-PREGNAN-3beta, 21-DIOL-20-ONA	UC1015
4) 3-ACETATO del 5alfa-PREGNAN-3beta, 20beta-DIOL	UC1021
5) 3-ACETATO del 5beta-PREGNAN-3beta, 20beta-DIOL	UC1022
6) 3-ACETATO del 5alfa-PREGNAN-3beta, 20alpha-DIOL	UC1023
7) DIACETATO del 5alfa-PREGNAN-3beta, 20beta-DIOL	UC1024
8) DIACETATO del 5beta-PREGNAN-3beta, 20alfa-DIOL	UC1025
9) DIACETATO del 5beta-PREGNAN-3beta, 20beta-DIOL	UC1026
10) 21-ACETATO de la 5beta-PREGNAN-3beta, 21-DIOL-20-ONE	UC1030
*Las sustancias se obtuvieron de Steraloids Inc., EE. UU. y de Sigma Chemicals Co.	

Breve descripción de los dibujos

La invención se describirá en más detalle en la siguiente descripción y ejemplos, haciendo referencia a las tablas incorporadas en la descripción y a los dibujos adjuntos, en los cuales:

La Fig. 1 muestra la relación entre la inhibición del flujo de cloruro mediado por GABA máximo (GABA 30 μ M) y la inhibición del flujo de cloruro mediado por GABA y potenciado por la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona en receptores GABA-A recombinantes (alfa1, beta2, gamma2L) expresados en oocitos de *Xenopus laevis*. Las etiquetas de los puntos de datos se marcan con los números de los productos, mientras que la numeración correlacionada con el nombre completo se muestra en las Tablas 2 y 3. La cruz negra (X) representa el antagonista esteroide que inhibe la respuesta al GABA (3 μ M) potenciada por la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona (3 μ M). Los puntos negros (●) representan el antagonista esteroide que inhibe tanto la respuesta directa al GABA (30 μ M) como la respuesta al GABA potenciada por la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona.

La Fig. 2 muestra la relación entre la inhibición del flujo de cloruro mediado por GABA y potenciado por la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona en receptores recombinantes de GABA-A (alfa1, beta2, gamma2L) expresados en oocitos de

Xenopus laevis y la inhibición de la incorporación de cloruro mediada por GABA y potenciada por la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona en los microsacos corticales de la corteza de ratas macho. Los puntos de datos se marcan con los nombres de los productos y los nombres completos se muestran en las Tablas 2 y 3.

Descripción de la invención

5 Antes de describir la presente invención, debe sobrentenderse que la terminología empleada en la presente se utiliza solamente con el fin de describir las realizaciones particulares y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención solamente se limitará por las reivindicaciones adjuntas.

10 En particular, debe señalarse que, como se utilizan en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “uno” y “el/la” también incluyen referentes en plural a menos que el contexto claramente indique lo contrario.

15 En la siguiente descripción, las expresiones “relacionados con esteroides” e “inducidos por esteroides” tal como en “trastornos relacionados con esteroides” se pretende que abarquen los tres posibles mecanismos por los cuales los esteroides actúan sobre el sistema nervioso central: a) acción directa, b) inducción de tolerancia y c) efecto de abstinencia. Anteriormente se han dado algunos ejemplos de trastornos de estos tipos, pero se pretende que ilustren cada mecanismo y no deben interpretarse como limitantes de la invención.

Se pretende que el término “que bloquea” defina un efecto donde se impide en este caso la actuación de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides sobre el receptor GABA-A. Se ha de sobreentender que “que bloquea” es un efecto totalmente diferente del que se pretende dar a entender por “modulación” o “represión” o términos similares, los cuales sugieren que una acción todavía tiene lugar, pero en menor extensión o a una velocidad menor.

20 El término “antagonista” se refiere a una sustancia que dificulta que otra sustancia, un agonista, ejerza su efecto. En esta solicitud los términos antagonista y bloqueador se usan simultáneamente.

25 La expresión “composición farmacéutica” se usa en su sentido más amplio, el cual abarca todas las composiciones farmacéuticamente aplicables que contienen al menos una sustancia activa, y constituyentes, adyuvantes y portadores opcionales, etc. La expresión “composición farmacéutica” también abarca una composición que comprende la sustancia activa en forma de un derivado o un profármaco, tal como ésteres, sulfatos y sales farmacéuticamente aceptables. La producción de composiciones farmacéuticas para las diferentes vías de administración es parte de las competencias del experto en química galénica.

30 El término “administración” y las expresiones “modo de administración” así como “vía de administración” también se usan en su sentido más amplio. La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar de varias maneras dependiendo principalmente de si el modo de administración sistémico, tópico o local es el más adecuado para la afección que se ha de tratar. Estos diferentes modos de administración son por ejemplo el tópico (p. ej., en la piel), local (incluido el modo de administración oftálmico, y en varias membranas mucosas tal como, por ejemplo, la administración rectal y vaginal), oral o parenteral y pulmonar, incluidas las vías aéreas superiores e inferiores.

35 La preparación de formulaciones y composiciones de este tipo es algo generalmente conocido por aquellos expertos en las técnicas de la formulación y farmacéuticas y se puede aplicar a la formulación de la composición de la presente invención.

40 Los presentes inventores han demostrado de manera sorprendente que las dosis farmacéuticamente adecuadas y aplicables desde un punto de vista práctico de esteroides que poseen un donante de hidrógeno en la posición 3beta y un grupo hidroxilo en la posición 20 pueden inhibir la acción de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides *in vitro*, pero tienen un efecto antagonista muy bajo sobre el efecto del propio GABA. Por tanto, bloquean el desarrollo de los efectos negativos de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides pero tienen efectos mínimos sobre la acción propia del GABA. Se ha abordado tanto el mecanismo de acción de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides en el desarrollo de los trastornos del SNC como el mecanismo de acción de los esteroides de tipo 3beta-sulfato-5alfa/delta5-pregnan/pregнено o 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnano en sus interacciones con los 3 alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides. En la Tabla 2 se dan algunos ejemplos de compuestos de este tipo.

45 Además, los presentes inventores han demostrado de manera sorprendente que las dosis farmacéuticamente aceptables y aplicables desde un punto de vista práctico de esteroides que poseen un grupo acetato en la posición 3 y/o en las posiciones 3, 20 y 21 son capaces de inhibir parcialmente el efecto propio del GABA sobre el flujo de cloruro mediado por GABA. Estos esteroides, por tanto, tienen utilidad como sustancias terapéuticas para la prevención y/o tratamiento de trastornos donde la propia función del GABA está hiperestimulada como en la enfermedad de Alzheimer. En la Tabla 3 se dan ejemplos de compuestos de este tipo.

- La presente invención describe todos los esteroides que poseen un donante de hidrógeno en la posición 3beta, en particular un grupo hidroxilo o sulfato y, además, poseen un grupo hidroxilo en la posición 20. Aquí ejemplificados por los esteroides de tipo 3beta-hidroxipregnan-20-ol descritos en la Tabla 2. Los presentes inventores han demostrado que estos esteroides son antagonistas y capaces de antagonizar el efecto de los esteroides de tipo 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnano, pero ejercen poco efecto contra los efectos propios del GABA en el sistema nervioso central (SNC). De manera sorprendente, el tratamiento simultáneo con los esteroides de tipo 3alfa-hidroxipregnan-20-ol y esteroides de tipo 3beta-hidroxipregnan-20-ol mencionados en la Tabla 2, inhibe el flujo de cloruro a través del receptor de GABA-A expresado de manera recombinante en los oocitos de *Xenopus laevis* inducido por un esteroide de tipo 3alfa-hidroxipregnan-20-ol pero ejercen un efecto bajo sobre el flujo de cloruro inducido únicamente por GABA.
- Una ventaja de la invención es que los esteroides de tipo 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ol, en particular el 5alfa-PREGNAN-3beta, 20beta-DIOL y el 5beta-PREGNAN-3beta, 20beta-DIOL antagonizan de manera eficaz el efecto de modulación del receptor GABA-A de los esteroides de tipo 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ol pero influyen en menor grado la activación por GABA del receptor GABA-A. Una ventaja particular es que este bloqueo se consigue en concentraciones adecuadas fisiológica y farmacológicamente.
- El descubrimiento nuevo y sorprendente tras la presente invención es, por tanto, que es posible bloquear de manera selectiva el incremento de la corriente activada por GABA mediante esteroides de tipo 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ol administrando esteroides de tipo 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ol en cantidades farmacéutica y fisiológicamente aceptables sin efectos sobre el efecto del GABA o con efectos despreciables.
- El receptor GABA-A es un canal de cloruro y el receptor GABA-A ejerce su acción modificando el paso de cloruro a través del canal. Se sabe con certeza en la técnica que la actividad neuronal en el cerebro disminuye cuando el receptor GABA-A está abierto y penetra una gran cantidad de cloruro en la célula. También se sabe con certeza que existe una relación entre la cantidad de cloruro que se mueve hacia el interior y el efecto clínico de un fármaco activo sobre el receptor GABA-A.
- Las benzodiazepinas, los barbitúricos y hasta cierto punto el alcohol ejercen su acción a través de este mecanismo. Esto, sin embargo, también es la causa de los efectos adversos de estos fármacos. Un problema con el receptor GABA-A es que su acción tiene lugar en la mayoría de las regiones del cerebro. Por tanto, los bloqueadores totales de la acción del GABA son peligrosos y pueden provocar convulsiones y síntomas psicóticos. Cuando se han de antagonizar las acciones de un esteroide de tipo 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ol, es deseable utilizar sustancias que antagonicen de manera específica los efectos del esteroide de tipo 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ol y que no antagonicen el efecto propio del GABA. Sin embargo, en situaciones donde la causa del trastorno es una hiperactivación general del sistema del GABA debido a la acción del propio GABA, se prefiere una acción antagonista más general frente al efecto propio del GABA. Pero si estos antagonistas generales bloquean totalmente el receptor GABA-A, son peligrosos. Por tanto, se prefieren antagonistas parciales, como el descrito en la presente invención.
- Como se ha discutido anteriormente, hay varios síntomas y afecciones que están relacionados con los esteroides de tipo 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ol y donde el bloqueo del efecto del esteroide de tipo 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ol podría ser un tratamiento para la afección en cuestión. En la actualidad, los presentes inventores proporcionan sustancias y métodos para un bloqueo de este tipo.
- Además, hay afecciones que se relacionan con una hiperestimulación general del sistema del GABA-A y donde un bloqueador parcial del efecto del GABA sería un tratamiento para afecciones de este tipo. En la actualidad, los presentes inventores proporcionan sustancias y métodos para un bloqueo parcial del efecto del GABA de este tipo.
- En el trabajo experimental publicado por Prince y Simmons (*supra*) se utilizó un ensayo indirecto de unión de ligando. Sin embargo, estudiando la unión del FNZ solo, no se puede asumir que se apreciará el mismo efecto en la actividad neuronal *in vivo*. Esto tampoco ha sido reivindicado por Prince y Simmons en su artículo. Se han limitado a discutir las implicaciones para los sitios de unión de los esteroides y si estos sitios son idénticos o no. Esta discusión no es nueva y en publicaciones anteriores se ha señalado la posibilidad de varios sitios de unión para los esteroides. La única conclusión a la que han llegado y las posibles conclusiones a las que se pueden llegar utilizando su modelo y diseño experimental es que el esteroide cambia la unión de FNZ de manera diferente y tiene algunas interacciones sobre la unión de FNZ. De los resultados de Prince y Simmons no se puede llegar a ninguna conclusión de los efectos sobre la actividad neuronal ni sobre las implicaciones clínicas.
- Los presentes inventores han demostrado de manera sorprendente que las dosis utilizables y farmacéuticamente adecuadas de esteroides de tipo 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ol y, en particular, 5alfa-PREGNAN-3beta, 20beta-DIOL 5beta-PREGNAN-3beta y 5beta-PREGNAN-3beta, 20beta-DIOL son bloqueadores selectivos de la acción de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides y, por tanto, bloquean el desarrollo de los efectos negativos de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides pero ejercen un efecto despreciable sobre la inhibición del GABA.

- 5 Los inventores han determinado tanto los mecanismos de acción tras los trastornos causados por los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides como por el propio GABA. En la técnica, está bien establecido que los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides causan trastornos en el SNC a través de tres posibles mecanismos: a) acción directa, b) inducción de tolerancia y c) efecto de abstinencia. Además, está bien establecido que una hiperestimulación global con GABA destruirá finalmente la función del sistema del GABA-A y entre las funciones que se deteriorarán están las capacidades de aprendizaje y memorísticas, como es sabido que ocurre, p. ej., en la enfermedad de Alzheimer.
- 10 En comparación con las invenciones previamente descritas, p. ej., Bolger *et al.*, Patente de los EE. UU. N.º 5.232.917 y Upasani *et al.*, Patente de los EE. UU. N.º 5.939.545 no describen ningún esteroide de tipo 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnano como modulador del receptor GABA-A, ni en las patentes ni en sus publicaciones científicas correspondientes (Lan N.C., Gee K.W., Bolger M.B. & Chen J.S. (1991). Differential responses of expressed recombinant human gamma-aminobutyric acidA receptors to neurosteroids. *Journal of Neurochemistry*, 57 (5): 1818-1821).
- Por consiguiente, como un aspecto general de la descripción, los inventores proporcionan compuestos químicos capaces de bloquear la acción de los esteroides de tipo 3alfa-hidroxipregnano sobre el receptor GABA-A pero no el efecto del GABA así como antagonistas de la acción del GABA.
- 15 Otro aspecto de la descripción es una composición farmacéutica que comprende un compuesto capaz de bloquear la acción de los esteroides de tipo 3alfa-hidroxipregnano sobre el receptor GABA-A humano, o un bloqueador parcial del efecto del GABA. Preferentemente dicho compuesto (Tabla 2, 3) está presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y adecuada, más preferentemente una sal sódica.
- 20 Otro aspecto de la presente descripción es un método general para el tratamiento y/o prevención de trastornos del SNC relacionados con esteroides en pacientes humanos, donde se administra a dicho paciente al menos un compuesto capaz de bloquear la acción de los esteroides de tipo 3alfa-hidroxipregnano sobre el receptor GABA-A humano. Preferentemente dicho compuesto tiene un donante de hidrógeno en la posición 3beta en forma de un grupo seleccionado entre un grupo sulfato y un hidroxilo, y un grupo hidroxilo en la posición 20. Más preferentemente, dicho compuesto se selecciona entre las sustancias proporcionadas en la Tabla 2. Además, se describe un método general para el tratamiento y/o prevención de los trastornos del SNC en pacientes humanos relacionados con una hiperestimulación general de los receptores GABA-A, donde se administra a dicho paciente al menos un compuesto capaz de bloquear parcialmente la acción del GABA sobre el receptor GABA-A humano. El compuesto más preferido se encuentra entre los compuestos enunciados en la Tabla 3. Preferentemente, dicho compuesto se utiliza en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y adecuada, más preferentemente una sal sódica.
- 25 De acuerdo con la presente descripción, dicho compuesto se administra a través de una de las siguientes vías de administración: por vía intravenosa, nasal, rectal, intravaginal, percutánea y oral. De acuerdo con una realización preferida, dicho esteroide se administra por vía intravenosa. De acuerdo con otra realización preferida, dicho esteroide se administra por vía nasal.
- 30 La administración nasal en particular constituye una alternativa prometedora, ya que ofrece los beneficios de la comodidad y la posibilidad de autoadministración por parte del paciente. La autoadministración tiene la ventaja de permitir que el paciente ajuste la dosis o la frecuencia de la medicación ya sea de acuerdo con una evaluación subjetiva de su estado, o de acuerdo con una programación prescrita por el médico que lo trata. La expresión "programación prescrita por el médico que lo trata" incluye el modo alternativo en el que el paciente realiza una evaluación subjetiva de su estado, ya sea sin o con ayuda de un cuestionario o un rango o una escala, o utilizando un algoritmo o un programa de ordenador, que indica la próxima dosis adecuada.
- 35 La administración percutánea, utilizando las sustancias formuladas como una crema, un gel y una pomada o en forma de parches de medicamentos adhesivos de liberación lenta, es otra forma posible de administración, igualmente adecuada para la automedicación. Las ventajas de la autoadministración enunciadas anteriormente también se aplican a la administración percutánea, con la ventaja añadida de que la administración se puede interrumpir fácilmente si se desea o es necesario, p. ej., quitando el parche del medicamento.
- 40 En cualquiera de estas o de otras vías de administración, se puede adaptar o ajustar la formulación de la composición de acuerdo con los procedimientos farmacológicos normales, que comprenden el compuesto farmacéutico eficaz en una forma química, adecuada para la vía elegida, junto con vehículos y adyuvantes adecuados, utilizados de manera convencional y muy conocidos por el experto en la técnica.
- 45 Los vehículos y adyuvantes utilizados de manera convencional para la administración oral son, por ejemplo, agentes de suspensión o de relleno tales como dióxido de titanio, anhídrido de lactosa, sílice, sílice coloidal, metilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y similares.

Los vehículos y adyuvantes utilizados de manera convencional para la administración intravenosa son, por ejemplo, agua estéril para inyecciones (WFI, por sus siglas en inglés), tampones estériles (por ejemplo para ajustar la solución a un pH de 7.4), solución de albúmina, soluciones de lípidos y similares.

5 Los vehículos y adyuvantes utilizados de manera convencional para la administración transdérmica son, por ejemplo, vaselina, parafina líquida, glicerol, agua y similares.

10 Naturalmente, la dosis variará dependiendo del modo de administración, la afección particular que se ha de tratar o el efecto deseado, sexo, edad, peso y salud del paciente, así como posiblemente otros factores evaluados por el médico que lo trata. De acuerdo con la presente descripción, cuando dicho esteroide se administra por vía intravenosa, un intervalo adecuado es el comprendido entre 0,2 y 200 mg por kg de peso corporal, preferentemente entre 0,2 y 2; 2 y 10, 10 y 20; 20 y 40; 40 y 80; 80 y 120; 120-160, y 160 y 200 mg por kg de peso corporal. Los estudios preliminares en animales indican que un intervalo preferido para la administración intravenosa es el comprendido entre 20 y 100 mg por kg de peso corporal.

15 Los intervalos de dosis correspondientes para otros modos de administración pueden ser calculados fácilmente por un experto en la técnica y, si es necesario, comprobados mediante ensayos en animales que son no inventivos o estudios clínicos o preclínicos.

20 Una realización de la presente invención se refiere al tratamiento de trastornos del SNC inducidos por esteroides o relacionados con esteroides, en particular el síndrome premenstrual, donde se previene el desarrollo de la tolerancia y se previene la disminución regulada del receptor GABA-A mediante la administración de al menos una sustancia de acuerdo con la invención. Este tratamiento podría preservar la sensibilidad del sistema del GABA-A e inhibir el desarrollo de un estado menos sensible durante la fase lútea. Se ha demostrado en ratas que tiene lugar un cambio en el receptor GABA-A durante el tratamiento crónico con progesterona. El tratamiento con esteroides de tipo 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregano o esteroides de tipo 3beta-sulfato-5alfa/delta5-pregnano/pregeneno de acuerdo con la presente descripción pretende prevenir el desarrollo de la tolerancia y, por tanto, atenuar el efecto de abstinencia cuando se retira el 3alfa-hidroxi-6alfa/beta-esteroide.

25 El desarrollo de la tolerancia disminuirá la sensibilidad hacia sustancias producidas de manera endógena que potencian el GABA-A como la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona o las benzodiazepinas. Cuando el fármaco se retira bruscamente, como ocurre al final de la fase lútea en el ciclo menstrual tiene lugar un efecto rebote tras la retirada de los esteroides de tipo 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnano. En los seres humanos se detecta una situación de este tipo con el aumento de migrañas y convulsiones epilépticas durante la menstruación poco después del final de la producción y retirada de los esteroides.

30 Otra realización de la presente descripción es, en consecuencia, un método para el tratamiento o la prevención del desarrollo de la tolerancia y/o síntomas de abstinencia, mediante la administración de al menos una sustancia de acuerdo con la descripción.

35 La presente descripción además se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de los trastornos del estado de ánimo inducidos por esteroides o relacionados con esteroides en pacientes humanos descritos anteriormente, método de acuerdo al cual se administra al menos un esteroide de tipo 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ol a dicho paciente. Dicho compuesto esteroide se escoge preferentemente entre los esteroides mencionados en la Tabla 2. Más preferentemente dicho compuesto se utiliza en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y adecuada, más preferentemente una sal sódica.

40 Las vías adecuadas para la administración son, por ejemplo, las siguientes: por vía intravenosa, nasal, rectal, intravaginal, percutánea y oral.

Sin embargo, para el tratamiento de muchos trastornos del SNC y para los usos como antianestésico se prefiere que el compuesto o los compuestos eficaces se administren por vía intravenosa.

45 Dosis adecuadas de acuerdo con la invención, para la administración intravenosa, son las dosis comprendidas en el intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 200 mg por kg de peso corporal, preferentemente de 0,2 a 2; 2 a 10; 10 a 20; 20 a 40; 40 a 80; 80 a 120; 120-160; y 160 a 200 mg por kg de peso corporal y más preferentemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 mg/kg.

50 Como se ha descrito anteriormente, la formulación de la composición se puede adaptar o ajustar de acuerdo con los procedimientos farmacológicos normales. Además, la dosis naturalmente variará dependiendo del modo de administración, la afección particular que se ha de tratar o el efecto deseado, el sexo, edad, peso y salud del paciente, así como posiblemente otros factores, evaluados por el médico que lo trata.

- Además, la presente descripción abarca métodos para el tratamiento y/o prevención de trastornos del SNC inducidos por esteroides o relacionados con esteroides en pacientes humanos, método de acuerdo al cual se administran uno o más esteroides de tipo 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ol (remítase a Tabla 2) en una dosis farmacéutica y fisiológicamente aceptable a dicho paciente. Preferentemente, dicho compuesto esteroide se escoge entre los esteroides de la Tabla 2. Más preferentemente, dicho compuesto se utiliza en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y adecuada, más preferentemente una sal sódica.
- Algunos ejemplos de los síntomas y afecciones causados por la acción directa de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides son sedación, cansancio, alteración de la memoria, alteración del aprendizaje, alteración de la función motora, torpeza, apetito aumentado y antojos alimenticios, estado de ánimo negativo tal como tensión irritabilidad y depresión los cuales son los síntomas más importantes en el síndrome premenstrual y el empeoramiento de la epilepsia Petit Mal.
- Las afecciones y síntomas causados por el desarrollo de la tolerancia tras una exposición temporal prolongada (días) a los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides son, p. ej., sensibilidad al estrés, dificultades de concentración, dificultades de concentración asociadas al ciclo menstrual o estrés, trastornos del sueño, cansancio, pérdida del control del impulso y depresión. Los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides también refuerzan la drogodependencia. Estas afecciones o síntomas se pueden prevenir, aliviar o tratar mediante la administración de al menos un esteroide de tipo 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ol al paciente. Preferentemente, dicho compuesto esteroide se elige entre los esteroides de la Tabla 2. Más preferentemente dicho compuesto se utiliza en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y adecuada, más preferentemente una sal sódica.
- Una exposición continua pero más corta a los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides da lugar a un efecto de abstinencia cuando la exposición finaliza. Este fenómeno ocurre durante la menstruación cuando se interrumpe la producción de 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides por parte del cuerpo lúteo del ovario. Este fenómeno de abstinencia también ocurre tras dar a luz (posparto) cuando se interrumpe la producción de 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides por parte de la placenta. El mismo fenómeno también se percibe cuando termina un período de estrés y se interrumpe la producción de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides por parte de las suprarrenales durante el período de estrés. Algunos ejemplos de afecciones que están influenciadas por este fenómeno de abstinencia/privación son la epilepsia parcial en la que el paciente tiene un foco epiléptico en la corteza cerebral donde tiene lugar un empeoramiento en el período de abstinencia durante la menstruación. Este fenómeno se denomina "epilepsia catamenial". Otros ejemplos son la migraña relacionada con la menstruación, migraña relacionada con el estrés y cambios en estado de ánimo posparto. Los síntomas de abstinencia son señal de una tolerancia desarrollada anteriormente.
- Los ejemplos de trastornos de este tipo, que se cree que están relacionados con los esteroides o inducidos por esteroides, incluyen los siguientes: epilepsia, epilepsia dependiente del ciclo menstrual, depresión, depresión relacionada con el estrés, migraña, cansancio y, en particular, cansancio relacionado con el estrés, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, cambios del estado de ánimo asociados al ciclo menstrual, cambios en la memoria asociados al ciclo menstrual, cambios en la memoria asociados al estrés, dificultades de concentración asociadas al ciclo menstrual, trastornos del sueño asociados al ciclo menstrual y cansancio. Hay indicios sólidos de que también la obesidad y el apetito aumentado, así como algunas formas de compensación de alteraciones, abuso de sustancias y alcohol están relacionadas con los esteroides o inducidas por los esteroides. La presente invención por tanto ofrece sustancias y su uso para el tratamiento, alivio o prevención de estas afecciones.
- Una posibilidad, que aborda un problema que aflige a numerosas mujeres, es un método para el tratamiento y/o prevención de los efectos secundarios de la terapia posmenopáusica en pacientes humanos, método de acuerdo al cual se administra al menos un esteroide de tipo 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ol a dicho paciente. Preferentemente, dicho compuesto esteroide se escoge entre los esteroides mencionados en la Tabla 2. Más preferentemente, dicho compuesto se utiliza en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y adecuada, más preferentemente como una sal sódica.
- Otra posibilidad es el tratamiento y/o prevención de los efectos secundarios de los anticonceptivos orales en pacientes humanos, en cuyo tratamiento se administra al menos un esteroide de tipo 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ol a dicho paciente. Preferentemente, dicho compuesto esteroide se escoge entre los esteroides de la Tabla 2. Más preferentemente, dicho compuesto se utiliza en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y adecuada, más preferentemente una sal sódica.
- También se describe en la presente, que la composición eficaz de al menos uno de los esteroides de tipo 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ol o esteroides de tipo 3beta-sulfato-5alfa/delta5-pregnan-20-ol ejemplificados anteriormente se administra o administran junto con los anticonceptivos orales tomados por el paciente. La administración nasal y la percutánea también son vías adecuadas de administración.
- También se describe, por tanto, una composición farmacéutica que comprende un anticonceptivo oral y una dosis terapéuticamente adecuada de al menos un compuesto químico capaz de bloquear la acción de los esteroides de tipo 3alfa-hidroxi-pregnan-20-ol sobre el receptor GABA-A humano, donde dicho compuesto o compuestos tienen un donante de

hidrógeno en la posición 3 beta en forma de un grupo seleccionado entre grupos sulfato e hidroxilo y un grupo hidroxilo en la posición 20. Preferentemente, dicho compuesto se selecciona entre los esteroides de la Tabla 2. Más preferentemente, dicho compuesto se utiliza en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y adecuada, más preferentemente una sal sódica.

5 Además, la dosis de un compuesto químico capaz de bloquear la acción de los esteroides de tipo 3alfa-hidroxipregnano sobre el receptor GABA-A humano se ajusta preferentemente a los niveles de los esteroides endógenos durante el período menstrual o de estrés. Un compuesto químico capaz de bloquear la acción de los esteroides de tipo 3alfa-hidroxipregnano sobre el receptor GABA-A humano puede incluir un anticonceptivo oral tanto para aliviar o eliminar los efectos secundarios de los anticonceptivos orales, como para aliviar o eliminar cualquier efecto no deseado de los cambios periódicos en los esteroides endógenos.

10 En general, la presente descripción engloba el uso de un esteroide de tipo 3beta-hidroxilo-5alfa/beta-pregnan-20-ol y en particular los esteroides mencionados en la Tabla 2, ya sea solos o en combinación, para la producción de un compuesto farmacéutico para el tratamiento o la prevención de cualquiera de los trastornos inducidos o relacionados por un esteroide de tipo 3alfa-hidroxilo-5alfa/beta-pregnano descritos en la memoria descriptiva y, especialmente, uno o varios de los siguientes trastornos: epilepsia, epilepsia dependiente del ciclo menstrual, depresión, depresión relacionada con el estrés, migraña, cansancio y, en particular, cansancio relacionado con el estrés, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, cambios en el estado de ánimo asociados al ciclo menstrual, cambios de memoria asociados al ciclo menstrual, cambios en la memoria asociados al estrés, dificultades de concentración asociadas al ciclo menstrual, trastornos del sueño asociados al ciclo menstrual y cansancio. Preferentemente, dicho compuesto se utiliza en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y adecuada, más preferentemente una sal sódica.

También se describe un método de tratamiento y/o prevención de trastornos causados por la hiperestimulación con ácido gamma-aminobutírico (GABA) mediante el uso de esteroides de tipo 3beta-hidroxilo-5alfa/beta-pregnano con grupos o un grupo acetato en las posiciones 3, 20 y 21 y algunos esteroides de tipo 3beta-hidroxilo-5beta-pregnano.

25 Se sabe que, en ciertas situaciones, una hiperestimulación del receptor GABA-A por parte del propio GABA inhibe la función de la memoria y aprendizaje. Una hiperestimulación del sistema del receptor GABA-A empeorará la función de la memoria y aprendizaje a corto plazo y esto es clínicamente relevante, especialmente en ancianos. En una situación de este tipo, un antagonismo del efecto del GABA sería beneficioso y podría utilizarse como tratamiento para la alteración de la memoria. Sin embargo, si el antagonismo del GABA es demasiado fuerte, será peligroso y causará convulsiones. Por tanto, se prefieren los antagonistas que antagonizan parcialmente los cambios del receptor GABA-A inducidos por GABA pero que no bloquean totalmente el receptor GABA-A. Además, la presente descripción abarca métodos para el tratamiento y/o prevención de trastornos del SNC en pacientes humanos inducidos por la hiperestimulación general del sistema del receptor GABA-A, método de acuerdo al cual se administran uno o más esteroides de tipo 3beta-hidroxilo-5alfa/beta-pregnano con grupos o un grupo acetato en las posiciones 3, 20 y 21 y algunos esteroides de tipo 3beta-hidroxilo-5beta-pregnano (remítase a la Tabla 3) en una dosis farmacéutica y fisiológicamente aceptable a dicho paciente.

Los ejemplos de trastornos de este tipo, que se cree que están relacionados o inducidos por una hiperestimulación del sistema del GABA-A, incluyen la enfermedad de Alzheimer (EA) y el deterioro cognitivo leve (DCL) especialmente en ancianos. La presente descripción, por tanto, ofrece sustancias y métodos para el tratamiento, alivio o prevención de estas afecciones.

40 Ejemplos

La presente invención se basa en experimentos *in vitro* llevados a cabo para confirmar la especificidad en los efectos derivados en el bloqueo del flujo de cloruro mediado por GABA y potenciado por un esteroide de tipo 3alfa-hidroxilo-5alfa/beta-pregnano y el efecto de bloqueo sobre la respuesta del efecto propio del GABA. Los resultados de los ensayos *in vitro* en receptores GABA-A recombinantes expresados en la superficie de oocitos de *Xenopus laevis* se confirman en ensayos que usan tejido cortical de ratas macho llevados a cabo por los inventores.

Estudios del flujo de cloruro en receptores de GABA-A recombinantes (alfa1, beta2, gamma2L) expresados en oocitos de *Xenopus laevis* utilizando métodos de fijación del voltaje.

50 El receptor GABA-A utilizado para someter a ensayo los esteroides en la presente invención se expresó de manera recombinante en oocitos de *Xenopus laevis*. Los oocitos poseen una gran capacidad para expresar proteínas de la superficie de la membrana a partir de ARNm inyectado en el oocito. El receptor contiene cinco proteínas de tres tipos diferentes y en la presente situación de ensayo se expresó el ARNm para los subtipos alfa1, beta2, gamma2L del receptor. Estos subtipos del receptor GABA-A son los más comunes en el sistema nervioso central. Estos receptores GABA-A contienen dos proteínas alfa1, dos beta2 y una proteína gamma. Tras 48 horas de incubación, se colocan los receptores GABA-A en la membrana y se comportan *in vitro* de una manera similar al receptor *in situ*. Por tanto, los expertos en la técnica consideran este sistema modelo como un buen sistema de ensayo *in vitro* para los fármacos

activos sobre el receptor GABA-A. El flujo de cloruro a través del canal de cloruro es el resultado de la acción del GABA sobre el receptor GABA-A y los moduladores del receptor GABA-A, como los esteroides de tipo 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnano, pueden potenciar la eficacia del GABA. El flujo de cloruro a través del receptor se mide como la corriente inducida por el flujo con una técnica de fijación del voltaje. Se pueden obtener las curvas dosis respuesta de los agonistas y antagonistas y la corriente depende de la activación del receptor GABA-A obtenida tras la interacción entre dosificaciones diferentes de agonistas y antagonistas. Normalizando los datos frente a una corriente precisa, en el presente estudio 2 μ A, se pueden comparar los resultados de los distintos oocitos y normalizando el cambio de corriente frente a una dosis específica, en la presente 10 μ M, se pueden comparar las distintas sustancias sometidas a ensayo. El flujo de cloruro mediado por GABA y con un aumento inducido por la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona se fijó en 1 y se obtuvo mediante la superfusión de oocitos que expresaban el receptor GABA-A con GABA 3 μ M + 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona 3 μ M en un baño *in vitro*. Se midió el flujo de cloruro como la corriente inducida por el flujo de cloruro a través de los receptores GABA-A. El flujo de cloruro inducido por el GABA se fijó en 1 y se obtuvo mediante la superfusión de oocitos que expresaban el receptor GABA-A *in vitro* con GABA 30 μ M. Se comparó el efecto inhibitorio sobre el flujo de cloruro mediado por GABA y con un aumento inducido por la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona por parte de los esteroides UC sometidos a ensayo con el efecto inhibitorio de los mismos esteroides UC sobre la activación por parte del GABA sobre el receptor GABA-A. Los resultados se muestran en la Figura 1 y en la Tabla 4. En la Figura 1 se representan con una X los esteroides UC con un antagonismo de GABA bajo mientras que los esteroides UC con un antagonismo parcial de GABA se representan con un punto negro (●).

La Fig. 1 muestra la relación entre la inhibición del flujo de cloruro mediado por GABA máximo (GABA 30 μ M), eje X, y la inhibición del flujo de cloruro mediado por GABA y potenciado por la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona, eje Y, en receptores de GABA-A recombinantes (alfa1, beta2, gamma2L) expresados en oocitos de *Xenopus laevis*. En la figura, los resultados se normalizan respecto a corrientes de control activadas por GABA 30 M o GABA 3 μ M + 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona 3 μ M. La corriente de control en ausencia de esteroides antagonistas se normaliza a 0. Cada esteroide antagonista se somete a ensayo a 10 μ M. Las cruces negras (X) representan los esteroides que exhiben una inhibición del GABA baja pero que inhiben de manera significativa la respuesta mediada por GABA y potenciada por la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona. El punto negro (●) representa el esteroide antagonista que inhibe tanto la respuesta de GABA directa (30 μ M) como la respuesta de GABA potenciada por la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona. Las etiquetas de los puntos de datos se marcan con los números de los productos, mientras que la numeración del nombre completo de las distintas sustancias se muestra en la Tabla 2 y Tabla 3.

La Tabla 4 proporciona un resumen del efecto antagonista de los esteroides UC sometidos a ensayo sobre flujo de cloruro estimulado por GABA 3 μ M + 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona 3 μ M así como sobre el flujo de cloruro estimulado por GABA 30 μ M. Se ha estudiado la capacidad antagonista de los 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-hidroxiesteroides y esteroides de tipo 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnano con un grupo o grupos acetato en las posiciones 3, 20 y 21 y algunos esteroides de tipo 3beta-hidroxi-5beta-pregnano mostrados en las Tablas 2 y 3. Algunos de los esteroides (5alfa ALFA-PREGNAN-3beta-OL-20-ONA, UC1010; 5alfa-PREGNAN-3beta, 20beta-DIOL, UC1011; ACETATO de la 5alfa-PREGNAN-3beta-OL-20-ONA, UC1012; 5beta-PREGNAN-3beta, 20alfa-DIOL, UC1013; 5beta-PREGNAN-3beta-OL-20-ONA, UC1014; 5beta-PREGNAN-3beta, 21-DIOL-20-ONA, UC1015) se han descrito previamente en las solicitudes de patente WO 99/45931 y WO 03/059357 y se incluyen en la presente únicamente para una mayor exhaustividad. Se ha descubierto en la actualidad que algunos de los esteroides descritos en el documento WO 03/059357 poseen efectos adicionales, concretamente un antagonismo bajo contra el propio GABA (5alfa-PREGNAN-3beta, 20beta-DIOL, UC1019; 5beta-PREGNAN-3beta, 20alfa-DIOL, UC1013) mientras que se ha descubierto en la actualidad que otros poseen un antagonismo parcial contra el efecto del GABA (ACETATO de la 5alfa-PREGNAN-3beta-OL-20-ONA, UC1012; 5beta-PREGNAN-3beta-OL-20-ONA, UC1014; 5beta-PREGNAN-3beta, 21-DIOL-20-ONA, UC1015).

Tabla 4. Antagonismo medio normalizado a -1 de las sustancias UC, 10 μ M, contra la corriente de cloruro a través del receptor GABA-A de rata expresado en oocitos de *Xenopus laevis* como alfa1, beta2, gamma2L estimulada por GABA solo o 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona + GABA

Código UC	Inhibición media normalizada a -1 de la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona	Inhibición media normalizada a -1 del GABA
GABA solo 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona	,00	,00
UC1010	-,37	-,26
UC1011	-,21	-,17
UC1012	-,42	-,37
UC1013	-,30	-,23

Código UC	Inhibición media normalizada a -1 de la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona	Inhibición media normalizada a -1 del GABA
UC1014	-,45	-,39
UC1015	-,43	-,40
UC1019	-,36	-,17
UC1020	-,41	-,10
UC1021	-,34	-,44
UC1022	-,40	-,27
UC1023	-,42	-,32
UC1024	-,36	-,59
UC1025	-,43	-,41
UC1026	-,30	-,45
UC1030	-,45	-,31

5 Los estudios sobre la inhibición de la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona se llevaron a cabo en presencia de GABA 3 μM + 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona 3 μM . Los estudios sobre el antagonismo del GABA se realizaron con la dosificación de GABA 100 μM . La corriente en los registros se normalizó frente a una estimulación de 2 μA y el efecto medio expuesto en la tabla está normalizado a -1 frente a la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona 3 μM y GABA 100 μM respectivamente. Número de células registradas n=3-10.

Estudio de homogeneizado de tejido cortical

10 Algunos de los esteroides (remítase a la Figura 2) estudiados en el modelo de oocitos de *Xenopus* también han sido sometidos a ensayo por los presentes inventores para determinar la capacidad de inhibir el efecto de los esteroides de tipo 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnanano en un modelo del receptor GABA-A de incorporación de cloruro. Los receptores de GABA-A utilizados en los experimentos de incorporación de cloruro se tomaron de tejido cortical de rata, el cual constituye una parte representativa del cerebro para la medida de los efectos en el receptor GABA-A. Como los resultados de las dos técnicas son muy similares se puede asumir, con una gran seguridad, que los resultados conseguidos con este modelo se pueden confirmar en mamíferos superiores y en pacientes humanos.

15 En estos estudios, se homogeneizó en un tampón el tejido cortical de ratas macho maduras. Como resultado de este procedimiento se formó una suspensión de vesículas pequeñas, donde dichas vesículas tenían receptores GABA-A en su superficie. Cuando se añade cloruro radioactivo a esta suspensión, una cierta cantidad penetrará en las vesículas. Esta cantidad está relacionada con el grado de apertura del receptor GABA-A. Los fármacos que abren el receptor aumentarán la cantidad de cloruro en las vesículas en relación con la dosis del fármaco. De manera similar, los fármacos que cierran el receptor GABA-A disminuirán la cantidad de cloruro que se desplaza hacia el interior de las vesículas. El cloruro marcado exterior a las vesículas se eliminó por lavados y se separó del cloruro interior. La cantidad de cloruro marcado radioactivamente dentro de las vesículas se midió posteriormente en un fluido de centelleo y se trazó una curva. En cada experimento, se utilizó un control de dosis crecientes de GABA para garantizar que la muestra tisular funcionaba correctamente. Se utilizó un segundo control donde se obtuvo una curva dosis respuesta completa con 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona + GABA 10 μM .

20 La Fig. 2 muestra la relación entre la inhibición del flujo de cloruro mediado por GABA y potenciado por la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona en receptores de GABA-A recombinantes (alfa1, beta 2, gamma2L) expresados en oocitos de *Xenopus laevis* y la inhibición de la incorporación de cloruro mediada por GABA y potenciada por la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona en microsacos corticales de la corteza de ratas macho. Los datos de los ejes X e Y se dan como el valor normalizado a -1 para mostrar el efecto inhibitorio por parte de las sustancias separadas. El efecto de GABA 3 μM + 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona 3 μM se fijó a 0 para los datos de los oocitos. Cada esteroide se sometió a ensayo con una concentración de 10 μM . Los datos del ensayo de incorporación de cloruro se normalizaron frente al efecto de GABA 10 μM + 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona 1 μM , el cual se fijó como = 0. Cada esteroide se sometió a ensayo con una concentración de 30 μM . Las etiquetas de los puntos son los números del producto, mientras que el nombre completo de las diferentes sustancias se muestra en las Tablas 2 y 3. La línea de regresión para la relación proporciona la inhibición normalizada a -1 de la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona en oocitos = $-0,04+0,96^*$

Incorporación de cloruro normalizada a -1 en microsacos corticales. Coeficiente de correlación de Pearson $r=0,90$; $p<0,002$. Los dos métodos diferentes para mostrar las propiedades inhibitorias de los esteroides UC proporcionan resultados con una gran correlación. Los resultados indican que las diferencias en los efectos de los esteroides son reales.

5 El receptor GABA-A utilizado para someter a ensayo los esteroides en la presente invención se expresó de manera recombinante en oocitos de *Xenopus laevis*. Los oocitos poseen una gran capacidad para expresar proteínas de las membranas a partir de ARNm inyectado en el oocito. El receptor contiene tres proteínas diferentes y en la presente situación de ensayo se expresó el ARNm de los subtipos alfa1, beta2, gamma2L del receptor. Estos subtipos del receptor GABA-A son los más comunes en el SNC. Estos receptores GABA-A se comportan *in vitro* de una manera similar al receptor *in situ* y, por tanto, los expertos en la técnica lo consideran un buen sistema de ensayo *in vitro* para los fármacos activos sobre el receptor GABA-A. El flujo de cloruro a través del canal de cloruro es el resultado de la actividad del GABA sobre el receptor GABA-A y la eficacia del GABA se puede potenciar mediante los moduladores del receptor GABA-A tales como los esteroides de tipo 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnano. La corriente creada por el flujo de cloruro a través del receptor se mide mediante una técnica de fijación del voltaje. Se pueden desarrollar las curvas dosis respuesta y normalizando los datos frente a la corriente exacta, en el presente estudio 2 μ A, se pueden comparar los resultados de los distintos oocitos y normalizando frente a una dosis específica, en este caso 10 μ M, se pueden comparar las distintas sustancias sometidas a ensayo. Se comparó el efecto inhibitorio sobre el flujo de cloruro mediado por GABA y con un aumento inducido por la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona por parte de los esteroides UC sometidos a ensayo con el efecto inhibitorio de los mismos esteroides UC sobre la activación por parte del GABA sobre el receptor GABA-A. Los resultados se muestran con diferentes etiquetas en la figura 1. Los inventores presentes han demostrado que algunos de los esteroides (remítase a la Figura 2) estudiados en el modelo de oocitos de *Xenopus* también inhiben el efecto de los esteroides de tipo 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnano sobre la incorporación de cloruro en el modelo del receptor GABA-A. Los receptores GABA-A utilizados en los experimentos de incorporación de cloruro se tomaron de tejido cortical de rata, el cual constituye una parte representativa del cerebro para la medida de los efectos en el receptor GABA-A. Se puede asumir, con gran seguridad, que los resultados conseguidos en este modelo se pueden confirmar en mamíferos superiores y en pacientes humanos.

REIVINDICACIONES

1. 5beta-pregnan-3beta,20beta-diol para uso como un medicamento.
- 5 2. 5beta-pregnan-3beta,20beta-diol para uso como un medicamento para la prevención, tratamiento y/o alivio de los trastornos del SNC causados por la acción de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides.
- 10 3. 5beta-pregnan-3beta,20beta-diol para uso de acuerdo con la reivindicación 2 donde el trastorno del SNC es uno o varios de los siguientes trastornos: epilepsia, epilepsia dependiente del ciclo menstrual, depresión, depresión relacionada con el estrés, migraña, cansancio, en particular cansancio relacionado con el estrés, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, cambios en el estado de ánimo asociados al ciclo menstrual, cambios de memoria asociados al ciclo menstrual, cambios de memoria relacionados con el estrés, dificultades de concentración asociadas al ciclo menstrual, trastornos del sueño asociados al ciclo menstrual y cansancio.
- 15 4. 5beta-pregnan-3beta,20beta-diol para uso de acuerdo con la reivindicación 2 donde el trastorno del SNC se escoge entre sensibilidad al estrés, dificultades de concentración, dificultades de concentración asociadas al ciclo menstrual o al estrés, trastorno del sueño, cansancio, pérdida del control de impulsos o depresión.
- 20 5. 5beta-pregnan-3beta,20beta-diol para uso de acuerdo con la reivindicación 2 donde el trastorno del SNC se escoge entre sedación, cansancio, alteración de la memoria, alteración del aprendizaje, alteración de la función motora, torpeza, apetito aumentado y antojos alimenticios, estado de ánimo negativo tal como tensión, irritabilidad o depresión.
- 25 6. 5beta-pregnan-3beta,20beta-diol para uso de acuerdo con la reivindicación 2 donde el trastorno del SNC es un efecto secundario de la terapia posmenopáusica.
7. 5beta-pregnan-3beta,20beta-diol para uso de acuerdo con la reivindicación 2 donde el trastorno del SNC es un efecto secundario de los anticonceptivos orales.
8. 5beta-pregnan-3beta,20beta-diol para uso de acuerdo con la reivindicación 2 donde el trastorno del SNC es un trastorno del estado de ánimo.
- 30 9. 5beta-pregnan-3beta,20beta-diol para uso de acuerdo con la reivindicación 2 donde el trastorno del SNC es la obesidad.
10. 5alfa-pregnan-3beta,20alfa-diol para uso como un medicamento para el tratamiento o prevención de uno o varios de los siguientes trastornos: epilepsia, epilepsia dependiente del ciclo menstrual, depresión, depresión relacionada con el estrés, migraña, cansancio, en particular cansancio relacionado con el estrés, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, cambios en el estado de ánimo asociados al ciclo menstrual, cambios de memoria asociados al ciclo menstrual, cambios de memoria asociados al estrés, dificultades de concentración asociadas al ciclo menstrual, trastornos de sueño asociados al ciclo menstrual y cansancio.
- 35 11. 5alfa-pregnan-3beta,20alfa-diol para uso como un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la sensibilidad al estrés, dificultades de concentración, dificultades de concentración asociadas al ciclo menstrual o al estrés, trastornos del sueño, cansancio, pérdida del control de impulsos, sedación, alteraciones de la memoria, alteración del aprendizaje, alteración de la función motora, torpeza, apetito aumentado y antojos alimenticios, estado de ánimo negativo tal como tensión, irritabilidad o depresión.
- 40 12. 5alfa-pregnan-3beta,20alfa-diol para uso como un medicamento para el tratamiento y/o prevención de los efectos secundarios de la terapia posmenopáusica o los efectos secundarios de los anticonceptivos orales.
13. 5alfa-pregnan-3beta,20alfa-diol para uso como un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

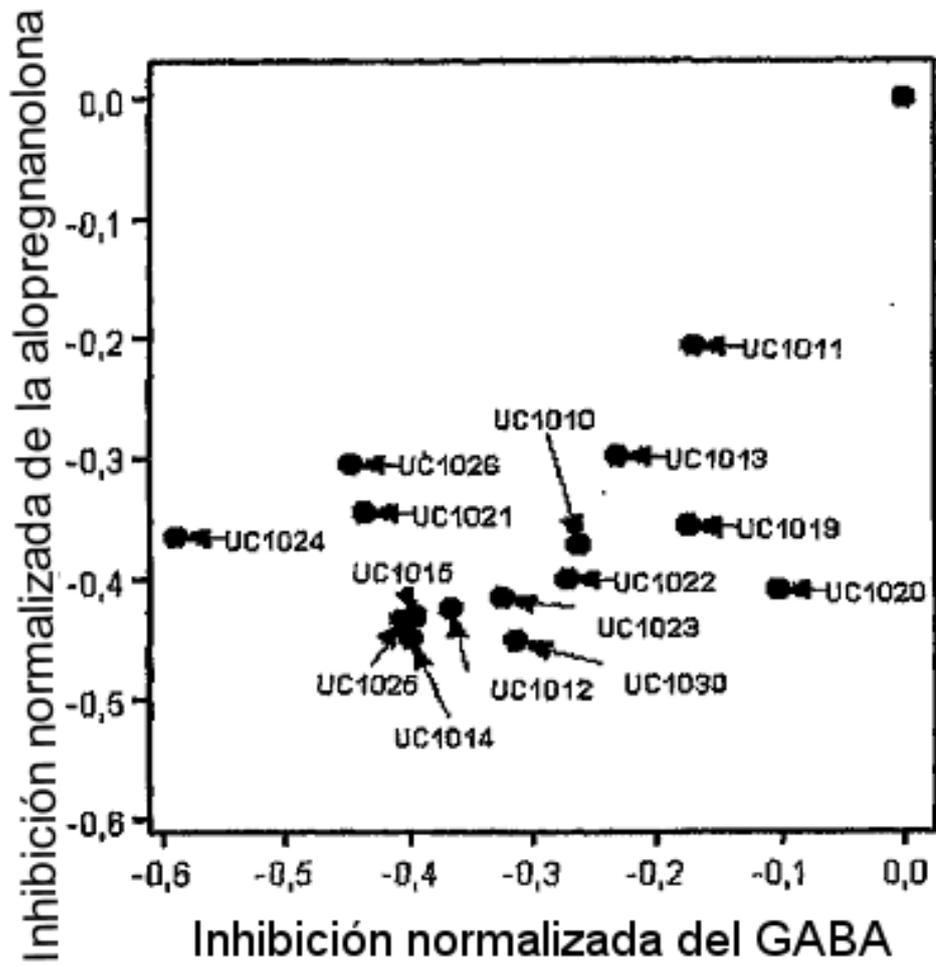


Fig. 1

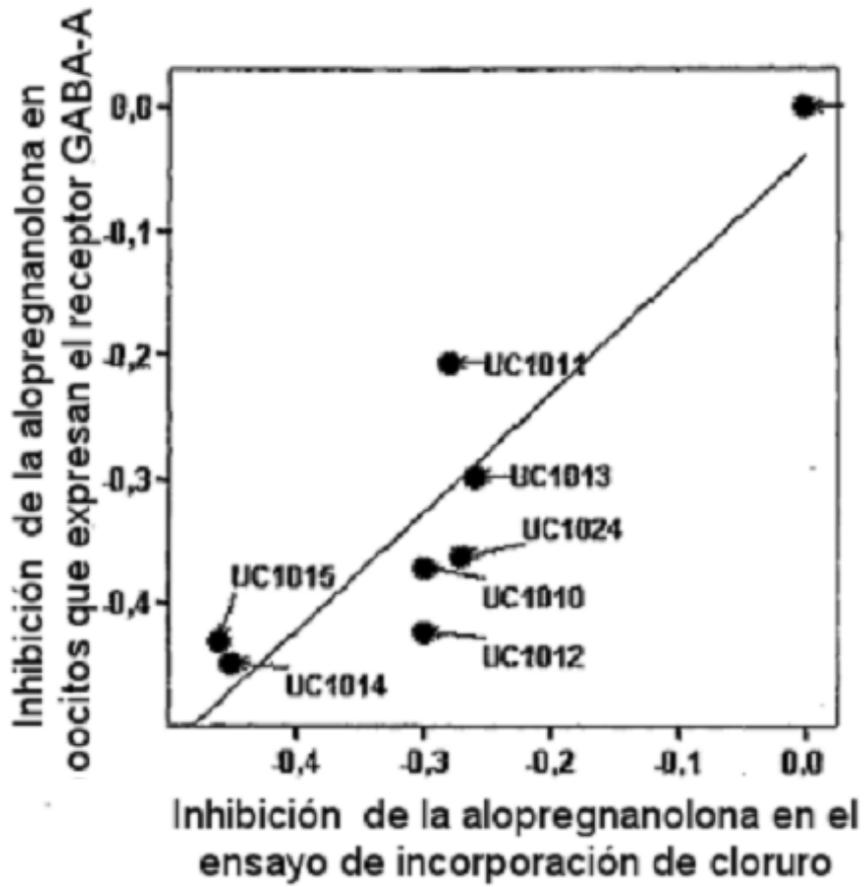


Fig. 2