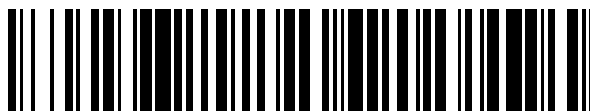


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 592**

51 Int. Cl.:

A61K 31/57 (2006.01)

A61P 5/36 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2009 E 09706347 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2252301**

54 Título: **Uso de ulipristal para tratar los fibroides uterinos**

30 Prioridad:

29.01.2008 US 21610

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

25.03.2014

73 Titular/es:

**THE U.S.A. AS REPRESENTED BY THE
SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND
HUMAN SERVICES (50.0%)
Office of Technology Transfer, National Institutes
of Health, 6011 Executive Boulevard, Suite 325,
MSC 7660
Bethesda, MD 20892-7660, US y
LABORATOIRE HRA PHARMA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**GAINER, ERIN;
NIEMAN, LYNNETTE;
ULMANN, ANDRÉ y
BLITHE, DIANA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 450 592 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

Uso de ulipristal para tratar los fibroides uterinos.

Se describe un método para tratar los fibroides uterinos, también denominados leiomiomas, o los tumores que se derivan de ellos.

- 5 Los leiomiomas son tumores fibroides pélvicos comunes que aparecen en hasta 20% de las mujeres mayores de 30 años. Los leiomiomas representan una de las indicaciones más frecuentes de procedimientos quirúrgicos en mujeres en edad reproductiva. Los estudios demuestran que hasta 77% de las mujeres tienen fibroides uterinos microscópicos o macroscópicos en el momento de la menopausia (Cramer *et al.*, 1990). Los leiomiomas pueden tener un diámetro de 1 mm hasta 20 cm.
- 10 Los leiomiomas son tumores que responden a hormonas sexuales monoclonales de las células del miometrio con abundante matriz de colágeno extracelular. El aspecto histológico es similar al del miometrio normal rodeado por una pseudocápsula de miometrio comprimido, aunque pueden estar presentes áreas de fibrosis y calcificación (que se cree que representan degeneración). Los leiomiomas casi siempre son benignos en mujeres premenopáusicas, pero pueden ser indistinguibles de los leiomiomas, un tumor más común en mujeres postmenopáusicas.
- 15 Aunque estos tumores pueden ser asintomáticos, con frecuencia tienen manifestaciones clínicas, tales como un sangrado uterino excesivo, presión o dolor pélvico crónico, o dismenorrea, en especial cuando son grandes. Los abortos y la infertilidad también están asociados con los fibroides (Somigliana *et al.*, 2007). Sin embargo, es la localización, y no el tamaño del fibroide, lo que parece relacionado con estos dos últimos problemas clínicos. El tratamiento de los leiomiomas depende de los síntomas, la localización y el tamaño del tumor, y de la edad de la
- 20 mujer. Se recomienda un tratamiento expectante para mujeres asintomáticas, y un tratamiento médico de la menorragia para las que presentan un sangrado excesivo. Debido a que unos altos niveles de estradiol provocan el crecimiento de tumores, otras estrategias incluyen ganar tiempo hasta la menopausia, cuando disminuyen los niveles de esteroides gonadales. En otros estudios, la inducción de una "menopausia médica" con bajos niveles de estradiol y progesterona con agonistas de GnRH conduce a un encogimiento rápido de los tumores. Sin embargo, la
- 25 terapia médica con agonistas de GnRH provoca sofocos y osteoporosis (esta última cuando se administran durante más de seis meses), de modo que se recomienda utilizarlos solo hasta seis meses. El modulador del receptor de progesterona selectivo mifepristona también reduce el tamaño de los fibroides de una manera dependiente de la dosis (Murphy, 1995; Zeng, 1998).
- Debido que no existen terapias médicas a largo plazo eficaces y seguras para los leiomiomas, la extirpación
- 30 quirúrgica mediante histerectomía o miomectomía sigue siendo la principal opción terapéutica para mujeres sintomáticas, y es la justificación de 300.000 histerectomías y 20.000 miomectomías en 1997 en EEUU (Farquhar, 2002). En EEUU, el coste anual de las hospitalizaciones para estos procedimientos superó los dos mil millones de dólares en 1997 (informe AHRQ, 2001). Así, el impacto de este trastorno sobre la salud pública y el coste de los cuidados sanitarios es significativo.
- 35 El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) ha definido los trastornos en los que la histerectomía es una terapia apropiada para los leiomiomas para mujeres que no desean mantener su fertilidad (ACOG Practice Bulletin, 1994). Estos incluyen un sangrado excesivo, molestias pélvicas o mayor frecuencia urinaria o agrandamiento uterino mayor que un tamaño de 12 semanas de gestación que sea un problema para la paciente. Las miomectomías laparoscópicas o histeroscópicas pueden ser una alternativa a la laparotomía o histerectomía,
- 40 dependiendo de las habilidades del laparoscopista y si los fibroides son submucósicos y sea posible acceder a ellos mediante un histeroscopio (ACOG Practice Bulletin, 2000). La ablación endometrial para destruir el endometrio busca solucionar la fuente del sangrado endometrial y puede ser eficaz cuando este sea el síntoma principal. Una serie de pequeños estudios con un seguimiento limitado sugieren que la embolización de la arteria uterina puede disminuir el flujo sanguíneo hacia el útero, y reducir el tamaño uterino y del leiomioma. Sin embargo, el
- 45 procedimiento puede ser doloroso y provocar infección y sangrado que conduzcan a una cirugía. Debido a los daños al suministro de sangre al útero y ovarios, no se recomienda para mujeres premenopáusicas que quieran conservar su fertilidad. El resultado de los embarazos después de este procedimiento no está bien estudiado.
- La solicitud internacional WO 2007/038976 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un glicérico
- 50 poliglicosilado, tal como Gelucire®, y un esteroide, en particular un derivado de 19-norprogesterona I, que pueden utilizarse para el tratamiento de diversos trastornos endocrinológicos u otras afecciones en tejidos sensibles a esteroides.
- La solicitud de patente EP 1602662 se refiere a un método para preparar acetato de ulipristal. Este documento indica que el acetato de ulipristal es útil en indicaciones ginecológicas terapéuticas y anticonceptivas, y para tratar el síndrome de Cushing y el glaucoma.
- 55 Attardi *et al.* (Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2004, 88, 277-288) describe las actividades farmacológicas *in vitro* de antiprogestinas y sus metabolitos con respecto a la actividad antiprogestacional/antiglucocorticoide y la afinidad de unión por el receptor de progesterona y el receptor de

glucocorticoides.

Orihuela (Current Opinion in Investigational Drugs, 2007, 859-866) trata de la evaluación de fármacos de acetato de ulipristal. A este respecto, Orihuela anuncia que un ensayo apoyado por NIHCD está reclutando pacientes para un ensayo de fase II para evaluar la eficacia del acetato de ulipristal para reducir el tamaño de los fibroides uterinos.

- 5 Las solicitudes internacionales WO 2008/129396 y WO 2008/083192 pertenecen al estado actual de la técnica de la presente solicitud de patente conforme al artículo 54(3) EPC. El documento WO 2008/129396 se refiere al uso de antagonistas de progesterona y moduladores del receptor de progesterona selectivos para controlar sangrados uterinos anómalos debidos a trastornos de coagulación graves. El documento WO 2008/083192 se refiere a composiciones farmacéuticas para mejorar la biodisponibilidad de antiprogestinas. Se indica que estas
10 composiciones son potencialmente útiles para el tratamiento de diversos trastornos, que incluyen los fibroides uterinos.

Sumario de la invención

- 15 Se describe un un método para tratar los fibroides uterinos, o los tumores que se derivan de ellos, comprendiendo dicho método la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de ulipristal o de uno de sus metabolitos.

En un aspecto preferido, al paciente se le administra un comprimido que comprende ulipristal o uno de sus metabolitos.

De modo sorprendente, los inventores han demostrado que una dosificación baja, por ejemplo, una dosificación diaria de 5 a 15 mg, preferiblemente 10 mg, de ulipristal es la más eficaz.

- 20 Por tanto, se propone administrar ulipristal o uno de sus metabolitos a una dosificación diaria de 5 a 15 mg, preferiblemente 10 mg.

El paciente puede recibir una dosificación oral de ulipristal o de uno de sus metabolitos durante un periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 meses, pudiéndose repetir dicho periodo una vez al año.

- 25 El ulipristal, o uno de sus metabolitos, es particularmente eficaz para reducir o detener el sangrado en un paciente que padece fibroides uterinos, o para reducir el tamaño de los fibroides uterinos.

El ulipristal, o uno de sus metabolitos, puede ser útil como anticonceptivo mientras se están tratando los fibroides uterinos o los tumores que se derivan de ellos.

En un aspecto concreto, el paciente padece leiomiomas metastásicos, también denominados leiomiomatosis metastásica o metastatizante.

- 30 También se describe un método para tratar la leiomiomatosis metastatizante, comprendiendo dicho método la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad eficaz de 17α -acetoxi- 11β -[4-*N,N*-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (ulipristal) o de unos de sus metabolitos.

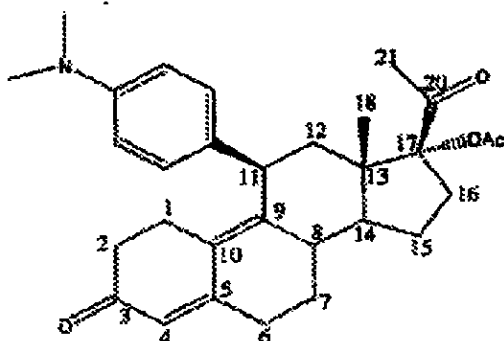
Breve descripción de las figuras

- 35 La figura 1 es una gráfica que muestra el cambio relacionado con el tratamiento en el volumen de fibroides después de 3 meses de administración de ulipristal (CDB-2914). PLC = placebo; T1 = 10 mg de CDB-2914; T2 = 20 mg de CDB-2914; $p = 0,01$ para T1 o T2 frente a PLC.

La figura 2 es una gráfica que muestra el número medio de días de sangrado por ciclo y grupo de tratamiento, es decir, placebo, 10 mg o 20 mg de acetato de ulipristal (CDB-2914) por vía oral.

Descripción detallada de la invención

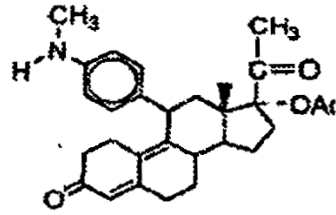
- 40 El acetato de ulipristal, anteriormente conocido como CDB-2914, es la 17α -acetoxi- 11β -[4-*N,N*-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona, representada por la fórmula I:



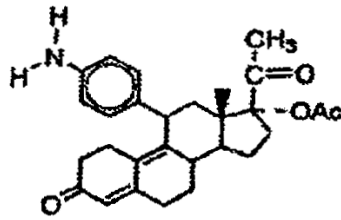
I

5 Es un esteroide muy conocido, más específicamente una 19-norprogesterona, que posee actividad antiprogestacional y antiglucocorticoide. Este compuesto, y los métodos para su preparación se describen en las patentes de EEUU n.º 4.954.490, 5.073.548, y 5.929.262, y en las solicitudes de patente internacional WO 2004/065405 y WO2004/078709. Las propiedades de este compuesto se describen más a fondo en Blithe *et al.*, 2003.

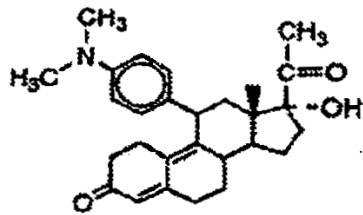
Los metabolitos de CDB-2914 incluyen los descritos en Attardi *et al.*, 2004, por ejemplo, CDB-2914 monodesmetilado (CDB-3877); CDB-2914 didesmetilado (CDB-3963); 17alfa-hidroxi-CDB-2914 (CDB-3236); un derivado de anillo A aromático de CDB-2914 (CDB-4183).



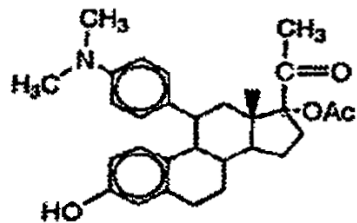
CDB-2914 monodesmetilado



CDB-2914 didesmetilado



17α-hidroxi-CDB-2914



anillo A aromático de CDB-2914

Ahora se propone utilizar el acetato de ulipristal, o uno de sus metabolitos, para tratar los fibroides uterinos, más en concreto para reducir o detener el sangrado en un paciente que padece fibroides uterinos, para reducir el tamaño de los fibroides uterinos y/o para reducir el volumen uterino.

5 Más en concreto, los inventores han demostrado, en un ensayo paralelo, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado, que el ulipristal reduce significativamente el volumen de los fibroides después de 3 meses y detiene el sangrado.

El ulipristal, o uno de sus metabolitos, alivia los síntomas de los fibroides uterinos, que incluyen sangrado, presión y dolor pélvico.

10 El ulipristal, o uno de sus metabolitos, es útil para prevenir o tratar la anemia en pacientes que padecen fibroides uterinos.

También es útil para prevenir o tratar los leiomiomas y para prevenir la diseminación de los fibroides uterinos hacia otros órganos.

Los inventores también han demostrado que el ulipristal, o uno de sus metabolitos, es eficaz contra las lesiones pélvicas y de pulmón en la leiomiomatosis metastatizante después de tres meses.

Más en general, se describe un método para tratar tumores que se derivan de leiomiomas, que incluyen tumores benignos o cancerosos, por ejemplo, leiomiosarcomas, leiomiomatosis o leiomiomatosis metastatizante. La leiomiomatosis metastatizante se origina a partir de un leiomioma del útero precedente en casi todos los casos. Parece que el tumor metastatiza hacia los pulmones u otros tejidos extrauterinos a través de diseminación hematogena. Sin embargo, el origen del tumor sigue siendo controvertido.

Administración de fármacos

El ulipristal, o uno de sus metabolitos, puede administrarse a través de cualquier vía conveniente, que incluye la vía oral, bucal, parenteral, transdérmica, vaginal, uterina, rectal, etc.

Para un breve análisis de los presentes métodos para la administración de fármacos, véase Langer, Science, 249:1527-1533 (1990), que se incorpora en la presente como referencia. Los métodos para preparar compuestos administrables son conocidos o serán evidentes para los expertos en la técnica, y se describen con más detalle, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Science, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), que se denomina en lo sucesivo en la presente "Remington".

Para las composiciones sólidas, los vehículos sólidos no tóxicos convencionales que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, magnesio, carbonato y similares. Para la administración oral, una composición no tóxica farmacéuticamente aceptable se forma incorporando cualquiera de los excipientes que se emplean normalmente, tales como los vehículos previamente listados.

Las formas de dosificación sólida oral preferentemente comprenden comprimidos o cápsulas. Los comprimidos prensados pueden contener cualquiera de los excipientes descritos anteriormente, que son diluyentes para aumentar la masa del acetato de ulipristal para que sea posible la producción de un comprimido prensado con un tamaño práctico. También son necesarios ligantes, que son agentes que imparten cualidades cohesivas a los materiales en polvo. Se emplea almidón, gelatina, azúcares, tales como lactosa o dextrosa, y gomas naturales y sintéticas. Son necesarios disgregantes en los comprimidos para facilitar la degradación del comprimido. Los disgregantes incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Por último, en los comprimidos se incluyen cantidades pequeñas de materiales conocidos como lubricantes y deslizantes para evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies en el proceso de fabricación y para aumentar las características de flujo del material en polvo durante la fabricación. El dióxido de silicio coloidal es el deslizante que se emplea más habitualmente, y los compuestos tales como el talco o los ácidos esteáricos son los más habituales como lubricantes. Los procedimientos para la producción y la fabricación de comprimidos prensados son muy conocidos por los expertos en la técnica (véase Remington).

Las cápsulas son formas de dosificación sólidas que emplean preferentemente una envuelta de gelatina dura o blanda como recipiente para la mezcla de acetato de ulipristal, o uno de sus metabolitos, e ingredientes inertes. Los procedimientos para la producción y la fabricación de cápsulas elásticas de gelatina dura y blanda son muy conocidos en la técnica (véase Remington).

Las formas o dispositivos bucales también son útiles, tales como los descritos en la solicitud de patente de EEUU 2005/0208129, que se incorpora como referencia en la presente. La solicitud de patente de EEUU 2005/0208129 describe un sistema terapéutico mucósico bioadhesivo de liberación prolongada que contiene al menos un principio activo, con un ensayo de disolución del principio activo mayor que 70% a lo largo de 8 horas, y un método para su preparación. Dicho sistema terapéutico bioadhesivo comprende cantidades de proteínas naturales que representan al menos 50% en peso del principio activo, y al menos 20% en peso de dicho comprimido, entre 10% y 20% de un polímero hidrófilo, y excipientes de prensado, y comprende entre 4% y 10% de un alquilsulfato de metal alcalino para reforzar la biodisponibilidad local del principio activo, y entre 0,1% y 1% de un azúcar monohidrato.

Para la administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria fluidas utilizando los compuestos y un vehículo estéril, siendo preferida el agua. El acetato de ulipristal, o uno de sus metabolitos, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizados, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. Para preparar disoluciones, el compuesto puede disolverse en agua para inyección y esterilizarse mediante filtración antes de rellenar un vial o ampolla adecuados y sellar. De forma ventajosa, pueden disolverse en el vehículo adyuvantes, tales como un anestésico local, agentes conservantes y tamponantes. Para potenciar la solubilidad, las composiciones pueden congelarse después de rellenar el vial y el agua puede eliminarse al vacío. El polvo liofilizado seco después se sella en el vial y se suministra un vial de agua para inyección adjunto para reconstituir el líquido antes de su uso. Pueden prepararse suspensiones parenterales sustancialmente de la misma forma, excepto que los compuestos se suspenden en el vehículo en lugar de ser disueltos, y la esterilización no puede realizarse mediante filtración. El compuesto puede esterilizarse por la exposición a óxido de etileno antes de ser suspendido en el vehículo estéril. De modo ventajoso, se incluye un tensioactivo o un agente humectante en la composición para facilitar una distribución uniforme del acetato de ulipristal.

- Además, puede emplearse un supositorio para administrar el acetato de ulipristal. El compuesto activo puede incorporarse en cualquiera de las bases para supositorios conocidas mediante métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos de dichas bases incluyen mantequilla de cacao, polietilenglicoles (carboceras), monoesterato de polietilensorbitano, y mezclas de estos con otros materiales compatibles para modificar el punto de fusión o la velocidad de disolución. Estos supositorios pueden pesar de aproximadamente 1 a 2,5 g.
- Los sistemas de administración transdérmicos que comprenden un potenciador de la penetración y una capa de refuerzo oclusiva pueden utilizarse para administrar el acetato de ulipristal, o uno de sus metabolitos. Los ejemplos de potenciadores de la penetración incluyen sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida y dimetilformamida.
- También pueden utilizarse sistemas que comprenden dispositivos poliméricos que se liberan lentamente o se erosionan lentamente y se liberan dentro del cuerpo para proporcionar suministros continuos de acetato de ulipristal. Los sistemas de administración adecuados incluyen dispositivos o implantes subcutáneos, tales como los que se emplean habitualmente para administrar norgestriena o progestina R2323 y otros medicamentos.
- Para calcular la dosificación para individuos, hay que tomar en consideración el peso del individuo y la vía de administración. Las siguientes líneas directrices proporcionan los niveles de ulipristal que son eficaces desde un punto de vista clínico.
- Suponiendo un peso medio de 53 kilogramos, la dosificación unitaria diaria de ulipristal es preferiblemente entre 5 y 15 mg diarios. De modo sorprendente, la reducción del volumen de los fibroides es más importante con una dosis oral de 10 mg, comparado con 20 mg. Una dosis oral de 10 mg diarios es, por tanto, la más preferida. También se contempla una dosificación menor, por ejemplo, entre 1 mg y 10 mg diarios, preferiblemente entre 5 y 10 mg diarios. Se prefiere la vía oral. Otras vías de administración pueden ser adecuadas en comparación con las vías orales cuando unos niveles sanguíneos proporcionan el éxito clínico.
- Preferiblemente, la cantidad de ulipristal, o de uno de sus metabolitos, es eficaz para aliviar los síntomas de leiomiomas uterinos sin una actividad antiglucocorticoide clínicamente significativa.
- En una realización concreta, al paciente se le puede administrar una dosificación oral de ulipristal durante un periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 meses.
- En un aspecto preferido, la presente descripción proporciona un método para tratar leiomiomas, o los tumores que se derivan de ellos, en mujeres, que comprende la administración de una dosificación diaria de entre 5 y 15 mg de ulipristal, o de uno de sus metabolitos, administrada por vía oral en una forma micronizada.
- Cuando los tumores de leiomiomas han respondido completamente, puede administrarse una dosificación de mantenimiento de aproximadamente 5 mg a lo largo de un periodo largo, por ejemplo, mayor que 12 meses.
- Así, el método descrito en la presente comprende también un periodo de tratamiento durante el cual se administra una dosificación diaria de ulipristal, o de uno de sus metabolitos, en el que dicha dosificación se administra a menos de la mitad de la dosificación diaria del tratamiento inicial.
- En un aspecto concreto, el periodo de tratamiento puede repetirse una vez al año, o cada dos años.
- Los pacientes
- Los pacientes pueden ser cualquier mujer humana, pero también una hembra de mamífero no humano. A los pacientes se les puede administrar ulipristal, o uno de sus metabolitos, en cualquier momento cuando sea necesario.
- Sin embargo, puede resultar particularmente interesante administrar el ulipristal, o uno de sus metabolitos, antes de someterse a cirugía del útero o la destrucción o eliminación no invasiva o mínimamente invasiva de los fibroides.
- En efecto, el tratamiento con ulipristal, o uno de sus metabolitos, detiene el sangrado y hace que la paciente sea amenorreica, lo cual mejora la hemostasis y la condición general de la paciente antes de la cirugía. Además, favorece la destrucción o eliminación no invasiva o mínimamente invasiva de los fibroides, frente a una cirugía invasiva, tal como miomectomía, histerectomía. Después pueden realizarse las intervenciones quirúrgicas y la embolización de la arteria uterina mediante un laparoscopio o de modo transvaginal, preferiblemente. Un tratamiento con ultrasonidos o térmico también puede ser suficiente para destruir el resto de los fibroides. Un dispositivo ExAblate® puede ser útil a este respecto. Este dispositivo proporciona una alternativa para mujeres que salva el útero, y es un tratamiento no invasivo. Combina dos sistemas: una máquina de formación de imágenes de resonancia magnética (MIR) para visualizar la anatomía del paciente, cartografiar el volumen del tejido fibroide que se va a tratar y controlar la temperatura del tejido uterino después del calentamiento, y un haz de ultrasonido concentrado que calienta y destruye el tejido fibroide utilizando ondas de sonido de alta frecuencia y alta energía.
- Los siguientes ejemplos se proporcionan solo como ilustración y no como limitación. Los expertos en la técnica reconocerán con facilidad una diversidad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir resultados fundamentalmente similares.

Ejemplos

Ejemplo 1: Ensayo paralelo, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado del modulador del receptor de progesterona selectivo acetato de ulipristal (CDB-2914)

Materiales y métodos

5 Para el reclutamiento se consideraron mujeres sanas de 33-50 años con fibroides sintomáticos y ciclos menstruales regulares.

El criterio de inclusión incluye ciclos regulares y el uso de anticonceptivos, y los fibroides sintomáticos se definen según ACOG Practice Bulletin, 1994:

10 - un excesivo sangrado uterino evidenciado por cualquiera de lo siguiente: sangrado profuso con gran caudal o coágulos o periodos repetitivos que duran más de 8 días; o anemia debida a pérdida de sangre aguda o crónica;

- o molestias pélvicas provocadas por leiomiomas, presión en la vejiga o presión lumbar o en la parte inferior del abdomen aguda, grave o crónica con frecuencia urinaria no debida a una infección del tracto urinario.

15 Los criterios de exclusión incluyen embarazo, hemoglobina < 10 g/dl, terapia hormonal concurrente, útero que aumenta de tamaño con rapidez y FSH > 20 IU/ml. Se obtuvieron imágenes de MR para registrar el número de fibroides, la localización y el volumen, antes de comenzar con el fármaco de estudio y a las 2 semanas de la cirugía. Las mujeres tomaron el acetato de ulipristal a una dosis oral de 10 o 20 mg, o placebo (PLC: celulosa microcristalina) durante 3 ciclos, o 90 días si son anovulatorias. Se comparó en porcentaje del cambio en el volumen total de los fibroides. Cuando fue necesario, se empleó el ensayo de la suma de rangos de Wilcoxon y el ensayo de la t.

Resultados

20 Vientidós mujeres cumplieron los criterios de inclusión y 18 mujeres (72% de raza negra, 28% de raza blanca) completaron el estudio. Las seis que recibieron PL tenían una edad media y BMI similar al grupo de acetato de ulipristal.

25 Están disponibles los datos completos sobre el cambio global en el volumen de los fibroides mediante formación de imágenes de MR de las 18 mujeres que completaron el estudio. Durante el intervalo de estudio de tres meses, el volumen total de los fibroides aumentó en 6% en las que recibieron PLC; las que recibieron 10 mg y 20 mg mostraron una reducción del 36% y 21% en el volumen de los fibroides, respectivamente (véase la figura 1). Cuando los dos grupos de CDB-2914 se combinan en comparación con PLC, se produce una reducción significativa en el volumen total de los fibroides después de tres meses de terapia (PLC: 6%; CDB-2914: -29%; $p = 0,01$).

30 Otros análisis evaluaron las diferencias relacionadas con el tratamiento en la función menstrual. Las mujeres que recibieron PLC tuvieron menstruaciones mensuales a lo largo del intervalo del estudio. Por el contrario, solo se produjo un único episodio de sangrado menstrual en un sujeto que recibió 10 mg; ninguna de las mujeres que recibieron 20 mg tuvieron sangrado (véase la figura 2). Cuando se compara con el PLC, el CDB-2914 se asocia con una reducción significativa en la menstruación con pruebas de un efecto dependiente de la dosis ($p < 0,001$).

Un paciente mostró hiperplasia endometrial compleja sin atipia en la cirugía.

35 Conclusiones

Comparado con el placebo, el acetato de ulipristal a 10 o 20 mg diarios reduce significativamente el tamaño de los fibroides en 36% y 21%, respectivamente, después de 90 días, e induce la amenorrea.

Ejemplo 2: Estudio de perfiles de expresión génica

Materiales y métodos

40 Mujeres premenopáusicas con fibroides sintomáticos recibieron acetato de ulipristal (10 o 20 mg; $n = 12$) o placebo (PL) ($n = 6$) en una localización ciega aleatorizada durante 90 días antes de una histerectomía. No recibieron ninguna otra terapia hormonal. Se recogió el tejido fibroide y el miometrio adyacente durante la cirugía y se procesaron en RNA $_{later}$ (para el aislamiento del ARN). El tejido fibroide también se procesó para su introducción en parafina (para la inmunohistoquímica (IHC) y el ensayo TUNEL). Se empleó el ARN total para una micromatriz Affymetrix con el chip humano U133 Plus 2.0. Se confirmó la transcripción diferencial de los genes de interés mediante un análisis de RT-PCR. El ensayo TUNEL y la IHC para Ki67 e histona 3 pfosforilada (fosfo-H3) se aplicaron a las secciones de tejido introducidas en parafina, y se apuntó el porcentaje de células con tinción positiva para evaluar la apoptosis y la proliferación. Los resultados de la RT-PCR y los ensayos de proliferación se analizaron utilizando un ensayo de la t de Student de dos colas; se empleó el ensayo de Kruskal-Wallis para evaluar los resultados del ensayo TUNEL; $P < 0,05$ se considera significativo.

Resultados

Los fibroides expuestos a acetato de ulipristal presentaban una mayor medición de la apoptosis y una menor medición de la proliferación, comparado con PL. Los análisis genómicos basados en un cambio del límite de exclusión en dos veces y $P < 0,02$ identificaron 314 genes expresados diferencialmente entre el acetato de ulipristal y PL. Se eligieron ocho genes de interés debido a sus papeles potenciales en la proliferación o la apoptosis y la presencia de un elemento de respuesta a progesterona en el promotor. La RT-PCR valida la expresión diferencial de la clusterina (Clu), la molécula inhibidora apoptótica Fas 2 (FAIM2), la proteína de la enfermedad de Norrie (NDP), el miembro 5A de la familia del sitio de integración de MMTV de tipo áptero (Wnt5A), leucemia/linfoma de células B 2 (Bcl2), el motivo alfa estéril y la quinasa que contiene una cremallera de leucina AZK (ZAK), la proteína de proteolípido 1 (PLP1) (véase la siguiente tabla).

10 Cambio en número de veces del producto génico por RT-PCR en mujeres tratadas con acetato de ulipristal comparado con mujeres tratadas con placebo

Nombre del gen	Cambio en número de veces	Valor P
Clu	-2,1	0,019
FAIM	-1,8	0,017
NDP	-5,6	0,001
Wnt5A	-2,4	0,008
Bcl2	-1,5	0,224
ZAK	1,5	0,014
PLP1	9,2	0,006

Conclusiones

15 El encogimiento de los fibroides asociado con el tratamiento con acetato de ulipristal viene acompañado por una mayor apoptosis y una menor proliferación, y por unos cambios transcripcionales que potencialmente subyacen a estas observaciones.

Ejemplo 3: Tratamiento de leiomiomas metastásicos benignos

20 Una mujer con un estado de leiomioma metastásico benigno conocido después de una cirugía abdomina que confirmó múltiples nódulos fue tratada con acetato de ulipristal (una dosis oral diaria de 10-20 mg) con un protocolo compasivo. El tratamiento condujo a la resolución de una efusión pleural derecha, una disminución en un nódulo hepático y algo de disminución en dos fibroides uterinos. De forma más importante, sus ensayos de la función pulmonar mejoraron desde 50% del predicho al 103% del predicho después de 3 meses de tratamiento. Ella se encontró mejor.

Referencias bibliográficas

- 25 Attardi *et al.*, Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2004, 88: 277-288.
- Blithe D.L., Nieman L.K., Blye R.P., Stratton P., Passaro M., Steroids, 2003, 68(10-13):1013-1017.
- Cramer S.F., Patel A., The frequency of uterine leiomyomas, Am. J. Clin. Pathol., 1990, 94(4):435-438.
- Farquhar C.M., Steiner C.A., Hysterectomy rates in the United States 1990-1997, Obstet. Gynecol., 2002, 99(2):229-234.
- 30 Murphy A.A., Morales A.J., Kettel L.M., Yen S.S., Regression of uterine leiomyomata to the antiprogestosterone RU486: dose-response effect, Fertil. Steril., 1995, 64(1):187-190.
- Langer R., New Methods of Drug Delivery, Science, 1990, 249:1527-1533.
- Somigliana E., Vercellini P., Daguati R., Pasin R., De Giorgi O., Crosignani P.G., Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence, Hum. Reprod. Update, 2007, 13(5):465-476.
- 35 Zeng C., Gu M., Huang H., A clinical control study on the treatment of uterine leiomyoma with gonadotrophin releasing hormone agonist or mifepristone, Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 1998, 33(8):490-492.

REIVINDICACIONES

- 1.- El acetato de ulipristal (17α -acetoxi- 11β -[4-*N,N*-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona), o cualquier metabolito seleccionado del grupo que consiste en CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, y CDB-4183, para su uso para reducir o detener los sangrados en un paciente que padece fibroides uterinos.
- 5 2.- El acetato de ulipristal, o cualquier metabolito seleccionado del grupo que consiste en CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, y CDB-4183, para su uso para reducir o detener los sangrados en un paciente que padece fibroides uterinos según la reivindicación 1, que se va a administrar por vía oral.
- 10 3.- El acetato de ulipristal, o cualquier metabolito seleccionado del grupo que consiste en CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, y CDB-4183, para su uso para reducir o detener los sangrados en un paciente que padece fibroides uterinos según la reivindicación 1, que se va a administrar en forma de un comprimido.
- 4.- El acetato de ulipristal, o cualquier metabolito seleccionado del grupo que consiste en CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, y CDB-4183, para su uso para reducir o detener los sangrados en un paciente que padece fibroides uterinos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que se va a administrar con una dosificación diaria de 5 a 15 mg.
- 15 5.- El acetato de ulipristal, o cualquier metabolito seleccionado del grupo que consiste en CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, y CDB-4183, para su uso para reducir o detener los sangrados en un paciente que padece fibroides uterinos según la reivindicación 4, que se va a administrar con una dosificación diaria de 10 mg.
- 6.- El acetato de ulipristal para su uso para reducir o detener los sangrados en un paciente que padece fibroides uterinos.
- 20 7.- El acetato de ulipristal, o cualquier metabolito seleccionado del grupo que consiste en CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, y CDB-4183, para su uso para reducir o detener los sangrados en un paciente que padece fibroides uterinos según la reivindicación 1, que se va a administrar en forma de una dosificación oral durante un periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 meses.
- 25 8.- El acetato de ulipristal, o cualquier metabolito seleccionado del grupo que consiste en CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, y CDB-4183, para su uso para reducir o detener los sangrados en un paciente que padece fibroides uterinos según la reivindicación 7, que se repite una vez al año.
- 30 9.- El acetato de ulipristal, o cualquier metabolito seleccionado del grupo que consiste en CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, y CDB-4183, para su uso para reducir o detener los sangrados en un paciente que padece fibroides uterinos según la reivindicación 1, que se va a administrar a dicho paciente antes de que se someta a una cirugía del útero.
- 10.- El acetato de ulipristal, o cualquier metabolito seleccionado del grupo que consiste en CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, y CDB-4183, para su uso para reducir o detener los sangrados en un paciente que padece fibroides uterinos según la reivindicación 1, en el que el acetato de ulipristal o dicho metabolito actúa también como anticonceptivo.
- 35 11.- El acetato de ulipristal, o cualquier metabolito seleccionado del grupo que consiste en CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, y CDB-4183, para su uso para reducir o detener los sangrados en un paciente que padece fibroides uterinos según la reivindicación 1, en el que dicho paciente sufre o es susceptible de sufrir anemia.
- 40 12.- El acetato de ulipristal (17α -acetoxi- 11β -[4-*N,N*-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona), o cualquier metabolito seleccionado del grupo que consiste en CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, y CDB-4183, para su uso para reducir o detener los sangrados en un paciente que padece fibroides uterinos según la reivindicación 1, para un uso adicional para prevenir o tratar la anemia en dicho paciente.

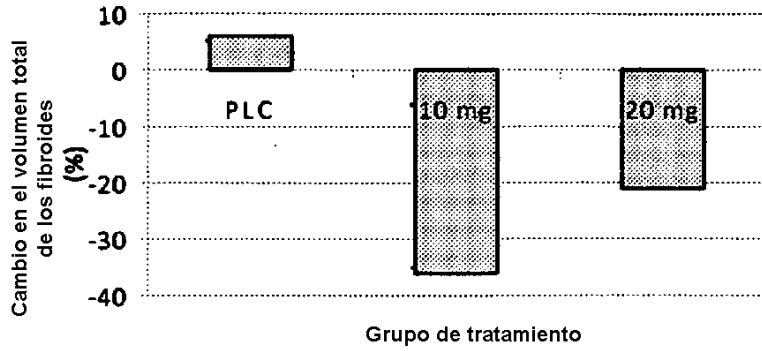


FIGURA 1

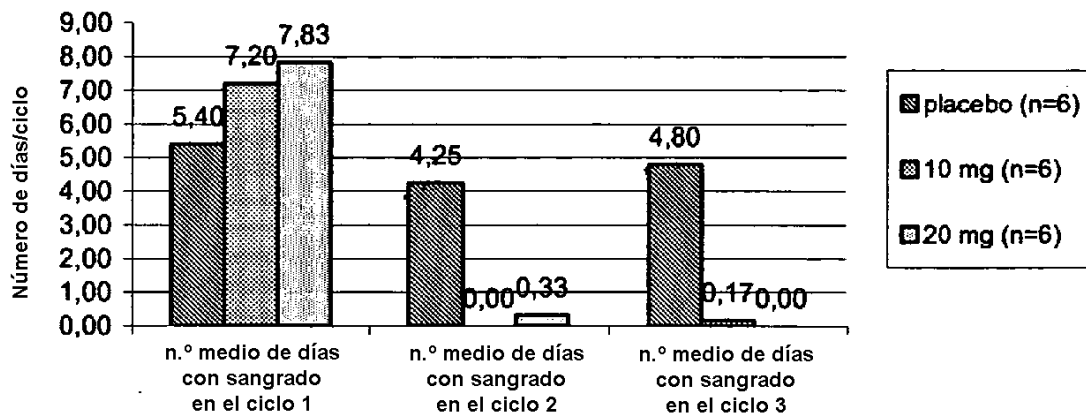


FIGURA 2