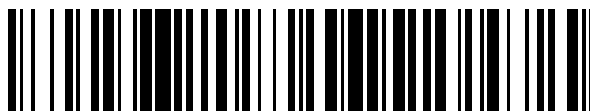


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 430**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 31/57** (2006.01)

**A61P 5/34** (2006.01)

**A61P 15/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2004 E 04769463 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015 EP 1660009**

54 Título: **Métodos para el tratamiento de la endometriosis**

30 Prioridad:

**03.09.2003 US 500217 P**

**01.12.2003 US 526355 P**

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

**11.05.2015**

73 Titular/es:

**MISCON TRADING S.A. (100.0%)**

**P.O. BOX 8674**

**SHARJAH, AE**

72 Inventor/es:

**BOVINDARAJAN, MIRUDHUBASHINI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 535 430 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

Métodos para el tratamiento de la endometriosis

**Campo de la invención**

Esta invención se refiere a métodos para el tratamiento de endometriosis y trastornos y afecciones relacionados.

**5 Antecedentes**

La endometriosis se define en *The Merck Manual*, 17ª edición, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Nueva Jersey, USA, capítulo 239, como "un trastorno no maligno en que está presente tejido endometrial funcional fuera de la cavidad uterina". A veces se refiere como endometriosis externa o adenomiosis externa. Los tejidos endometriósicos contienen receptores de estrógenos y progestágenos que les permiten crecer y diferenciarse como respuesta a los cambios en los niveles hormonales durante el ciclo menstrual. La endometriosis se confina normalmente a las superficies peritoneales o serosas de los órganos abdominales, comúnmente los ovarios, ligamento ancho posterior, cul-de-sac posterior y ligamentos uterosacros (que forman a veces nódulos uterosacros). Sitios menos comunes incluyen las superficies serosas del intestino delgado y grueso, uréteres, vejiga, vagina, cicatrices quirúrgicas, pleura y pericardio. Las manifestaciones clínicas de la endometriosis son dolor pélvico, masa pélvica, alteración de la menstruación e infertilidad, aunque las lesiones en el intestino o la vejiga pueden causar dolor durante la defecación o micción, distensión abdominal y sangrado rectal con las menstruaciones (la mayoría de los implantes endometriósicos puede sangrar durante la menstruación). Los implantes endometriósicos en las estructuras de los ovarios o de los anexos pueden formar un endometrioma (una masa quística localizada en un ovario) o adhesiones anexales. La endometriosis se encuentra aparentemente en 10-15% de las mujeres entre las edades de 25 y 44 que tienen activamente menstruación y en 25-50% de mujeres infértiles.

La endometriosis interna incluye adenomiosis o adenomioma. La adenomiosis, también referida como endometriosis interna, es la invasión de tejido endometrial en el tejido muscular (miometrio) del útero. Si la lesión es generalizada la lesión se denomina adenomiosis y cuando está localizada en un área menor del útero se denomina adenomioma. Produce síntomas en sólo un número pequeño de pacientes, normalmente tarde en los años reproductivos. La menorragia y el sangrado intermenstrual son las quejas más comunes, seguido por dolor, especialmente dolor menstrual y presión en la vejiga y rectal. Los esteroides contraceptivos orales y los agonistas o antagonistas de GnRH no se consideran eficaces y los contraceptivos orales pueden agravar los síntomas. Sólo se considera la cirugía (miomectomía o histerectomía) como tratamiento curativo.

Los tratamientos para la endometriosis incluyen la supresión médica de la función ovárica para detener el crecimiento y la actividad de los implantes endometriales, resección quirúrgica conservadora de tanto tejido endometriósico como sea posible, una asociación de estos dos tratamientos y la histerectomía total, normalmente con eliminación de los ovarios y los trompas de Falopio. El tratamiento médico implica la supresión de estrógenos, tal como por administración de contracepción oral continua con productos de asociación de estrógenos/progestágenos (con los efectos secundarios normales incluyendo hinchazón abdominal, sensibilidad en las mamas, sangrado intermenstrual y trombosis venosa profunda), agonistas o antagonistas de la hormona que libera gonadotropina (GnRH) tales como la nafarelina intranasal y leuprolida subcutánea o de medicamento de liberación lenta (con los efectos secundarios normales incluyendo sofocos, labilidad emocional, sequedad vaginal y desmineralización ósea, pero el tratamiento está limitado normalmente a menos de seis meses debido al riesgo de pérdida ósea), los andrógenos tales como danazol oral (con los efectos secundarios normales incluyendo efectos de masculinización tales como ganancia de peso, acné e hirsutismo y otros efectos secundarios incluyendo labilidad emocional, vaginitis atrófica, disfunción hepática y efectos adversos sobre los lípidos) y progestágenos tales como medroxiprogesterona oral y/o intramuscular (con los efectos secundarios normales incluyendo sangrado intermenstrual, ganancia de peso, labilidad emocional, depresión y vaginitis atrófica).

Por ejemplo, Lamb, Patente de EE.UU. Nº 4.038.389, describe una formulación parenteral acuosa de medroxiprogesterona (DCI - referido como acetato de medroxiprogesterona) que contiene una suspensión de 200 - 600 g.l<sup>-1</sup> de medroxiprogesterona micronizada en una mezcla de agua, sulfato de sodio, un agente de humectación de amonio cuaternario y glicerol, propilenglicol, polietilenglicol o polipropilenglicol, conteniendo opcionalmente un coloide hidrofílico.

Labrie, Patente de EE.UU. Nº 5.362.720, describe un método para el tratamiento de cáncer de mama y de endometrio, osteoporosis y endometriosis por administración de una dosis baja de un progestágeno u otro derivado esteroideo con actividad androgénica y baja actividad de masculinización, por ejemplo, medroxiprogesterona. Se sugieren diversas vías de administración, prefiriéndose medicamento de liberación lenta subcutánea, destinado a conseguir una concentración en suero de < 50 nmol.l<sup>-1</sup>, preferiblemente entre 1 nmol.l<sup>-1</sup> y 10, 15 ó 25 nmol.l<sup>-1</sup> dependiendo de la respuesta del paciente.

Bologna et al., Patente de EE.UU. Nº 5.543.150, describe un método de tratamiento de progesterona para la prevención de cáncer de endometrio usando concentraciones de progesterona en suero relativamente bajas tales como 1 - 6 µg.l<sup>-1</sup>, conseguido por suministro vaginal usando policarbofilo reticulado como vehículo.

- 5 La solicitud de Patente PCT Internacional N° WO 00/15766, la Patente de EE.UU. 6.287.602 y la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2002/0012703, describen cada una formulaciones farmacéuticas para tratar una enfermedad proliferativa celular (por ejemplo, un cáncer, incluyendo cáncer endometrial) que comprende un agente perturbador del aparato de Golgi, un portador biocompatible y un disolvente. Un agente perturbador del aparato de Golgi es brefeldina A y un portador biocompatible es quitina o quitosán. La formulación puede incluir otro agente activo, incluyendo medroxiprogesterona y se dice que la vía de administración preferida es intratumoral o intralesional (definido como un área suficientemente próxima a un tumor que el agente activo presenta la actividad farmacológica deseada con respecto al propio tumor).
- 10 La Publicación de Patente Internacional PCT N° WO 02/28387 y la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2002/0061303, describen cada una una formulación que contiene un agente perturbador del aparato de Golgi (tales como los agentes descritos en la patente internacional WO 00/15766) presente en una cantidad que presenta angiogénesis pero no citotóxica, un disolvente y un portador farmacéuticamente aceptable. Estos son para tratar a un paciente con necesidad de tratamiento anti-angiogénico.
- 15 La Publicación de Patente Internacional PCT N° WO 00/21511, describe el uso de progestágenos subcutáneos para el tratamiento de la endometriosis. Se dice que los progestágenos adecuados incluyen medroxiprogesterona, progesterona, noretisterona, desogestrel y levonorgestrel. Ragavan *et al.*, Patente de EE.UU. N° 6.416.778, describe formulaciones para suministro regional de fármacos, incluyendo esteroides tales como progestinas, estrógenos, antiestrógenos y antiprogestinas, especialmente danazol micronizado en una formulación de material en forma de micro- o nanopartículas. Estas formulaciones se pueden usar para el tratamiento de la endometriosis, infecciones bacterianas del endometrio, cáncer y afecciones endocrinas.
- 20 Ninguno de estos tratamientos es tan eficaz como se desea. De acuerdo con esto, hay una necesidad de desarrollar tratamientos médicos eficaces para la endometriosis, incluyendo endometriosis externa, endometrioma, adenomiosis, adenomiomas, nódulos endometriósicos o adenomióticos de los ligamentos uterosacros y nódulos endometriósicos en otra parte tales como endometriosis en la cicatriz. Por lo tanto, entre los objetos en la presente memoria, un objeto es proporcionar más métodos de efecto para el tratamiento de la endometriosis y composiciones de ahí.
- 25 La solicitud de patente de Reino Unido GB 784.659 se refiere a suspensiones acuosas de fluido de agentes medicinales orgánicos, insolubles, sólidos.
- 30 La solicitud de patente de Estados Unidos N° 2003/0114430 describe una composición suministrable por vía parenteral, que comprende un medio acuoso que tiene dispersado en el mismo, en forma de partículas sólidas, un fármaco esteroideo en una cantidad terapéuticamente eficaz. El medio acuoso comprende uno o más agentes humectantes y/o de suspensión en una cantidad eficaz para proporcionar la floculación controlada del fármaco, siendo al menos uno de los agentes humectantes y/o de suspensión susceptible de degradación oxidativa. La composición comprende además, como componente de la misma o como un adjunto a la misma, medios para proteger de degradación oxidativa al agente susceptible de degradación oxidativa.
- 35 L. Fedele *et al.*, *Fertility and Sterility* 75 (3): 485-88, 2.001, titulado "Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis." se refiere a evaluar la eficacia de un DIU liberador de levonorgestrel como tratamiento para la endometriosis del septo rectovaginal en una prueba clínica autocontrolada, no aleatorizada, terapéutica, prospectiva, durante 12 meses.
- 40 P. Vercellini *et al.*, *Fertility and Sterility* 80 (2): 305-309, 2.003, se titula "Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study," y se refiere a una prueba controlada, aleatorizada, de grupo paralelo, abierto, con el objetivo de determinar si se reducen la frecuencia e importancia de la dismenorrea en la mujer con endometriosis sintomática en quienes se inserta un dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-Lng) después de laparoscopia operativa comparado con los tratados con cirugía sólo.
- 45 P. Vercellini *et al.*, *Human Reproduction Update* 9 (4): 387-96, 2.003, se titula "progestogens for endometriosis: forward to the past," y describe los resultados de una investigación bibliográfica para identificar todos los estudios publicados en inglés en la década precedente sobre el uso de progestágenos para el tratamiento de la endometriosis. El objeto fue aclarar los fundamentos biológicos para el tratamiento y definir los fármacos que se pueden usar con sus dosis, vías de administración, eficacia y tolerabilidad.
- 50 J. A. Simon, *Clinical Obstetrics and Gynecology* 38 (4): 902-14, 1.995, se titula "Micronized progesterone: vaginal and oral uses," y describe usos vaginales y orales uses de formulaciones de progesterona micronizada.
- 55 M. S. Rein, *Environmental Health Perspectives* 108 (supl. 5): 791-93, se titula "Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis," y proporciona una revisión con el fin de resaltar la evidencia bioquímica, histológica y clínica que soporta una función para la progesterona en el crecimiento de miomas uterinos.
- E. M. Coutinho *et al.*, "clinical management of leiomyomas with medroxyprogesterone acetate," en *Progreso en el Tratamiento de la Endometriosis: Libros de Actas del Congreso Mundial sobre Endometriosis*, XX. XX, 1 de enero de

1.995, páginas 421-5, proporciona tratamiento de la endometriosis teniendo en cuenta información clínica con gestriona y acetato de medroxiprogesterona (MPA, por sus siglas en inglés).

5 V. Grigorieva et al., *Fertility and Sterility* 79 (5): 1.194-98, 2.003, se titula "Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas," y describe un estudio clínico diseñado para evaluar la utilidad potencial del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS) en el tratamiento de mujeres con leiomiomas uterinos.

### Sumario

10 Se proporciona un medicamento para uso en un método para tratar la endometriosis por administración intralesional, comprendiendo el medicamento: una suspensión no basada en aceite que comprende un progestágeno; en el que el medicamento se formula para suministro intralesional y en el que la cantidad de progestágeno administrada por dosis para una lesión es equivalente en actividad a 0,2-5 g de progesterona, como se define en las reivindicaciones 1-12.

15 También se proporciona el uso de un progestágeno para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la endometriosis por administración intralesional, comprendiendo el medicamento: una suspensión no a base de aceite que comprende un progestágeno y en el que la cantidad de progestágeno administrada por dosis para una lesión es equivalente en actividad a 0,2-5 g de progesterona, como se define en las reivindicaciones 13-24.

20 La endometriosis puede ser endometriosis externa, endometrioma, adenomiosis, adenomiomas, nódulos adenomióticos de los ligamentos uterosacros o nódulos endometriósicos distintos de los ligamentos uterosacros o combinaciones de los mismos, como se refiere en la reivindicación 22. El medicamento se puede formular para retención aumentada en el sitio de inyección, como se refiere en la reivindicación 2.

### Descripción detallada

#### Definiciones

25 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la materia a la que pertenecen las invenciones. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para los términos en la presente memoria, prevalecen aquéllos en esta sección. En el caso de que se haga referencia a una URL u otro identificador o dirección, se entiende que dichos identificadores pueden cambiar y puede aparecer y desaparecer información particular en internet pero se conoce información equivalente y se puede acceder fácilmente, tal como mediante búsqueda de internet y/o bases de datos apropiadas. La referencia a las mismas pone de manifiesto la disponibilidad y difusión pública de tal información.

30 A menos que el contexto indique claramente lo contrario, en esta solicitud y sus reivindicaciones, el singular incluye el plural. Así, una referencia a un progestágeno incluye una referencia a dos o más progestágenos, una referencia a un excipiente incluye una referencia a dos o más excipientes, etc.

35 Como se usa en la presente memoria, "endometriosis" se refiere a cualquier trastorno no maligno en que está presente tejido endometrial funcional en una posición en el cuerpo distinta del endometrio del útero, es decir, fuera de la cavidad uterina o está presente dentro del miometrio del útero. Para los fines en la presente memoria también incluye afecciones, tales como adenomiosis/adenomioma, que presentan tejido miométrico en las lesiones. Así, el término "endometriosis" incluye "endometriosis" como se define en *The Merck Manual*, donde el tejido endometrial está presente fuera de la cavidad uterina, incluyendo nódulos uterosacros, endometriomas, adhesiones anexas y adenomiosis, donde el tejido endometrial está presente dentro del miometrio del útero.

40 La endometriosis, como se usa en la presente memoria, incluye así las afecciones referidas comúnmente como endometriosis externa (o endometriosis como se define en *The Merck Manual*) endometrioma, adenomiosis, adenomioma, nódulos endometriósicos o adenomióticos de los ligamentos uterosacros, nódulos endometriósicos en otra parte tales como endometriosis en la cicatriz y cualquier trastorno no maligno en que está presente tejido endometrial funcional en un sitio distinto del endometrio.

45 Como se usa en la presente memoria, "tejido endometriósico" es tejido endometrial observado en la endometriosis, esto es, el tejido endometrial presente en una posición distinta del endometrio del útero. Tejido miométrico se refiere al tejido en la capa muscular del útero. Este tejido también tiene lugar en la lesión tratada en la presente memoria.

50 Como se usa en la presente memoria, "tratamiento" incluye uno o más de: reducir la frecuencia y/o la gravedad de los síntomas, eliminación de los síntomas y/o su causa subyacente y mejora o reparación del daño. Así, el tratamiento de la endometriosis incluye, por ejemplo, aliviar el dolor experimentado por una mujer que padece endometriosis y/o que causa la regresión o desaparición de lesiones endometriósicas.

Una "cantidad eficaz" del progestágeno significa una cantidad suficiente para efectuar "tratamiento" como se define.

5 El tratamiento puede estar asociado a efectos indeseables ("efectos secundarios") junto con el efecto terapéutico deseado, a fin de que un profesional habilitado de la medicina que prescriba o que realice el tratamiento busque el equilibrio de los potenciales beneficios frente a los potenciales riesgos en la determinación de lo que constituye una "cantidad eficaz" apropiada. También, debido a que la cantidad de tejido endometriósico variará de mujer a mujer, la "cantidad eficaz" de progestágeno que se tiene que administrar puede variar. Así, no es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. A la vista de la descripción en la presente memoria, sin embargo, el profesional habilitado de la medicina experto, puede determinar una "cantidad eficaz" apropiada en cualquier caso individual.

10 Como se usa en la presente memoria, "administración intralesional" significa administración en o dentro de un área patológica. La administración se efectúa por inyección a una lesión y/o por instilación en una cavidad preexistente, tal como en endometrioma. Con referencia a los tratamientos para la endometriosis proporcionados en la presente memoria, administración intralesional se refiere a tratamiento dentro del tejido endometriósico o un quiste formado por tal tejido, tal como por inyección en un quiste. "Administración intralesional" también incluye administración a tejido en proximidad con el tejido endometriósico tal que el progestágeno actúe directamente sobre el tejido endometriósico, pero no incluye la administración a tejido lejos del tejido endometriósico que el progestágeno actúe sobre el tejido endometriósico a través de la circulación sistémica. La administración o suministro intralesional incluye administración transvaginal, endoscópica o de cirugía abierta incluyendo, pero no limitándose a, vía laparotomía.

20 Como se usa en la presente memoria, transvaginal se refiere a todos los procedimientos, incluyendo suministro de fármacos, realizado a través de la vagina, incluyendo suministro intravaginal y ecografía transvaginal (ultrasonografía a través de la vagina).

Como se usa en la presente memoria, un individuo incluye cualquier mamífero, típicamente mamíferos hembra, incluyendo seres humanos, para los que se considera tratamiento. Individuos también se refiere como pacientes.

Como se usa en la presente memoria, formulado para administración de una sola dosis significa que se puede administrar directamente una composición sin más modificación tal como dilución.

25 Como se usa en la presente memoria, una asociación se refiere a cualquier asociación entre dos o entre más artículos.

Como se usa en la presente memoria, una composición se refiere a cualquier mezcla. Puede ser una disolución, una suspensión, líquido, polvo, una pasta, acuosa, no acuosa o cualquier combinación de los mismos.

30 Como se usa en la presente memoria, fluido se refiere a cualquier composición que pueda fluir. Fluidos así incluyen composiciones que están en la forma de semi - sólidos, pastas, disoluciones, mezclas acuosas, geles, lociones, cremas y otras de tales composiciones.

Como se usa en la presente memoria, un estuche es una asociación envasada que incluye opcionalmente instrucciones para uso de la asociación y/u otras reacciones y componentes para tal uso.

#### Medicamentos

35 Un medicamento adecuado para uso en los métodos contiene un progestágeno como un ingrediente activo. Típicamente, contiene un progestágeno como el único ingrediente activo. El contenido en progestágeno del medicamento es tal que proporciona una cantidad eficaz del progestágeno en una cantidad del medicamento que es adecuada para administración intralesional; por ejemplo, una concentración de progestágeno de 1-50% peso/volumen, por ejemplo 5-25, por ej., aproximadamente 5-20%, tal como 10%, peso/volumen. El progestágeno se reducirá a un tamaño de partícula adecuado para administración intralesional por inyección. Si se tiene que administrar el progestágeno en un medicamento en que sea una disolución o suspensión, el progestágeno será deseablemente micronizado, por ejemplo reducido a una finura tal que el 99% en peso presente un tamaño de partícula menor que 10  $\mu\text{m}$  y 75% en peso presente un tamaño de partícula menor que 5  $\mu\text{m}$ . Las partículas micronizadas pueden ser de cualquier tamaño adecuado, incluyendo mayor que 10  $\mu\text{m}$  y puede ser hasta un tamaño de partícula de 100  $\mu\text{m}$ .

El progestágeno, por ejemplo, puede ser uno o más de: progesterona, desogestrel, etonogestrel, gestodeno, levonorgestrel, medroxiprogesterona, noretisterona, norgestimato y norgestrel. La cantidad de progestágeno administrada por lesión típicamente es equivalente en actividad a 0,2-5 g de progesterona, tal como 1-2 g, de progesterona.

50 Los excipientes adecuados son conocidos e incluyen, pero no se limitan a, disolventes acuosos (o miscibles en agua) y no acuosos. Un medicamento en disolución no acuosa, típico, se prepara por mezcla de los disolventes, disolviendo los excipientes restantes y el progestágeno en la mezcla de disolventes, esterilizando y filtrando la disolución resultante y llenando envases estériles.

55 Preparaciones inyectables existentes de progestágenos, tales como progesterona, son a base de aceite y no se pueden inyectar en tejido del aparato reproductor. Las formulaciones proporcionadas en la presente memoria no

están basadas en aceite de manera que evitan el proceso inflamatorio asociado a preparaciones oleosas. También, se incluyen formulaciones que contienen suspensiones de micropartículas que aumentan las concentraciones de fármaco en el tejido local.

5 Los disolventes para los medicamentos incluyen, pero no se limitan a, agua, alcoholes C<sub>2-6</sub>, dioles y polioles tales como, por ejemplo, propilenglicol, glicerol, polietilenglicol y polipropilenglicol. Los excipientes incluyen, pero no se limitan a, potenciadores de la solubilidad, que pueden incluir los alcanoles, dioles y polioles mencionados anteriormente; tampones tales como combinaciones de ácido/sal de acetato, citrato y fosfato; agentes humectantes (tensoactivos) tales como sales de amonio cuaternario, éteres de polioxietileno tales como los octoxinoles, polisorbatos, ésteres de sorbitán polioxietilados y otros tensoactivos aniónicos, no iónicos y catiónicos; agentes quelantes tales como edetato disódico y otras sales de edetato; antioxidantes tales como ácido ascórbico y sus sales y ésteres, BHA, BHT, sales de sulfito y bisulfito, tocoferol y sus ésteres; agentes antimicrobianos tales como, pero no limitado a, clorobutanol, los parabenos y sus sales y ésteres, timerosal, cloruro de benzetonio, cloruro de benzalconio; tonificantes, tales como electrolitos, por ejemplo, cloruro de sodio y mono- y disacáridos, tales como, por ejemplo dextrosa.

15 Los medicamentos, incluyendo los medicamentos acuosos, también pueden contener agentes que aumenten la viscosidad y agentes de suspensión tales como coloides hidrófilos, por ejemplo, dextrano, gelatina, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico y povidona y coloides hidrófilos iónicos tales como carboximetilcelulosa de sodio. Los medicamentos no acuosos pueden disolver completamente el progestágeno; pero si no lo hacen, también pueden contener agentes que aumenten la viscosidad y agentes de suspensión. Los expertos en la materia conocen una guía adicional para excipientes adecuados y su formulación (véanse, por ejemplo, referencias farmacéuticas clásicas tales como "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición, A. Gennaro, ed., Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, USA).

25 Un medicamento en suspensión típico, tal como, por ejemplo, una suspensión acuosa, se prepara mezclando los disolventes, disolviendo los excipientes restantes en la mezcla de disolventes, esterilizando la disolución resultante (tal como por filtración estéril), añadiendo el progestágeno ya esterilizando, moliendo y/o mezclando la suspensión resultante hasta uniformidad, esterilizando la suspensión (tal como por calor o filtración), filtrando si es necesario y llenando envases estériles, típicamente de un volumen entre 1 y 10 ml. El medicamento se puede formular para administración directa (dosis única) o se puede formular por dilución en portador previamente a la administración.

30 Aunque se puede emplear cualquier medicamento que contenga progestágeno adecuado para administración intralesional en los métodos en la presente memoria, también se proporcionan en la presente memoria medicamentos particulares. Estos medicamentos se formulan como suspensiones, típicamente suspensiones micronizadas, con un progestágeno en una concentración para suministrar aproximadamente 0,2-5 g de progesterona, tales como 1-2 g, de progestágeno por dosis a una lesión a una concentración de 1-50% peso/volumen. Un medicamento en suspensión ejemplar proporcionado en la presente memoria se describe en el Ejemplo 1 a continuación.

35 Los medicamentos pueden estar envasados como artículos de fabricación que contienen material de embalaje, un medicamento de la presente invención formulado para administración de una sola dosis para administración intralesional para tratamiento de la endometriosis y una etiqueta que indica que el medicamento es para tratamiento de endometriosis por administración intralesional.

40 Se proporcionan asociaciones del medicamento y una o más agujas. También se proporcionan estuches para la práctica de los métodos en la presente memoria. Los estuches contienen uno o más envases, tales como viales sellados, con suficiente composición de medicamento para administración de una sola dosis y una o más agujas, tales como agujas de calibre 20, adecuadas para inyección intralesional para tratamiento de la endometriosis. La formulación se puede proporcionar, por ejemplo, en un envase, tal como una ampolla o vial. El estuche puede contener una jeringa separada y aguja o una precargada. El estuche también puede contener agua estéril para dilución de la formulación cuando se requiera dependiendo del tamaño de la lesión así como otros parámetros.

#### Métodos de tratamiento

El método de tratamiento de la endometriosis proporcionado en la presente memoria emplea administración intralesional del progestágeno formulado como un medicamento, en particular una formulación no a base de aceite. La administración es por inyección en el tejido endometriósico o en un quiste formado por dicho tejido o en tejido inmediatamente circundante al tejido endometriósico en tal proximidad que el progestágeno actúe directamente sobre el tejido endometriósico.

55 Típicamente, el tejido se visualiza, por ejemplo de manera laparoscópica o por ultrasonidos y el progestágeno es administrado por inyección intralesional (intraquística) por, por ejemplo visualización directa bajo guía de ultrasonidos o por cualquier otro método adecuado. Se puede aplicar una cantidad adecuada del progestágeno expresada en términos de progesterona de aproximadamente 1-2 g por lesión/quiste. La cantidad precisa generalmente se determina sobre la base caso a caso, dependiendo de los parámetros, tales como el tamaño de la masa del tejido endometriósico, el modo de la administración y el número e intervalos de tiempo entre tratamientos.

Para otros progestágenos la cantidad debería ser equivalente a la de una cantidad de progesterona, que si es necesario se pueda ensayar *in vitro* y/o *in vivo*. La progesterona se puede ensayar como por diferente farmacopea como USP/NF/BP/IP etc., como sea aplicable a los diferentes países.

#### Suministro

5 Como se observa los métodos en la presente memoria emplean suministro intralesional de los medicamentos en la lesión. El suministro intralesional incluye, por ejemplo, administración transvaginal, endoscópica o de cirugía abierta incluyendo vía laparotomía. El suministro se puede efectuar, por ejemplo, por una aguja o dispositivo similar a una aguja por inyección o un dispositivo inyectable o de tipo jeringa similar que se pueda suministrar a la lesión, tal como administración por vía transvaginal, por vía endoscópica o por cirugía abierta incluyendo vía laparotomía.

10 En la práctica el suministro de los métodos se puede combinar con aspiración de los contenidos de la lesión. Por ejemplo, el suministro incluye suministro intravaginal y transvaginal. Para suministro intravaginal/transvaginal se puede usar una sonda de ultrasonidos para guiar el suministro de la aguja desde la vagina a las lesiones tales como endometriomas y nódulos uterosacros. Bajo guía de ultrasonidos la punta de la aguja se pone en la lesión, se aspira el contenido de la lesión si es necesario y se inyecta la formulación en la lesión.

#### 15 Sistema de suministro

En un sistema de suministro ejemplar se puede usar una aguja de calibre 17 a 20 para inyección del fármaco. Dicho sistema se puede usar para suministro intralesional incluyendo, pero no limitándose a, administración transvaginal, endoscópica o de cirugía abierta incluyendo vía laparotomía. Para tratamiento de endometrioma se usan agujas de calibre 17 ó 18 bajo guía de ultrasonidos para aspiración del contenido espeso de la lesión y suministro de la formulación. La longitud de la aguja usada depende de la profundidad de la lesión. Se pueden usar jeringas precargadas y otros sistemas de administración, que eliminan la necesidad de carga de nuevo del fármaco.

#### Ejemplo 1

Fabricación de un medicamento en suspensión que comprende progesterona.

25 En condiciones asépticas y a aproximadamente 22°C, se disolvió polietilenglicol 400 (1 00 ml) en agua con agitación. A la disolución resultante se añadieron, en orden y con agitación, 10 g de carboximetilcelulosa sódica, 0,1 g de metilparabeno, 0,1 g de propilparabeno y 1 ml de polisorbato 80 (Tween 80). Se añadió progesterona micronizada (40 g; estéril) y se agitó la mezcla hasta que se hubo conseguido una suspensión uniforme. Se esterilizó la suspensión mediante autoclave, después se filtró para asegurar una suspensión uniforme y se cargaron alícuotas en viales, que se sellaron en condiciones asépticas. La formulación final fue una suspensión blanca que contenía 100 mg/ml de progesterona, con un pH entre 4 y 7,5 y viscosidad de  $5,3 \times 10^{-2}$ - $6,0 \times 10^{-2}$  Pa.s (53-60 cP), fácilmente capaz de inyección a través de una aguja de calibre 17 a calibre 20, clásica. La suspensión fue uniforme y estable en el almacenaje sin precipitación.

#### Ejemplo 2

35 Mujer joven con endometriosis de grado 4 demostrada y previa historia de dos cirugías pélvicas presentando endometrioma ovárico bilateral recurrente, infertilidad y dolor pélvico intenso.

Se observó que una mujer de 28 años se quejaba de dolor pélvico intenso, dismenorrea e infertilidad de tres años de duración. Se le había practicado un procedimiento laparoscópico un año previamente para tratamiento de quejas similares. Se observaron adhesiones peritubales y paraováricas, POD obliterado, endometrioma ovárico bilateral de 5 a 6 cm, endometriosis de grado 4, y se trataron en ese momento. Debido a la persistencia de las lesiones empezó con 800 mg de danazol oral al día durante cuatro meses. Esto fue seguido por cirugía reconstructiva pélvica seis meses después de la laparoscopia. Se llevó a cabo laparotomía, resección de quistes ováricos bilaterales y adhesiolisis. Tuvo varios ciclos de inducción de ovulación y tratamiento de fertilidad después de la cirugía, sin éxito.

Sus síntomas volvieron a aparecer. El examen físico seguido por valoración por ultrasonidos confirmó la presencia de quistes endometriósicos recurrentes, 4 cm a la derecha y 5 cm a la izquierda del ovario.

45 Con guía de ultrasonidos, se aspiraron los quistes con una aguja de calibre 18. Se aspiraron 25 cc de fluido de color chocolate. Se proporcionó un lavado con disolución salina y se instilaron 2 g de progesterona en la suspensión del Ejemplo 1 en cada quiste. Se controlaron regularmente puntuaciones del dolor (análogo visual), cuestionario directo y examen por ultrasonidos. Al final de 12 semanas ambos ovarios fueron normales en el examen de ultrasonidos y no tenía dolor. Experimentó 2 ciclos de superovulación y IUI (por sus siglas en inglés). Concibió en el segundo ciclo de tratamiento y se desarrolló el embarazo.

#### Ejemplo 3

41 años con endometriosis de grado 4, sintomática, y nódulo adenomiótico uterosacro.

Se había diagnosticado a una mujer nulípara de 41 años endometriosis varios años antes. Se le practicó laparotomía

5 en 1.990 cuando se diagnosticó endometriosis de grado 4. Se realizó en aquel momento cirugía reconstructiva pélvica. Con posterioridad experimentó intentos repetidos en tratamiento médico con contraceptivos orales, danazol, y análogos de GNRH de medicamento de liberación lenta. También tuvo un intento de IVF (fecundación *in vitro*, por sus siglas en inglés) sin éxito. El paciente presentó una demanda de histerectomía ya que la calidad de su vida estaba trastornada debido a dolor pélvico y rectal intenso.

10 El examen físico y la valoración por ultrasonidos revelaron que presentaba endometrioma ovárico del lado derecho, útero fijado, ovario izquierdo sensible y nódulos adenomióticos uterosacros. Se realizó aspiración transvaginal guiada por ultrasonidos del endometrioma. Se instilaron dos gramos de progesterona en la suspensión del Ejemplo 1 en el endometrioma y se inyectó el nódulo adenomiótico. Se informó la mejora en el dolor pélvico a los 10 días. En las posteriores visitas de seguimiento durante los siguientes 15 meses, no hubo reaparición de los síntomas. Su calidad de vida con respecto a dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico mejoró significativamente y no se requirió cirugía invasiva.

#### Ejemplo 4

37 años con endometriosis en ovario, vejiga urinaria y en la cicatriz.

15 Una mujer nulípara de 37 años experimentó sección cesárea del segmento inferior en 1.987 por razones obstétricas. Presentó una lesión de la masa en la cicatriz en 1.995. Se eliminó la lesión y se demostró que era endometriosis en la cicatriz. Con posterioridad, en 2.000 se desarrolló dolor pélvico crónico y síntomas urinarios. El examen físico, la ultrasonografía y cistoscopia revelaron endometrioma en el ovario derecho y nódulos endometriósicos en la pared de la vejiga cerca de la cicatriz.

20 Se realizó la aspiración del endometrioma e instilación intraquística de 1 g de progesterona. Se llevó a cabo cistoscopia y se instiló 1 g de progesterona en cada uno de los módulos en la vejiga.

En el seguimiento durante 12 meses permaneció sin síntomas. La calidad de vida con respecto a dolor pélvico y síntomas urinarios fue buena. Se evitó cirugía pélvica mayor, es decir, histerectomía abdominal total, salpingo-  
oferectomía bilateral, escisión de la pared de la vejiga y reconstrucción.

#### 25 Ejemplo 5

Mujer perimenopáusica, de 43 años, con endometrioma, adenomiosis uterina y dolor pélvico.

30 En septiembre de 2.001, una mujer nulípara de 43 años se había quejado de dolor pélvico intenso, dolor abdominal inferior izquierdo y dismenorrea intensa. El dolor no se alivió mediante analgésicos regulares y antiespasmódicos. El examen y la ultrasonografía revelaron un útero adenomiótico y endometrioma del ovario izquierdo. Se había asesorado al paciente a fin de que se le practicara una histerectomía abdominal total, pero solicitó tratamiento conservador y deseó evitar la posibilidad de cirugía y pérdida de sus ovarios.

Se realizó aspiración transvaginal del endometrioma y se instilaron en la cavidad 2 g de progesterona en la suspensión del Ejemplo 1. Esto fue seguido por progesterona micronizada intravaginal durante 8 semanas. El paciente conservó sus ovarios y se ha mantenido sin síntomas durante casi 2 años.

35



**REIVINDICACIONES**

1. Un medicamento para uso en un método para tratar la endometriosis por administración intralesional, comprendiendo el medicamento:
- una suspensión no basada en aceite que comprende un progestágeno;
- 5 en el que el medicamento se formula para suministro intralesional y
- en el que la cantidad de progestágeno administrada por dosis a una lesión es equivalente en actividad a 0,2-5 g de progesterona.
2. El medicamento para uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento se formula para retención aumentada en el sitio de inyección.
- 10 3. El medicamento para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el progestágeno se selecciona de: progesterona, desogestrel, etonogestrel, gestodeno, levonogestrel, medroxiprogesterona, noretisterona, norgestimato y norgestrel.
4. El medicamento para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho progestágeno es progesterona.
- 15 5. El medicamento para uso según la reivindicación 4, en el que la cantidad de progesterona administrada por dosis a una lesión es equivalente en actividad a 1-2 gramos de progesterona.
6. El medicamento para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el progestágeno es micronizado.
- 20 7. El medicamento para uso según la reivindicación 6, en el que el progestágeno es micronizado a una finura mayor que 10 µm.
8. El medicamento para uso según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que dicho progestágeno es micronizado a una finura menor que o igual a 100 µm.
9. El medicamento para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la concentración de progestágeno es 1-50% peso/volumen del medicamento.
- 25 10. El medicamento para uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho progestágeno es el único ingrediente activo.
11. El medicamento para uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento se formula para administración directa como una sola dosis.
- 30 12. El medicamento para uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento se formula para dilución en un portador previamente a administración.
13. Uso de un progestágeno para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de endometriosis por administración intralesional, comprendiendo el medicamento:
- una suspensión no a base de aceite que comprende un progestágeno y
- 35 en el que la cantidad de progestágeno administrada por dosis a una lesión es equivalente en actividad a 0,2-5 g de progesterona.
14. El uso según la reivindicación 13, en el que el progestágeno se selecciona de: progesterona, desogestrel, etonogestrel, gestodeno, levonogestrel, medroxiprogesterona, noretisterona, norgestimato y norgestrel.
15. El uso según la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en el que dicho progestágeno es progesterona.
- 40 16. El uso según la reivindicación 15, en el que la cantidad de progesterona administrada por dosis a una lesión es equivalente en actividad a 1-2 gramos de progesterona.
17. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en el que el progestágeno es el único ingrediente activo en dicho medicamento.
18. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en el que el progestágeno es micronizado.
- 45 19. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, en el que la administración intralesional es transvaginal o intravaginal.

20. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, en el que la administración intralesional es administración endoscópica o vía cirugía abierta.
21. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, en el que la administración intralesional es vía laparotomía.
- 5 22. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 21, en el que dicha endometriosis es: endometriosis externa, endometrioma, adenomiosis, adenomiomas, nódulos adenomióticos de los ligamentos uterosacros o nódulos endometriósicos distintos de los ligamentos uterosacros o combinaciones de los mismos.
23. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 22, en el que previamente a la administración del medicamento, se aspira el contenido de una lesión.
- 10 24. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 23, en el que la administración es guiada por visualización directa o por visualización asistida por ultrasonidos.