

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 810**

51 Int. Cl.:

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2009 E 09739520 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2293797**

54 Título: **Antagonistas de progesterona tales como CDB-4124 para reducir el dolor asociado a endometriosis y fibroides uterinos**

30 Prioridad:

28.04.2008 US 48472 P

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

01.03.2016

73 Titular/es:

**REPROS THERAPEUTICS INC. (100.0%)
2408 Timberloch Place, B-7
The Woodlands, TX 77380, US**

72 Inventor/es:

PODOLSKI, JOSEPH S.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

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

ES 2 561 810 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 progesterona tales como CDB-4124 para reducir el dolor asociado a endometriosis y fibroides uterinos

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a composiciones y métodos de tratamiento de una afección dependiente de estrógenos. Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden 21-metoxi-17 α -acetoxi-11 β -(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (CDB-4124) para reducir el dolor asociado a endometriosis y fibroides uterinos y reducir el tamaño de lesiones endometriales o fibroides uterinos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Los estrógenos son un grupo de hormonas esenciales para una variedad de procesos fisiológicos que incluyen el desarrollo del útero y los senos, el mantenimiento de la densidad ósea y la protección cardiovascular mediante su efecto positivo sobre perfiles lipídicos. Los efectos del estrógeno están mediados por su unión a receptores de estrógeno en el núcleo. Según el modelo clásico, el receptor de estrógeno no ocupado en el núcleo, tras la unión del estrógeno, adquiere la capacidad de interactuar con secuencias de ADN dentro de los promotores de genes sensibles al estrógeno. El receptor de estrógeno unido a ADN modula la transcripción de estos genes, tanto positiva como negativamente.

- 15 Se sabe que el estrógeno tiene un efecto hiperproliferativo sobre el tejido de mama y uterino. Se ha demostrado que la administración de estrógeno sin oposición a mujeres menopáusicas, por ejemplo, conduce a tanto hiperplasia endometrial como a cáncer endometrial. A diferencia, la progesterona contrarresta potentemente la proliferación endometrial dependiente de estrógenos y el desarrollo de cáncer. Por tanto, para contrarrestar los efectos de estrógeno sin oposición, la progestina se prescribe comúnmente como parte de una terapia de reemplazo hormonal (HRT). Sin embargo, un gran estudio clínico de la Iniciativa de Salud de las Mujeres determinó recientemente que la combinación de estrógeno conjugado y acetato de medroxiprogesterona aumentó el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y cáncer de mama. Adicionalmente, datos experimentales en macacos hechos quirúrgicamente menopáusicos ha mostrado que una pauta de estrógeno y progesterona combinadas condujo a mayores niveles de proliferación e hiperplasia de mama que el estrógeno solo. La co-administración de progestina también se ha asociado a metrorragia intermenstrual, limitando adicionalmente su idoneidad como agente para argumentar los efectos hiperproliferativos del estrógeno.

- 30 Se conocen en la técnica muchos compuestos que afectan la activación dependiente de estrógenos del receptor de estrógenos. Dependiendo de una variedad de factores, estos compuestos pueden ser completamente estrogénicos, porque imitan al estrógeno, completamente antiestrogénicos, porque bloquean los efectos del estrógeno, o pueden encontrarse en cualquier sitio entremedias. Los compuestos que presentan propiedades estrogénicas y antiestrogénicas mixtas se llaman moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM). Los SERM ejercen sus efectos estrogénicos o antiestrogénicos de una manera específica de tejido. El mecanismo subyacente a esta especificidad de tejido no es evidente, pero puede implicar, entre otras cosas, el reclutamiento de proteínas co-represoras y co-activadoras cuyos niveles de expresión relativos varían entre tipos de tejido y expresión específica de tejido de las isoformas de los receptores de estrógenos α y β . El receptor de estrógenos α es un activador mientras que el receptor de estrógenos β puede inhibir la actividad de receptores de estrógenos α formando un heterodímero con él.

- 40 Las actividades duales de SERM proporcionan varias posibles ventajas para las mujeres. Las propiedades estrogénicas de SERM pueden usarse para tratar o prevenir enfermedades producidas por la deficiencia de estrógenos tales como osteoporosis, mientras que se minimizan algunos de los efectos no deseables del estrógeno. En cambio, las propiedades antiestrogénicas de SERM pueden usarse para prevenir o tratar enfermedades tales como cáncer de mama, en las que la actividad estrogénica es no deseable. Sin embargo, se ha asociado la hiperplasia endometrial a terapia de SERM, limitando así su utilidad.

- 45 Se ha mostrado que el SERM tamoxifeno, por ejemplo, es antiestrogénico en la mama en la que bloquea los efectos proliferativos del estrógeno y, por consiguiente, se ha preferido como tratamiento para ciertos tipos de cáncer de mama. Por otra parte, el tamoxifeno muestra efectos estrogénicos sobre el hueso y el útero y se ha asociado a una elevada incidencia de hiperplasia endometrial y cáncer endometrial, limitando su utilidad como antiestrógeno.

- 50 Un estudio preliminar en primates pareció indicar que las antiprogestinas poseen efectos antiproliferativos sobre el endometrio. Sin embargo, preocupa que el tratamiento a largo plazo con antiprogestinas pueda producir hiperplasia endometrial debido a la acción de estrógeno sin oposición. Varios estudios han demostrado un elevado crecimiento endometrial en mujeres que reciben administración a largo plazo de una antiprogestina que empeora con el tiempo. Además, varias investigaciones recientes en mujeres adultas han revelado anomalías del tejido en el endometrio de mujeres tratadas con antiprogestinas que parece aumentar el riesgo de, entre otras cosas, metrorragia intermenstrual. Estas observaciones han disuadido del uso crónico de antiprogestinas.

Sigue existiendo la necesidad de una pauta de tratamiento adecuada para la administración a largo plazo de antiprogestinas que se oponga a los efectos proliferativos de estrógeno, mientras que se mantienen los efectos beneficiosos de estrógeno en el cuerpo y que reduce o elimina los efectos secundarios de la administración crónica.

5 Los documentos WO 2008/067086 y WO 2008/129396 son documentos que chocan, referentes a los antagonistas de progesterona. Los documentos WO 97/41145, WO 2006/136462, WO 2007/103510 y WO 01/74840 también se refieren a antagonistas de progesterona. Divulgaciones adicionales sobre los antagonistas de progesterona y su modo de acción comprenden Mealy et al.: "CDB-4124", en *Drugs of the Future* 200411 ES, 29 de noviembre de 2004, página 1133; Leo et al.: "The activities of progesterone receptor isoform A and B are differentially modulated by their ligands in a gene-selective manner". En *Int. J. of Cancer*. 1 de enero de 2008, 122 páginas 230-243 y Attardi et al.: "CDB-4124 and its putative monodemethylated metabolite, CDB-4453, are potent antiprogestins with reduced antigluco-corticoid activity: In vitro comparison to mifepristone and CDB-2914", en *Molecular and Cellular Endocrinology*, 188, 25 de febrero de 2002, páginas 111-123.

SUMARIO DE LA INVENCION

15 La presente invención se refiere al compuesto 21-metoxi-17 α -acetoxi-11 β -(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (CDB-4124) para su uso en reducir el dolor asociado a endometriosis y fibroides uterinos, y reducir el tamaño de lesiones endometriales o fibroides uterinos, en el que la composición se administra a una mujer durante un periodo de administración de al menos un mes, empezando dicho periodo de administración durante la fase lútea de dicho ciclo menstrual femenino.

20 Según la divulgación, las composiciones se administran a una mujer empezando en un momento en el ciclo menstrual femenino que permite que la mujer tenga la menstruación al final de ese ciclo. Por consiguiente, se prefiere administrar las composiciones a una mujer empezando en el día 14 del ciclo menstrual, o a partir de aquí. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse empezando en el día 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 del ciclo menstrual femenino o a partir de aquí.

25 En una realización, la administración de las composiciones es de forma que la mujer no tenga menstruaciones adicionales durante el ciclo de tratamiento. Así, según esta realización, la administración de las composiciones empieza en un momento en el ciclo menstrual femenino que permite que la mujer tenga la menstruación al final de ese ciclo; sin embargo, la mujer no tiene menstruación adicional durante el ciclo del tratamiento.

30 En otra realización, la administración de las composiciones permite la menstruación periódica durante el ciclo del tratamiento. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse intermitentemente de forma que el sujeto tenga menstruaciones periódicamente durante el ciclo del tratamiento. Se espera que este enfoque evite efectos posiblemente adversos asociados a un endometrio estancado que puede acompañar al tratamiento prolongado con antagonistas de progesterona.

35 CDB-4124 se administra a una mujer para la prevención y/o mejora de dolor asociado a metrorragia funcional, fibroides y/o endometriosis. En una realización preferida, las composiciones se administran a una mujer con endometriosis con el fin de tratar el dolor asociado a la endometriosis. En un aspecto, los antagonistas de progesterona se administran crónicamente para tratar dolor asociado a endometriosis.

Las composiciones también pueden administrarse a una mujer que recibe terapia con estrógenos y/o SERM. En un aspecto, la divulgación proporciona métodos para prevenir el desarrollo de hiperplasia endometrial y/o cáncer endometrial en terapias con estrógenos y SERM.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

40 La Figura 1 es una gráfica que representa el efecto de moduladores selectivos de receptores de progesterona sobre el cortisol en suero en ratas.

La Figura 2 es una gráfica que representa el efecto dependiente de la dosis de CDB-4124 sobre el cortisol en suero en ratas.

45 La Figura 3 es una línea del tiempo del ciclo menstrual femenino. La vascularización y glandularización del endometrio se representa empezando en aproximadamente el día 5 del ciclo menstrual con un aumento espectacular en el día 14 y a partir de aquí bajo la influencia de progesterona.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

50 El término "dosificación eficaz" significa una cantidad del componente activo de la composición suficiente para lograr el efecto deseado que puede ser, por ejemplo, supresión de la proliferación endometrial o tratamiento de dolor asociado a endometriosis.

El término “afección dependiente de estrógenos” incluye cualquier afección asociada a estrógenos tal como, sin limitación, proliferación endometrial, metrorragia intermenstrual, oligometrorragia y cáncer endometrial.

5 El término “moduladores selectivos de receptores de progesterona” significa compuestos que afectan las funciones del receptor de progesterona de una manera específica de tejido. Los compuestos actúan de antagonistas de los receptores de progesterona en algunos tejidos (por ejemplo, en el útero) y como agonistas de receptores de progesterona en otros tejidos.

10 Los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren a tanto tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en las que el objetivo es prevenir o ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado. Para fines de la presente invención, resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de síntomas, reducción del grado de enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (es decir, que no empeora), retraso o ralentizamiento de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de enfermedad, y remisión (tanto parcial como total), tanto detectable como indetectable. “Tratamiento” también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos en necesidad de tratamiento incluyen aquellos ya con la afección o trastorno, además de aquellos propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que va a prevenirse la afección o trastorno.

15 El término “agonista de progesterona” significa un compuesto que se une a un receptor de progesterona e imita la acción de la hormona natural.

El término “antagonista de progesterona” significa un compuesto que se une a un receptor de progesterona e inhibe el efecto de la progesterona.

20 El término “suprimen” o “suprime” o “suprimir”, usado en el presente documento en referencia a proliferación de tejido endometrial, significa que la proliferación mitótica de tejido endometrial se suprime tras la administración de un antagonista de progesterona con respecto a tejido endometrial sin tratar bajo condiciones idénticas y va a distinguirse de la vía de muerte celular, por ejemplo, apoptosis. La actividad de un antagonista de progesterona en suprimir la proliferación mitótica endometrial puede probarse, por ejemplo, en una línea celular uterina, por ejemplo, comparando la incorporación de bromodesoxiuridina (BrdU) en células tratadas con un antagonista de progesterona para controlar células (sin tratar).

30 El término “no sustancialmente reducido”, como se usa en el presente documento en referencia a niveles hormonales en una mujer, significa que los niveles hormonales se mantienen dentro del intervalo normal durante la administración de composiciones de la invención. Así, se considera que puede producirse alguna reducción en un nivel hormonal mientras que el nivel hormonal se mantenga dentro del intervalo normal.

El término “no sustancialmente elevado”, como se usa en el presente documento en referencia a niveles hormonales en una mujer, significa que los niveles hormonales se mantienen dentro del intervalo normal durante la administración de composiciones de la invención. Así, se considera que puede producirse alguna elevación en un nivel hormonal en tanto que el nivel hormonal se mantenga dentro del intervalo normal.

35 El término “no sustancialmente engrosado”, como se usa en el presente documento en referencia a un endometrio femenino, significa que el endometrio femenino no supera los 19 mm de espesor durante el periodo de administración, como se mide por ecografía. Así, se considera que puede producirse algún engrosamiento durante el periodo de administración mientras que el endometrio femenino no supere los 19 mm de espesor. Preferentemente, el endometrio femenino es inferior a 15 mm de espesor, más preferentemente es inferior a 10 mm de espesor, y lo más preferentemente es inferior a 7 mm de espesor durante el periodo de administración. El endometrio femenino puede engrosarse menos del 100 % con respecto a las mediciones iniciales, más preferentemente se engrosa menos del 50 % con respecto a las mediciones iniciales, y lo más preferentemente se engrosa menos del 25 % con respecto a mediciones iniciales.

45 La presente divulgación se refiere a métodos de administración de composiciones que comprenden un antagonista de progesterona, preferentemente a dosis eficaces para suprimir la proliferación endometrial. Como se trata más adelante, en el caso de una pauta de tratamiento de seis meses con CDB-4124, la proliferación se suprimió a un mayor grado cuando se administraron concentraciones mayores.

50 Se ha encontrado que el antagonista de progesterona CDB-4124, cuando se administra durante un periodo empezando en el día 5 de un ciclo menstrual femenino, presenta una dependencia de la dosis independiente sobre el espesor endometrial. En otras palabras, la administración de una concentración relativamente baja de CDB-4124 produce un engrosamiento sustancial del endometrio durante el tratamiento. Este efecto se reduce cuando se administran mayores concentraciones de CDB-4124. Los métodos surgen del hallazgo inesperado de que el desarrollo de dilatación quística de las glándulas endometriales es la principal causa del engrosamiento endometrial que se produce durante el tratamiento con CDB-4124.

Si el tratamiento ha empezado en un momento de tiempo en el ciclo menstrual femenino que no permite que se produzca la menstruación al final de ese ciclo (tal como el día 5 del ciclo menstrual), la vascularización y actividad glandular del endometrio se producirá bajo cualquier progesterona residual (sin bloquear), haciendo que las glándulas quísticas se inflen y produzcan un engrosamiento y endurecimiento del endometrio hasta que se hayan formado concentraciones de CDB-4124 suficientes para bloquear la progesterona residual. El endometrio engrosado sería frágil y propenso a la rotura y hemorragia durante el ciclo de tratamiento. Como se ha tratado en más detalle en el Ejemplo 11, concentraciones relativamente bajas del antagonista de progesterona CDB-4124, si se añaden pronto en el ciclo menstrual femenino, producen un engrosamiento tal del endometrio durante el ciclo del tratamiento que pueden conducir a hemorragia.

Según la presente invención, CDB-4124 se administra durante un periodo de administración que empieza durante la fase lútea del ciclo menstrual femenino permitiendo que se produzca una menstruación al final de ese ciclo. Por consiguiente, una menor concentración de antagonista de progesterona puede usarse sin el endometrio engrosado que se produce cuando la administración empieza durante la fase folicular. Esto es posible debido a que cualquier glándula quística de formación temprana se pierde durante la menstruación en el momento en el que las concentraciones de antagonista de progesterona se han acumulado a un grado suficiente para inhibir cualquier progesterona residual. Se esperan ventajas similares para todas las antiprogestinas, ya que se han observado anomalías morfológicas para varios de estos compuestos cuando se administran durante un periodo que empieza durante la fase folicular del ciclo menstrual femenino.

Así, la presente invención proporciona CDB-4124 para su uso en reducir el dolor asociado a endometriosis y fibroides uterinos, y reducir el tamaño de lesiones endometriales o fibroides uterinos, en el que la composición se administra a una mujer durante un periodo de administración de al menos un mes, empezando dicho periodo de administración durante la fase lútea del ciclo menstrual femenino. La fase lútea de un ciclo menstrual femenino empieza aproximadamente el día 14 del ciclo menstrual. Así, la administración del antagonista de progesterona empieza al menos en el día 14 del ciclo menstrual. Esto proporciona la ventaja de permitir el uso de concentraciones relativamente bajas de antagonista de progesterona sin el engrosamiento concomitante del endometrio que se produce cuando el periodo de administración empieza durante la fase folicular del ciclo menstrual femenino.

Los métodos de la invención comprenden administrar una composición durante un periodo de administración de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más meses. La composición también puede administrarse durante un periodo de administración de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más años. Durante el periodo de administración, la composición puede administrarse diariamente o periódicamente tal como cada dos días, cada dos meses, y similares. La composición también puede administrarse intermitentemente. Por ejemplo, la composición puede administrarse durante un periodo de administración de 1, 2, 3, 4, 5 o más meses, seguido de un periodo de interrupción, seguido de un periodo de administración de 1, 2, 3, 4, 5 o más meses, etc. En todos los casos, el periodo de administración empieza durante la fase lútea del ciclo menstrual femenino.

Por "administración intermitente" se indica un periodo de administración de una dosis terapéuticamente eficaz de antagonista de progesterona, seguido de un periodo de tiempo de interrupción, que entonces va seguido de otro periodo de administración, etc.

Por "periodo de interrupción" se indica una interrupción de la administración diaria, semanal, mensual o entre ellos de antagonista de progesterona. El periodo de tiempo de interrupción puede ser más largo o más corto que el periodo de administración, pero siempre es más largo que el intervalo de dosificación durante el periodo de administración. Por ejemplo, si el periodo de administración comprende dosificación diaria, semanal o mensual, el periodo de interrupción es al menos 2 días, al menos 8 días o al menos 32 días, respectivamente. Así, el periodo de interrupción puede ser al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 o más días.

En una realización, la composición se administra intermitentemente de forma que el sujeto tenga la menstruación durante al menos un periodo de interrupción. Se espera que este enfoque evite los efectos adversos asociados a un endometrio estancado. Al menos uno, y preferentemente cada periodo de interrupción, es de longitud suficiente para que el sujeto tenga la menstruación. Más preferentemente, el sujeto tiene la menstruación durante cada periodo de interrupción. En una realización particularmente preferida, la composición se administra diariamente durante un periodo de administración de cuatro meses, seguido de un periodo de interrupción durante el cual el sujeto tiene la menstruación, seguido de otro periodo de administración de cuatro meses, etc. En todos los casos, el periodo de administración empieza durante la fase lútea del ciclo menstrual femenino.

Opcionalmente, puede administrarse un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) durante el periodo de interrupción para apresurar la eliminación y renovación del endometrio. Ejemplos no limitantes de agonistas de GnRH incluyen nafarelina, busarelina, leuprorelina, triptorelina, goserelina, [DLys⁶]GnRH, [DALa⁶]GnRH y similares. Ejemplos no limitantes de antagonistas de GnRH incluyen histrelina, abarelix y aquellos encontrados en las patentes de EE.UU. Nº 4.409.208, 4.547.370, 4.565.804, 4.569.927 y 4.619.914, incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad.

Opcionalmente, una progestina puede administrarse durante el periodo de interrupción con el fin de obtener una menstruación normal en el paciente. La administración de una progestina produce preferentemente un perfil de progesterona que imita el aumento y caída natural de niveles de progesterona durante la menstruación. Tales pautas de tratamiento son muy conocidas en la técnica. La administración de una progestina durante el periodo de interrupción puede también proporcionar oposición a los efectos del estrógeno, además de aquellos recibidos por la administración del antagonista de progesterona y, por tanto, puede ayudar a tratar afecciones dependientes de estrógenos tales como el engrosamiento del endometrio. Ejemplos no limitantes de progestinas incluyen medrogestona, medroxiprogesterona, megestrol, noretindrona, progesterona, hidroxiprogesterona, acetoxipregnenolona, alilestrenol, ciproterona, desogestrel, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, gestadeno, linestrenol y similares.

En una realización, una paciente hembra con endometriosis se administra con una composición que comprende una cantidad eficaz de CDB-4124 en una cantidad eficaz para suprimir la proliferación endometrial durante un periodo que empieza durante la fase lútea del ciclo menstrual femenino.

En una realización relacionada, una composición que comprende CDB-4124 se administra a una mujer en una cantidad eficaz para reducir el dolor asociado a lesiones endometriales, metrorragia funcional y fibroides. El dolor es el síntoma más predominante y síntoma debilitante de la endometriosis y es la indicación primaria para tanto tratamiento médico como quirúrgico de la enfermedad. El dolor puede manifestarse como dolor pélvico dismenoréico, dolor de espalda, dolor abdominal, dolor de los senos, dispareunia y similares. La administración del antagonista de progesterona puede también reducir el tamaño de lesiones endometriales o fibroides uterinos. Las actuales pautas para el tratamiento de endometriosis incluyen agonistas de GnRH que inducen un estado de pseudomenopausia que inhibe la secreción de estrógenos por el ovario y, por tanto, no son útiles para administración a largo plazo debido a pérdida en la densidad ósea, pérdida de calcio corporal total y otros efectos secundarios como osteoporosis. Las composiciones de la invención pueden administrarse a largo plazo sin disminución sustancial en los niveles de estrógeno.

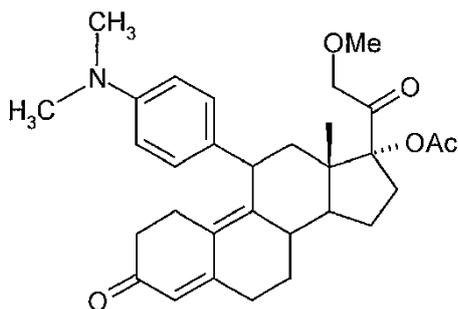
El uso de los antagonistas de progesterona en el tratamiento de dolor surge en parte del hallazgo inesperado de que CDB-4124 tiene afinidad por y puede inhibir el receptor de opioides μ (MOP). Los receptores de opioides residen en la superficie de las células nerviosas o neuronas y se unen a ligandos de opioide endógenos que conducen al alivio de dolor. El receptor de opioides μ también parece que participa en varios aspectos de la neuroendocrinología reproductora femenina tal como el control de la liberación de gonadotropina. Se espera que la capacidad de CDB-4124 para unirse a e inhibir el receptor de opioides μ se extienda a otras antiprogestinas de su clase (es decir, aquellas con la fórmula general de más adelante).

En otra realización, la presente divulgación proporciona métodos de tratamiento de una afección dependiente de estrógenos asociada a las actuales terapias hormonales que emplean compuestos estrogénicos tales como estrógenos o SERM coadministrando una cantidad de CDB-4124 eficaz para suprimir la proliferación endometrial, en los que el antagonista de progesterona se administra durante un periodo que empieza durante la fase lútea del ciclo menstrual femenino. Las afecciones dependientes de estrógeno asociadas a las actuales terapias hormonales con estrógeno/SERM incluyen, sin limitación, hiperplasia endometrial y cáncer endometrial. A este respecto, el antagonista de progesterona puede administrarse antes de, durante o posterior a los estrógenos o SERM como parte de una pauta de terapia hormonal combinada.

En una realización preferida de la divulgación, la administración del antagonista de progesterona a una mujer no reduce sustancialmente los niveles de estrógeno en la mujer. Así, la presente divulgación proporciona una ventaja con respecto a las actuales terapias para el tratamiento de endometriosis que frecuentemente emplean agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) tales como Lupron® (acetato de leuprolida).

En otra realización más preferida de cada método de la invención, el antagonista de progesterona presenta afinidad reducida por el receptor de glucocorticoides. Más preferentemente, la afinidad de unión del antagonista de progesterona por el receptor de progesterona es al menos 1,5 veces superior a la afinidad de unión del antagonista de progesterona por el receptor de glucocorticoides.

Como antagonista de progesterona se usa 4. CDB-4124 (21-metoxi-17 α -acetoxi-11 β -(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



El antagonista de progesterona es la antiprogestina/SPRM CDB-4124 (21-metoxi-17 α -acetoxi-11 β -(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona). El Ejemplo 10 demuestra que cuando se administra a mujeres adultas durante un periodo empezando en el día 5 del ciclo menstrual femenino, CDB-4124 a menores dosificaciones (25 mg/día y 12,5 mg/día) produce un engrosamiento del endometrio que no se observa a altas dosificaciones (50 mg/día).

CDB-4124 puede administrarse a pacientes que reciben cualquier terapia hormonal asociada a un elevado riesgo o incidencia de hiperplasia endometrial o cáncer endometrial. Estos tratamientos pueden incluir, pero no se limitan a, la administración de estrógenos o la administración de SERM. Las composiciones de antagonista de progesterona de la presente invención también pueden administrarse a pacientes que reciben tratamientos antiestrogénicos debido a que los pacientes pueden beneficiarse de efectos antiproliferativos que los compuestos antagonistas de progesterona ejercen en tejido endometrial del útero.

Los SERM se administran actualmente para tratar diversos trastornos que incluyen cáncer de mama, osteoporosis, cáncer de colon, enfermedades neurodegenerativas tales como Parkinson y Alzheimer, enfermedad cardiovascular, atrofia vaginal y obesidad. Sin embargo, la terapia con SERM está asociada a hiperplasia endometrial y cáncer endometrial. Por ejemplo, el tratamiento con tamoxifeno de cáncer de mama produce aproximadamente una incidencia del 20 % de hiperplasia con atipia en mujeres con úteros intactos. Los pacientes con especímenes endometriales que presentan atipia tienen una probabilidad del 25 % de progresar a carcinoma. Los compuestos de la presente invención se administran a dosis suficientes para oponerse a la hiperplasia que acompaña al tratamiento con SERM. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con SERM para el tratamiento de cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados.

La CDB-4124 puede actuar de antagonistas de progesterona en el útero. La CDB-4124 puede ser adecuada para el uso prolongado requerido en pacientes menopáusicos que reciben terapia de reemplazo hormonal, en cuanto a otras indicaciones. Si se considera tal uso, los compuestos tienen preferentemente solo baja actividad de unión al receptor de glucocorticoides y, por tanto, los compuestos no interfieren sustancialmente con las funciones del receptor de glucocorticoides. Así, la aplicación de los compuestos puede tener efectos secundarios reducidos, tales como cambios de humor, fatiga y pérdida de peso, normalmente encontrados cuando se usan antiprogestinas con una alta afinidad por el receptor de glucocorticoides.

La CDB-4124 que se usa según la presente invención puede sintetizarse usando técnicas de química sintética conocidas en la técnica tales como las desveladas en la patente de EE.UU. N° 6.861.415. Debe entenderse que ciertos grupos funcionales pueden interferir con otros reactantes o reactivos bajo las condiciones de reacción y, por tanto, pueden necesitar protección temporal. El uso de grupos protectores se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2ª edición, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1991).

En una realización, las composiciones de la invención comprenden CDB-4124 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Dependiendo de las condiciones de proceso, el compuesto de sal obtenido puede estar tanto en forma neutra como de sal. Las formas de sal incluyen hidratos y otros solvatos y también polimorfos cristalinos. Tanto la base libre como las sales de estos productos finales pueden usarse según la invención.

Las sales de adición de ácido pueden transformarse de un modo en sí conocido en la base libre usando agentes básicos tales como álcali o por intercambio iónico. La base libre obtenida también puede formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

En la preparación de sales de adición de ácido se usan preferentemente aquellos ácidos que forman sales adecuadamente farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales ácidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido alifático, ácidos carboxílicos o sulfónicos alicíclicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucurónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido embónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido halogenobenzenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido galactárico, ácido galacturónico o ácido

naftalenosulfónico. Todos los polimorfos en forma cristalina pueden usarse según la invención.

También pueden usarse sales de adición de base según la invención y pueden prepararse poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de la manera convencional. La forma de ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de la manera convencional. Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, calcio, magnesio y similares. Ejemplos de aminas adecuadas son aminoácidos tales como lisina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y similares.

Para los fines anteriormente mencionados, la CDB-4124 puede administrarse a un paciente mediante cualquier vía convencional en la que el antagonista de progesterona sea activo. Por ejemplo, el antagonista de progesterona puede administrarse por vía oral, parenteralmente, sublingualmente, transdérmicamente, rectalmente, transmucosamente, tópicamente, mediante inhalación, mediante administración por vía oral, o combinaciones de las mismas. La administración parenteral incluye, pero no se limita a, intravenosa, intrarterial, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratecal, intrarticular, intracisternal e intraventricular. La forma de administración puede ser un comprimido, cápsula, píldora, nebulización nasal, aerosol, pella, implante (u otro depósito) y similares.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición requerida para su uso en terapia puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la gravedad de la afección que está tratándose, la longitud de tiempo que actividad se desea, entre otros factores, y se determina por último lugar por el médico adjunto. En la mayoría de los casos, una dosificación eficaz de un compuesto particular es una que es suficiente para suprimir la proliferación endometrial. Sin embargo, en general, las dosis empleadas para tratamiento humano normalmente están en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg por día, por ejemplo, aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 mg/kg por día o aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 100 µg/kg por día. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 1 a 100 mg, preferentemente de aproximadamente 2 a 80 mg. La pauta de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. La dosis deseada puede administrarse convenientemente en una dosis única, o como múltiples dosis administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

Ilustrativamente, una composición de la invención puede administrarse a un sujeto para proporcionar al sujeto el antagonista de progesterona en una cantidad de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, aproximadamente 1 µg/kg, aproximadamente 25 µg/kg, aproximadamente 50 µg/kg, aproximadamente 75 µg/kg, aproximadamente 100 µg/kg, aproximadamente 125 µg/kg, aproximadamente 150 µg/kg, aproximadamente 175 µg/kg, aproximadamente 200 µg/kg, aproximadamente 225 µg/kg, aproximadamente 250 µg/kg, aproximadamente 275 µg/kg, aproximadamente 300 µg/kg, aproximadamente 325 µg/kg, aproximadamente 350 µg/kg, aproximadamente 375 µg/kg, aproximadamente 400 µg/kg, aproximadamente 425 µg/kg, aproximadamente 450 µg/kg, aproximadamente 475 µg/kg, aproximadamente 500 µg/kg, aproximadamente 525 µg/kg, aproximadamente 550 µg/kg, aproximadamente 575 µg/kg, aproximadamente 600 µg/kg, aproximadamente 625 µg/kg, aproximadamente 650 µg/kg, aproximadamente 675 µg/kg, aproximadamente 700 µg/kg, aproximadamente 725 µg/kg, aproximadamente 750 µg/kg, aproximadamente 775 µg/kg, aproximadamente 800 µg/kg, aproximadamente 825 µg/kg, aproximadamente 850 µg/kg, aproximadamente 875 µg/kg, aproximadamente 900 µg/kg, aproximadamente 925 µg/kg, aproximadamente 950 µg/kg, aproximadamente 975 µg/kg o aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal.

Las composiciones de la presente invención pueden contener de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 90 % de CDB-4124 en combinación con el vehículo, más normalmente entre aproximadamente el 5 % y el 60 % en peso.

Los vehículos sólidos pueden incluir almidón, lactosa, fosfato de dicalcio, celulosa microcristalina, sacarosa y caolín, mientras que los vehículos líquidos pueden incluir agua estéril, polietilenglicoles, tensioactivos no iónicos y aceites comestibles tales como aceites de maíz, cacahuete y de sésamo, ya que son apropiados para la naturaleza del principio activo y la forma particular de administración deseada. También pueden incluirse aromatizantes, colorantes, conservantes y antioxidantes, por ejemplo, vitamina E y ácido ascórbico, en las preparaciones. Bajo condiciones habituales de almacenamiento y uso, las preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse en comprimidos en una prensa para comprimidos usando técnicas muy conocidas para un experto en el campo relevante. Opcionalmente, los principios activos según la invención también pueden comprimirse por separado en comprimidos de dos capas. Según la presente invención, los comprimidos pueden incluir antiestrógenos, estrógenos o SERM como uno de los principios activos. Las composiciones de la presente invención también pueden formularse como una disolución aceitosa.

Los pacientes que reciben tratamientos con las composiciones de la presente invención deben monitorizarse rutinariamente para sus niveles de estrógenos y glucocorticoides en suero.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ayudar en el entendimiento de las enseñanzas de la presente invención.

Ejemplo 1. Las formulaciones de la presente invención pueden prepararse como comprimidos.

Para obtener comprimidos para poner en práctica la presente invención, los siguientes componentes pueden comprimirse juntos en una prensa para comprimidos:

50,0 mg	de CDB-4124
140,5 mg	de lactosa
69,5 mg	de almidón de maíz
2,5 mg	de poli-N-vinilpirrolidona
2,0 mg	de Aerosil
0,5 mg	de estearato de magnesio

- 5 Para obtener comprimidos de dos capas para poner en práctica la presente invención, los siguientes componentes pueden comprimirse juntos en una prensa para comprimidos:

20,0 mg	de tamoxifeno
50,0 mg	de CDB-4124
105,0 mg	de lactosa
40,0 mg	de almidón de maíz
2,5 mg	de poli-N-vinilpirrolidona 25
2,0 mg	de Aerosil
0,5 mg	de estearato de magnesio

Para obtener comprimidos que contienen antiestrógenos para poner en práctica la presente invención, por ejemplo, los siguientes componentes pueden comprimirse juntos en una prensa para comprimidos:

10,0 mg	de raloxifeno
50,0 mg	de CDB-4124
125,0 mg	de lactosa
50,0 mg	de almidón de maíz
2,5 mg	de poli-N-vinilpirrolidona 25
2,0 mg	de Aerosil
0,5 mg	de estearato de magnesio

- 10 Para obtener preparaciones aceitosas para poner en práctica la presente invención, por ejemplo, los siguientes componentes pueden mezclarse juntos y cargarse en ampollas:

100,0 mg	de CDB-4124
343,4 mg	de aceite de ricino
608,6 mg	de benzoato de bencilo

Ejemplo 2. Los compuestos de la presente invención pueden tener solo débil actividad de unión a receptores antiglucocorticoides.

- 15 Se probaron ciertas antiprogestinas en ensayos de unión a receptor para su capacidad para unirse al receptor de progesterona (rbPR) y al receptor de glucocorticoides (rbGR) de conejo. Brevemente, se preparó el citosol que contenía PR o GR en tampón TEGMD (Tris 10 mM, pH 7,2, EDTA 1,5 mM, molibdato de sodio 0,2 mM, 10 % de glicerol, DTT 1 mM) de útero o timo, respectivamente, de conejos inmaduros sensibilizados con estradiol. Para la unión a PR, el citosol

se incubó con 1,2-³H]progesterona 6 nM (50,0 Ci/mmol) y se añadieron competidores a concentraciones de 2 a 100 nM. Para unirse a GR, el citosol se incubó con 6,7-³H]-dexametasona 6 nM (40 Ci/mmol) y se añadieron compuestos de prueba a concentraciones de 20 a 100 nM. Después de la incubación durante la noche a 4 °C, los [³H]-esteroides unidos y sin unir se separaron mediante la adición de carbón vegetal recubierto con dextrano y centrifugación a 2100 x g durante 15 min a 4 °C. Los sobrenadantes que contenían los complejos de receptor [3H]-esteroideo se decantaron en viales que contenían 4 ml de Optifluor (Packard Instrument Co.), se removieron con vórtex, se equilibraron en un contador de centelleo líquido durante 30 minutos y a continuación se contaron durante 2 minutos. La CE₅₀ (concentración eficaz) para cada curva patrón y cada una de las curvas de compuesto se determinó entrando los datos de recuentos en un programa informático sigmoide de cuatro parámetros (RiaSmart® Immunoassay Data Reduction Program, Packard Instrument Co., Meriden, Conn.). La afinidad de unión relativa (RBA) para cada compuesto se calculó usando la siguiente ecuación: CE₅₀ de patrón/CE₅₀ de compuesto de prueba x 100. Los patrones para los ensayos de PR y GR fueron progesterona y dexametasona sin marcar, respectivamente. Los resultados de estos experimentos se resumen en la Tabla 1 como una relación de las afinidades de unión relativas de cada compuesto por los receptores de rbPR y rbGR (rbPR/rbGR). Este diferencial refleja la actividad relativa de un compuesto en una célula o tejido que posee los dos receptores y los cofactores transcripcionales requeridos.

También se dan en la Tabla 1 las actividades biológicas relativas de los mismos compuestos en el útero de conejo por los ensayos anti-McGinty y anti-Clauberg. El compuesto CDB-2914 (enumerado al final de la tabla) se usó como compuesto de control o de referencia (actividad biológica de conejo = 1,00) para estos experimentos debido a que los resultados de experimentos usando CDB-2914 se han publicado antes (Hild-Petito *et al.*, 1996; Passaro *et al.*, 1997; Reel *et al.*, 1998; Larner *et al.*, 2000). Para la prueba anti-McGinty, conejos hembra inmaduros recibieron una inyección subcutánea de 5 µg de estradiol en 10 % de etanol/aceite de sésamo diariamente durante 6 días consecutivos. En el día 7, los animales se sometieron a cirugía abdominal estéril para ligar un segmento de 3-4 cm de ambas astas uterinas. El compuesto de prueba en disolvente apropiado se inyectó intraluminalmente en el segmento ligado de un asta uterina y vehículo solo en el otro. Se administró una dosis estimulante de progesterona (267 µg/día) subcutáneamente a cada conejo diariamente durante los tres días siguientes para inducir proliferación endometrial. Todos los animales se sacrificaron en el día 10 para la eliminación del útero en el que un segmento central a las ligaduras se eliminó y se fijó en 10 % de formalina tamponada neutra y se envió para procesamiento histológico. Se evaluaron secciones de cinco micrómetros teñidas con hematoxilina y eosina microscópicamente para el grado de proliferación glandular endometrial. Se calculó el porcentaje de inhibición de proliferación endometrial para cada conejo y se registró la media del grupo de cinco animales. Para la prueba anti-Clauberg, conejos hembra inmaduros recibieron una inyección subcutánea de 5 µg de estradiol en 10 % de etanol/aceite de sésamo diariamente durante 6 días consecutivos. En el día 7, los animales recibieron progesterona mediante inyección subcutánea (160 µg/día) y el compuesto experimental en vehículo apropiado por vía oral o subcutáneamente durante cinco días consecutivos. Un grupo de conejos recibió progesterona sola. Veinticuatro horas después de la última dosis, todos los animales se sacrificaron para la eliminación del útero que se limpió de toda la grasa y tejido conjuntivo, se pesó al 0,2 mg más próximo y se dispuso en 10 % de formalina tamponada neutra para el posterior procesamiento histológico. Se evaluaron secciones de cinco micrómetros teñidas con hematoxilina y eosina microscópicamente para el grado de proliferación glandular endometrial. El porcentaje de inhibición de la proliferación endometrial a cada nivel de dosis del compuesto de prueba se derivó comparando con animales estimulados con progesterona sola. Los datos presentados en la Tabla 1 (act. biol. de conejo) reflejan el promedio de los resultados obtenidos para cada compuesto por los ensayos anti-McGinty y anti-Clauberg con respecto a CDB-2914.

Las antiprogestinas probadas se clasificaron basándose en la selectividad de cada compuesto por el PR de conejo con respecto al GR de conejo, como se enumera en la Tabla 1. Las antiprogestinas también se clasificaron basándose en la actividad biológica en el útero de conejo. Los datos presentados en la Tabla 1 muestran que la afinidad de los principales compuestos para el receptor de progesterona fue al menos 1,5 veces superior a su afinidad por el receptor de glucocorticoides.

Los resultados de estos estudios también muestran que los dos compuestos principales CDB-4124 y CDB-4059 tienen una fuerte actividad antiprogestina en el útero de conejo en comparación con RU 486 y CDB-2914. Ambos compuestos carecen de actividades estrogénicas, androgénicas, antiestrogénicas y antiandrogénicas. Ambos compuestos poseen actividad de receptor anti-glucocorticoide mínima, una característica que los distingue de RU 486 y CDB-2914, que son moderadamente activos en la unión al receptor de glucocorticoides. En estos ensayos, CDB-4124 rindieron ligeramente mejor que CDB-4059

TABLA 1. - ACTIVIDADES DE UNIÓN Y BIOLÓGICAS DE RECEPTORES DE SPRM

<u>SPRM</u>	<u>rbPR/rbGR</u>	<u>Act. biol. de conejo</u>	<u>SPRM</u>	<u>rbPR/rbGR</u>	<u>Act. biol. de conejo</u>
<u>4239</u>	<u>14,80</u>	<u>0,60</u>	<u>4416</u>	<u>1,33</u>	<u>0,77</u>
<u>4241</u>	<u>9,10</u>	<u>0,34</u>	<u>4417</u>	<u>1,31</u>	<u>0,70</u>
<u>4361</u>	<u>7,20</u>	<u>3,03</u>	<u>4111</u>	<u>1,30</u>	<u>0,36</u>
<u>4306</u>	<u>5,90</u>	<u>0,95</u>	<u>4125</u>	<u>1,19</u>	<u>1,55</u>
<u>4363</u>	<u>5,75</u>	<u>2,53</u>	<u>4223</u>	<u>1,17</u>	<u>no dada</u>
<u>3875</u>	<u>5,11</u>	<u>1,40</u>	<u>4398</u>	<u>1,16</u>	<u>0,99</u>
<u>4362</u>	<u>4,74</u>	<u>1,25</u>	<u>4058</u>	<u>1,08</u>	<u>0,90</u>
<u>4352</u>	<u>4,21</u>	<u>0,57</u>	<u>4418</u>	<u>1,03</u>	<u>0,25</u>
<u>4176</u>	<u>3,83</u>	<u>0,20</u>	<u>4177</u>	<u>1,03</u>	<u>0,00</u>
<u>4243</u>	<u>2,90</u>	<u>0,00</u>	<u>4030</u>	<u>0,96</u>	<u>0,30</u>
<u>4119</u>	<u>2,60</u>	<u>0,10</u>	<u>4374</u>	<u>0,95</u>	<u>2,25</u>
<u>4324</u>	<u>2,16</u>	<u>1,10</u>	<u>4399</u>	<u>0,93</u>	<u>0,35</u>
<u>4247</u>	<u>2,06</u>	<u>1,70</u>	<u>4152</u>	<u>0,82</u>	<u>1,40</u>
<u>4205</u>	<u>1,99</u>	<u>1,00</u>	<u>4110</u>	<u>0,70</u>	<u>0,10</u>
<u>4059</u>	<u>1,89</u>	<u>2,90</u>	<u>4031</u>	<u>0,69</u>	<u>0,70</u>
<u>4400</u>	<u>1,76</u>	<u>2,29</u>	<u>4101</u>	<u>0,61</u>	<u>0,65</u>
<u>3247</u>	<u>1,74</u>	<u>0,10</u>	<u>4248</u>	<u>0,42</u>	<u>0,00</u>
<u>4167</u>	<u>1,69</u>	<u>1,50</u>	<u>4227</u>	<u>0,38</u>	<u>0,00</u>
<u>4124</u>	<u>1,58</u>	<u>3,60</u>	<u>4393</u>	<u>0,35</u>	<u>0,00</u>
<u>4226</u>	<u>1,51</u>	<u>0,54</u>	<u>4396</u>	<u>0,18</u>	<u>no dada</u>
<u>4206</u>	<u>1,44</u>	<u>0,68</u>	<u>2914</u>	<u>1,07</u>	<u>1,00</u>

Ejemplo 3. Medición de cortisol.

5 Varios sistemas experimentales diferentes soportan una conclusión de que RU 486 aumenta el cortisol debido a que RU 486 tiene fuertes propiedades anti-glucocorticoide en seres humanos y primates.

Sin embargo, como se muestra en la Figura 1, ratas tratadas con RU 486 a 10 mg/kg no mostraron diferencia significativa en los niveles de cortisol. A diferencia, ratas tratadas con tanto CDB-4124 como CDB-4059 a los mismos niveles de dosis tuvieron niveles significativamente mayores de cortisol en suero que las ratas de un grupo de control.

10 Estos mayores niveles estuvieron en el intervalo de 3-4 ug/dl (30-40 ng/ml). Los efectos fueron dependientes de la dosis porque dosis crecientes de CDB-4124 condujeron al aumento de cortisol (Figura 2).

Esta diferencia en los efectos de RU 486 frente a CDB-4124 o CDB-4059 sobre los niveles de cortisol puede explicarse suponiendo que después de 21 días de dosificación crónica, un hígado de rata fue capaz de metabolizar RU 486 mejor que cualquiera de los dos compuestos CDB.

Ejemplo 4. Medición de corticosterona.

15 La corticosterona es el glucocorticoide más abundante en ratas. Los efectos de SPRM sobre el cortisol mostrados en las Figuras 1 y 2 pueden ser secundarios a fuertes efectos sobre la corticosterona. Para explorar mejor este fenómeno, los niveles de corticosterona se midieron en grupos, que mostraron los cambios más fuertes en los niveles de cortisol, tales

como los grupos tratados con CDB-4124 a 20 mg/kg o 10 mg/kg. Para comparación, los siguientes grupos también se ensayaron: un grupo que recibió 20 mg/kg de CDB-4124 más 10 mg/kg de progesterona, un grupo que recibió 10 mg/kg de CDB-4124 más 10 mg/kg de progesterona, un grupo que recibió 10 mg/kg de RU 486, un grupo que recibió 10 mg/kg de progesterona sola, un grupo de control. Los niveles de corticosterona fueron 10-40 veces superiores a los niveles de cortisol. Sin embargo, casi no se observó diferencia entre grupos con respecto a niveles de corticosterona medios. No hubo diferencias entre los grupos antes del tratamiento ($p = 0,43$, prueba de Kruskal-Wallis), después de 21 días de tratamiento ($p = 0,57$, prueba de Kruskal-Wallis), o después de 28 días de tratamiento y en el sacrificio ($p = 0,061$, prueba de Kruskal-Wallis).

Para medir los efectos de progesterona exógena sobre la corticosterona en suero, los niveles de corticosterona se compararon en 3 grupos por parejas que se diferenciaron en si recibieron o no progesterona exógena (por ejemplo, comparaciones de control frente a progesterona o CDB-4124 a 20 mg/kg frente a CDB-4124 a 20 mg/kg más progesterona, o CDB-4124 a 10 mg/kg frente a CDB-4124 a 10 mg/kg más progesterona). Se detectó una diferencia estadísticamente significativa: los niveles de corticosterona se redujeron en animales tratados con progesterona después de 21 días de tratamiento ($p = 0,029$, prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon, bilateral). Este efecto no se verificó en sueros tomados en el sacrificio. No se encontraron diferencias en corticosterona en suero entre los grupos de progesterona y de CDB-4124, los grupos de progesterona y de RU-486, o el grupo de RU-486 y los grupos de CDB-4124.

También se examinó la relación entre cortisol en suero y corticosterona en suero en cada grupo. Hubo una fuerte correlación lineal positiva entre los dos para CDB-4124 a 20 mg/kg ($r^2 = 0,78$), para CDB-4124 a 10 mg/kg ($r^2 = 0,82$) y para RU 486 ($r^2 = 0,85$). La adición de progesterona a los dos primeros grupos de CDB-4124 hizo la relación mucho menos fuerte ($r^2 = 0,34$ para el grupo 10 y $r^2 = 0,37$ para el grupo 11, respectivamente). La propia progesterona no mostró tal relación positiva ($r^2 = -1,0$). El grupo de control no demostró relación entre los dos glucocorticoides ($r^2 = 0,064$). Así, elevados niveles de cortisol en grupos que recibieron CDB-4124 se correlacionan con niveles de corticosterona, debido quizás a que la conversión de corticosterona es algo potenciada. Esto está de acuerdo con un efecto de CDB-4124 observado anteriormente: un efecto sobre enzimas metabólicas responsables de niveles de progesterona y cortisol.

Aunque no se encontró un fuerte efecto de CDB-4124 sobre el glucocorticoide primario de la rata, sin embargo, por motivos de seguridad, los pacientes administrados con CDB-4124 o CDB-4059 en ensayos clínicos de fase I debieron monitorizarse para posibles efectos anti-glucocorticoide que incluyeron un posible aumento en el cortisol en suero, corticosterona, o ACTH.

Ejemplo 5. Prueba de los efectos antiproliferativos de SPRM en células uterinas.

Puede usarse cualquier línea celular uterina. La proliferación se mide en placas de microtitulación de 96 pocillos. Se añaden 5×10^3 células a cada pocillo. Se añaden medio de cultivo y disoluciones de fármaco a los pocillos con una Cetus PRO/PETTE de Perkin Elmer. El medio de cultivo es IMEM complementado con 5 % de suero bovino fetal. Se prueban ocho concentraciones de fármaco, por duplicado, de 0,078 uM a 10 uM. Las muestras incluyen tamoxifeno solo y cada uno de los compuestos desvelados en la presente memoria descriptiva en combinación con tamoxifeno.

Después de una incubación de cuatro días, el medio se sustituye por medio fresco que contiene fármaco, y después de un total de siete días, las monocapas de células se fijan con ácido tricloroacético y se tiñen con colorante de sulforodamina. Las absorbancias (492 nm) de las disoluciones de colorante extraídas se miden con un lector de placas Titertek Multiscan. Se construyen curvas de respuesta a dosis (porcentaje de absorbancias de control frente a concentraciones de fármaco) con el fin de estimar los valores de CI_{50} definidos como las concentraciones de fármaco (micromolar) que inhibieron el 50 % de proliferación. Los valores de CI_{50} son correlativos con una potencia de un fármaco de prueba en inhibir la proliferación celular y, por tanto, proporcionan información requerida para identificar compuestos adecuados para prevenir la hiperproliferación de las células uterinas.

Ejemplo 6. CDB-4124 reduce la progesterona en la fase lútea en monos cinomolgos

Se trataron monos cinomolgos (*Macaca fascicularis*) ($n=14$) por vía oral durante 36 semanas con CDB-4124 o RU-486 a 1,0 mg/kg/día o con placebo (control). Otro grupo ($n=14$) recibió Lupron® IM una vez por mes. Los niveles de progesterona urinaria se midieron para cada animal durante un mes durante el centro del estudio (semanas 14-17) y durante el último mes del estudio (semanas 33-36). Los resultados se presentan a continuación:

	Disminución en la progesterona de la fase lútea	Sin disminución en la progesterona de la fase lútea
Controles	1	13
Lupron®	13	1
RU 486	9	5
CDB-4124	8	6

Ejemplo 7. CDB-4124 no reduce el estrógeno en la fase folicular en monos cinomolgos

5 Se midieron niveles de estrógeno urinario para cada animal del Ejemplo 6 durante un mes durante el centro del estudio (semanas 14-17) y durante el último mes del estudio (semanas 33-36). Los resultados de la fase folicular se basan en 35 ciclos de ovulación iniciales. Los resultados se presentan a continuación:

		Media	DE	¿Más bajo?
Fase folicular		68,3	19,6	
Controles	Semana 18	81,5	27,4	No
	Semana 36	86,3	23,8	No
Lupron®	Semana 18	49,9	19,3	Sí
	Semana 36	41,7	13,4	Sí
RU 486	Semana 18	67,4	27,1	No
	Semana 36	64,8	30,0	No
CDB-4124	Semana 18	63,8	24,6	No
	Semana 36	67,3	22,9	No

Ejemplo 8. CDB-4124 y Lupron® pero no RU 486 suprimen la proliferación en epitelios endometriales de mono cinomolgo.

10 En la semana 36, tres animales de cada grupo del Ejemplo 6 se inyectaron en el plazo de 24 horas desde el sacrificio con el análogo de timidina bromodesoxiuridina (BrdU), un marcador de células proliferantes y su progenie, para evaluar la proliferación de tejido. Se tiñeron secciones uterinas de espesor completo y se examinaron microscópicamente para la evidencia de proliferación en términos del % de células positivas para la incorporación de BrdU:

	Epitelio del útero	Estroma del útero	Mama
TXT	% de Brdu	% de Brdu	% de Brdu
Control	10,0 ± 2,5	2,6 ± 0,6	2,4 ± 1,1
Lupron®	3,1 ± 0,8	2,2 ± 1,0	0,3 ± 0,1
RU 486	12,6 ± 1,8	3,1 ± 1,0	0,9 ± 0,3
CDB-4124	2,1 ± 2,2	1,1 ± 0,25	1,9 ± 0,7

Ejemplo 9. CDB-4124 y RU 486 pero no Lupron® potencian la apoptosis en epitelio endometrial de mono cinomolgo

15 Se evaluó la apoptosis en tejido de los mismos animales sobre portaobjetos por la técnica de marcado de extremos cortados por dUTP-biotina mediado por desoxinucleotidil transferasa terminal (TUNEL). El porcentaje de células apoptósicas se presenta a continuación:

	Epitelio del útero	Estroma del útero	Mama
TXT	% de apo	% de apo	% de apo
Control	0,2 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,3
Lupron	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	1,4 ± 0,7
RU 486	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	1,2 ± 0,6
CDB-4124	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,1	2,6 ± 0,9

Ejemplo 10.

- 5 Treinta y nueve mujeres adultas premenopáusicas diagnosticadas con endometriosis fueron el sujeto del estudio de seis meses Proellex™ (CDB-4124) en el tratamiento de endometriosis. El estudio incluyó tres niveles de dosis de CDB-4124, además de un brazo de control positivo. El control positivo fue Lucrin®, un agonista de GnRH, comúnmente usado para el tratamiento de endometriosis (también conocido como Lupron®). CDB-4124 se administró en un modo cegado doble como una cápsula oral diaria a dosificaciones de 12,5 mg/día (n=2), 25 mg/día (n=3) y 50 mg/día (n=3), empezando en el día 5 del ciclo menstrual de las mujeres. Otro grupo (n=4) se inyectó con una formulación de liberación lenta de Lucrin® una vez por mes como control positivo.
- 10 Todas las dosis de CDB-4124, además de la dosis de Lucrin®, redujeron en promedio el malestar relacionado con el dolor durante el transcurso de la exposición de seis meses al fármaco, reduciendo la dosis de 50 mg de CDB-4124 tanto la duración como la intensidad de dolor más eficazmente que las dosis de 12,5 mg o 25 mg y es significativamente mejor (p = 0,0012) que Lucrin® en reducir el número de días de dolor durante el transcurso del estudio. La reducción del dolor también se produjo más rápidamente que con el control activo, Lucrin®. La respuesta de dolor al tratamiento en este estudio se analizó de dos formas. Los pacientes en el estudio mantuvieron diariamente diarios de dolor para registrar la gravedad y frecuencia de dolor. Además, en cada visita a la consulta, los pacientes rellenan encuestas de síntomas de endometriosis que incluyeron un cuestionario que evaluó la intensidad de dolor en un día malo en una escala de 0-10 siendo 10 la mayor intensidad. Los diarios de dolor diarios indicaron que en promedio las mujeres con Lucrin® experimentaron 19,4 días de dolor con respecto a los tres primeros meses. Las mujeres con 50 mg de CDB-4124 presentaron menos de 1 día de dolor durante el mismo periodo. Las mujeres con 25 mg y 12,5 mg de CDB-4124 presentaron más días de dolor que los registrados por mujeres que recibieron la mayor dosis de CDB-4124 o Lucrin®. Pareció haber un efecto dependiente de la dosis sobre la reducción del dolor. Durante el periodo de tratamiento de 180 días, los diarios de dolor indicaron que las mujeres con la dosis de 50 mg de CDB-4124 tuvieron 170 o el 96 % de días libres de dolor (desviación estándar = 8,86 días). Esta disminución en la duración del dolor fue estadísticamente mejor (p=0,0012) que los 117,8 (74 %; desviación estándar 51,4 días) días libres de dolor logrados con Lucrin®. La dosis de 50 mg de CDB-4124 también fue estadísticamente superior para tanto las dosis de 25 mg como de 12,5 mg con respecto a días libres de dolor. Los pacientes con dosis 12,5 mg y 25 mg de CDB-4124 tuvieron 115,9 (66 %; desviación estándar 69,2 días) y 133,6 (75 %; desviación estándar 27,4 días) días libres de dolor, respectivamente. Estos resultados soportan claramente una respuesta a dosis para CDB-4124. Las dosis de 25 mg y 12,5 mg de CDB-4124 no fueron estadísticamente diferentes de Lucrin®. Al final del primer mes de terapia hubo una reducción estadísticamente significativa en días de dolor en el grupo de Proellex de 50 mg (p=0,031) en comparación con el nivel inicial, pero no en los otros tres grupos de tratamiento. La intensidad del dolor se evaluó por la pregunta: "En la escala de 1-10, siendo 0 sin dolor y siendo 10 dolor extremo, ¿cómo de intenso fue su dolor en un día malo?" Las puntuaciones medias para intensidad de dolor en el nivel inicial fueron 6,3 para los grupos de CDB-4124 y 6,1 para el grupo de Lucrin®. El alivio estadísticamente significativo del dolor fue evidente el primer mes en los grupos de Proellex de 25 mg y 50 mg. En el mes tres los cuatro grupos de tratamiento activo tuvieron una reducción estadísticamente significativa en el dolor en comparación con el nivel inicial, con las siguientes puntuaciones: 3,7 (p = 0,03) para 12,5 mg de CDB-4124, 3,2 (p = 0,03) para 25 mg de CDB-4124, 1,6 (p = 0,015) para 50 mg de CDB-4124 y 1,5 (p = 0,016) para Lucrin®. Estas reducciones relacionadas con la dosis continuaron hasta el mes seis cuando los valores para la intensidad del dolor fueron 2,0 (p = 0,008), 2,8 (p = 0,023), 0,6 (p = 0,004) y 0,7 (p = 0,016), respectivamente. Dos meses después de detenerse el tratamiento, el dolor volvió y fue de intensidad similar en los cuatro grupos de tratamiento.
- 45 Las mujeres que recibieron Lucrin® en el estudio, en promedio, experimentaron una reducción de estrógeno a niveles posmenopáusicos (<20 pg/ml) el mes tres y esto se mantuvo hasta el mes seis de tratamiento. Este resultado se asoció a un aumento estadísticamente significativo (p = 0,023) en biomarcadores de resorción ósea en comparación con los valores iniciales en el mes tres y, por tanto, un elevado riesgo de pérdida ósea. En el mes seis, además de en la visita de seguimiento del mes uno, este aumento en marcadores de resorción ósea estuvo todavía presente en mujeres tratadas con Lucrin®. Todas las dosis de CDB-4124 mantuvieron las concentraciones de estrógeno significativamente por encima de aquellas observadas con Lucrin® y siguieron en el intervalo normal bajo (media > 40 pg/ml). Y, lo que es más

importante, no hubo cambios significativos en los biomarcadores de resorción ósea en ninguno de los brazos de dosis de CDB-4124 en los meses tres y seis de tratamiento. Se ha mostrado que las mujeres con niveles de estrógeno posmenopáusicas están en mayor riesgo de pérdida ósea y otras afecciones médicas. Lucrin®, por tanto, no está indicado para el tratamiento que dura más de seis meses.

- 5 Los efectos secundarios de CDB-4124 fueron generalmente leves sin estar implicado sistemáticamente ningún sistema de órganos individual. Aunque esto fue un pequeño estudio y no pueden sacarse conclusiones definitivas de los datos de seguridad, no se observó ni una única señal de seguridad.

Las mujeres en el estudio se monitorizaron estrechamente para cambios en la estructura del endometrio. Los datos de estos exámenes sugieren un efecto dependiente de la dosis inversa de CDB-4124 sobre el espesor endometrial, como se mide por ecografía. Las comparaciones se hicieron a tanto las mediciones de ecografía iniciales como de la visita uno de espesor endometrial. Los datos clínicos mostraron que el engrosamiento endometrial progresivo se produce con las tres dosis de CDB-4124. El engrosamiento endometrial fue el más predominante con la dosis de 12,5 mg y menos con las dosis de 25 mg y 50 mg. Después de seis meses de tratamiento, la dosis de 12,5 mg produjo un aumento estadísticamente significativo de 10,9 mm (p 0,016) en el espesor endometrial desde el nivel inicial mientras que las dosis de 25 mg y 50 mg mostraron un cambio estadísticamente insignificante de 9,8 mm y 3,9 mm, respectivamente.

Cuatro sujetos que experimentaron hemorragia significativa en el estudio tuvieron un espesor endometrial de más de 20 mm y habían estado en el tratamiento durante 5 meses o más. En un estudio separado, mujeres con fibroides uterinos se administraron con dosis diarias de 12,5 mg, 25 mg o 50 mg de CDB-4124 durante un periodo de tres meses, empezando en el día 5 de cada ciclo menstrual de la mujer. Ninguno de los sujetos que recibió las dosis de 12,5 mg o 25 mg tuvo un episodio de hemorragia significativo y sus mediciones de espesor endometrial medio fueron inferiores a 20 mm. Estos datos sugieren que el riesgo de hemorragia está relacionado con tanto la duración de la terapia como el elevado espesor endometrial.

Ejemplo 11: Biopsias endometriales de mujeres en los grupos de tratamiento de CDB-4124

Se tomaron biopsias endometriales de 27 mujeres expuestas a 12,5 mg, 25 mg o 50 mg de CDB-4124 durante seis meses y 31 mujeres con fibroides uterinos expuestas a 12,5 o 25 mg de CDB-4124 durante tres meses. Los especímenes se evaluaron en un tratamiento en modo cegado utilizando el esquema de diagnóstico de la OMS (Silverberg et al., tumors of the uterine corpus: epithelial tumors and related lesions. Tavassoli FA, Stratton MR, reditors. WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press, 2003: 221-232). Se determinó un criterio primario de valoración consenso para cada espécimen por la mayoría (dos o más de tres patólogos estuvieron de acuerdo), o en el caso de que todos los patólogos no estuvieran de acuerdo, se asignó el "peor" diagnóstico de los tres. Se registraron hallazgos adicionales usando un instrumento de recogida de datos estructurado. Todos los datos sin procesar se proporcionaron a los patólogos de revisión, que realizaron un análisis independiente que fue la base para sus conclusiones.

Los resultados demostraron un diagnóstico primario consenso en todos los sujetos tratados con CDB-4124 de endometrio benigno, sin ninguna hiperplasia, neoplasia intraepitelial endometrial, o carcinomas. Así, CDB-4124 suprimió la proliferación endometrial a cada concentración probada. Los resultados para el diagnóstico primario no fueron diferentes entre los sujetos con endometriosis o fibroides uterinos o los sujetos expuestos durante tres o seis meses o entre las tres dosis diferentes.

Se observaron hallazgos secundarios adicionales dentro de la categoría "benignos", siendo el más predominante la presencia de dilatación quística de las glándulas similar al patrón histológico recientemente descrito para mujeres tratadas con otros moduladores de receptores de progesterona tales como asoprisnilo, mifepristona y CDB-2914. El epitelio glandular dentro de estos quistes varió en aspecto, pero contuvo combinaciones no fisiológicas de actividad secretora poco desarrollada, células moribundas (cuerpos apoptóticos) y mitosis raras. Otras glándulas quísticas estuvieron revestidas por epitelio inactivo. Las mitosis glandulares raras observadas a bajas dosis de CDB-4124 desaparecieron a 50 mg, sugiriendo un beneficio antiproliferativo con dosis creciente. Esta constelación de quistes y hallazgos epiteliales es novedosa y entra dentro del espectro de cambios endometriales asociados a moduladores de receptores de progesterona recientemente descritos para otros compuestos en esta clase. CDB-4124 no indujo, sin embargo, el engrosamiento de la pared de vasos sanguíneos y patrones de capilares en cuadrícula observados con algunos otros moduladores de receptores de progesterona.

Y, lo que es más importante, a través de todas las dosis de tratamiento, se observó una correlación positiva entre el elevado espesor endometrial como se mide por ecografía y el diagnóstico de glándulas quísticas por los patólogos de revisión. Sin embargo, en mujeres que recibieron la menor dosis de CDB-4124, las glándulas quísticas fueron más predominantes en número y tamaño que en mujeres que recibieron la mayor dosis. Hubo una clara tendencia en el grupo de 12,5 mg para aumentar el espesor y más quistes entre los momentos de tiempo de 3 y 6 meses. Esta asociación de espesor endometrial con quistes histológicos, que se volvió más fuerte al aumentar la duración de terapia, sugiere que el

engrosamiento del endometrio es debido al desarrollo de dilatación glandular. Y, lo que es más importante, la administración de CDB-4124 a cada uno grupo de tratamiento empezó en el día 5 del ciclo menstrual femenino y, por consiguiente, no se produjo menstruación en las mujeres de ninguno de los grupos de tratamiento hasta que se eliminó el fármaco.

5 Se sabe que la amplia glandularización del lecho endometrial empieza a producirse poco después del día 5. Véase la Figura 3. La vascularización y actividad glandular adicional se aceleran bajo la influencia de progesterona a partir de aproximadamente el día 14. Sin desear ceñirse a teoría alguna, se cree que, a diferencia de mujeres en el grupo de tratamiento de 50 mg, CDB-4124 no se ha acumulado en mujeres en los grupos de tratamiento de 12,5 mg y 25 mg a una concentración suficiente para bloquear completamente la progesterona durante el primer ciclo femenino, haciendo que las glándulas quísticas se hinchen en tamaño y número bajo la influencia de reservas de progesterona residual (sin bloquear).

10 La administración de CDB-4124 empezando en un momento de tiempo durante la fase lútea (es decir, día 14 o a partir de aquí) de un ciclo menstrual femenino permitirá que la mujer menstrúe durante el ciclo inicial. Se espera que cualquier glándula quística que se forme temprana sea eliminada durante esta menstruación, después de lo cual se espera que las concentraciones de CDB-4124 sean suficientemente altas para bloquear la progesterona y así inhibir los efectos vasculares y glandulares de progesterona sobre el endometrio. Por consiguiente, la presente invención proporciona una pauta de dosificación para el tratamiento de, entre otras cosas, afecciones dependientes de estrógenos que comprenden la administración de concentraciones relativamente bajas de antagonistas de progesterona tales como CDB-4124, sin engrosamiento no deseada y elevada friabilidad del endometrio. Así, la pauta de dosificación presentemente desvelada proporciona la ventaja de reducir o eliminar, por ejemplo, metrorragia intermenstrual que acompaña a endometriosis friables engrosados, sin la necesidad de inducir menstruaciones periódicas durante el tratamiento con antagonista de progesterona. Se espera que también se obtengan resultados beneficiosos (a un grado relativamente menor) si se administran mayores concentraciones de CDB-4124 durante un periodo que empieza durante la fase lútea del ciclo menstrual femenino. Así, si, por ejemplo, se administran 50 mg de CDB-4124 durante un periodo empezando en un momento de tiempo en la fase lútea de un ciclo menstrual femenino, se esperan reducciones adicionales en el espesor endometrial con respecto a aquellas observadas en el grupo de tratamiento de 50 mg del Ejemplo 10 (para el que el periodo de administración empezó en el día 5 de cada ciclo menstrual femenino).

Ejemplo 12: Administración de bajas concentraciones de un antagonista de progesterona para tratar endometriosis

30 Las mujeres que padecen endometriosis se dividen en dos grupos: un primer grupo recibe 12,5 mg de CDB-4124 durante un periodo de seis meses empezando en el día 5 de cada ciclo menstrual femenino; un segundo grupo recibe 12,5 mg de CDB-4124 durante un periodo de seis meses empezando en el día 15 de cada ciclo menstrual femenino. El espesor endometrial se monitoriza regularmente durante el periodo de seis meses. Las mujeres en el segundo grupo presentan un menor grado de engrosamiento endometrial que aquellas en el primer grupo y preferentemente una ausencia de engrosamiento endometrial mientras que se benefician de dolor inducido endometrial reducido.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. El compuesto 21-metoxi-17 α -acetoxi-11 β -(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (CDB-4124) para su uso en reducir el dolor asociado a endometriosis y fibroides uterinos, y para su uso en reducir el tamaño de lesiones endometriales o fibroides uterinos, en el que la composición se administra a una mujer durante un periodo de administración de al menos un mes, empezando dicho periodo de administración durante la fase lútea de dicho ciclo menstrual femenino.
2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que dicha composición se administra empezando del día 14 al día 25 de dicho ciclo menstrual femenino.
- 10 3. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se administra a una dosificación de 2 a 80 mg por día.
4. El compuesto para su uso según la reivindicación 3, para su uso en reducir el dolor asociado a endometriosis y fibroides uterinos, en el que dicho compuesto se administra a una dosificación de 12,5 mg por día.
- 15 5. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se administra durante un periodo de tratamiento de 1, 2, 3, 4, 5 o más meses, seguido de un periodo de interrupción, seguido de un periodo de administración de 1, 2, 3, 4, 5 o más meses.

FIGURA 1

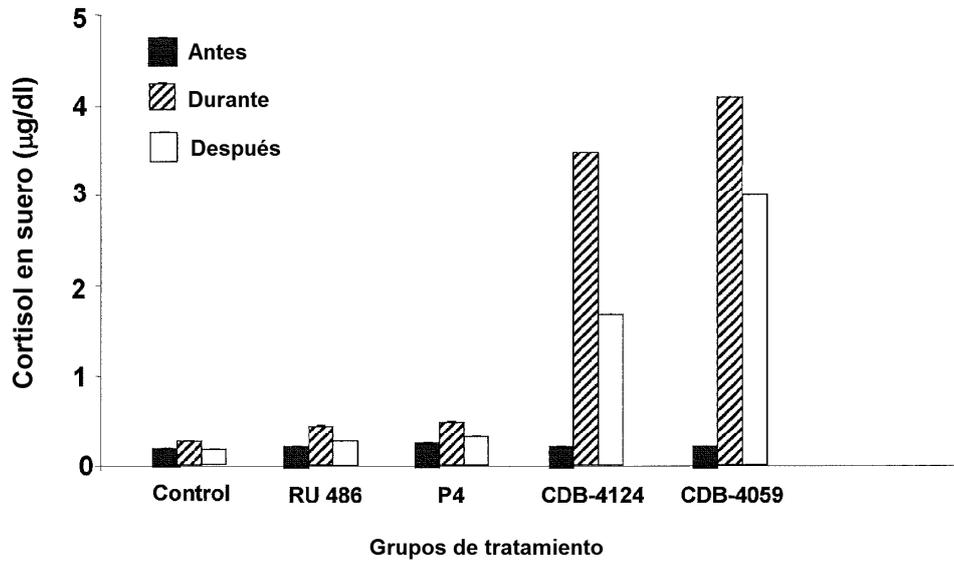


FIGURA 2

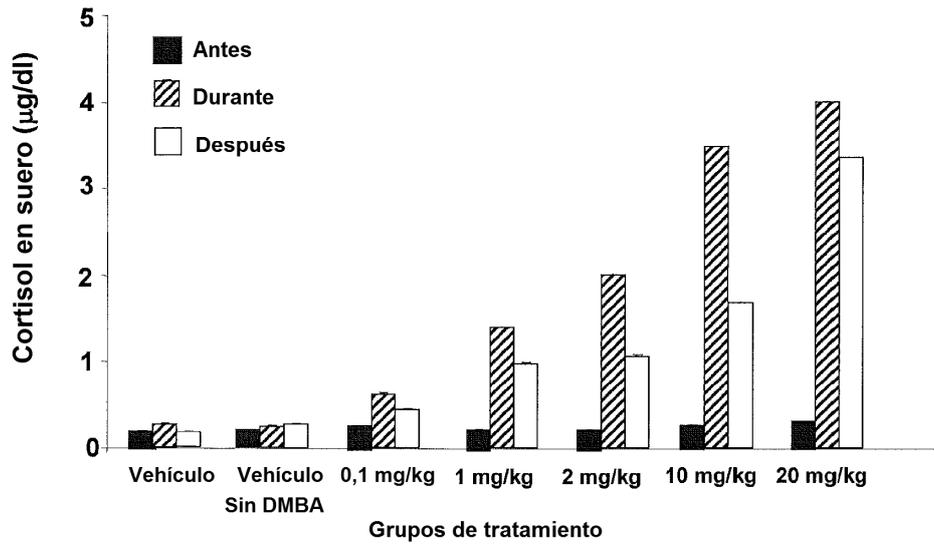


FIGURA 3

