

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 554**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/567** (2006.01)

**A61K 31/57** (2006.01)

**A61P 5/36** (2006.01)

**A61P 7/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2008 E 08737471 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2148681**

54 Título: **Moduladores selectivos de progesterona en el tratamiento de la hemorragia uterina**

30 Prioridad:

**20.04.2007 US 907875 P**

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

**29.06.2016**

73 Titular/es:

**PREGLEM S.A. (100.0%)  
chemin du Pré-Fleuri 3  
1228 Plan-les-Ouates, CH**

72 Inventor/es:

**FAUSER, BARTHOLOMEUS, C., J., M. y  
LOUMAYE, ERNEST**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 575 554 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

Moduladores selectivos de progesterona en el tratamiento de la hemorragia uterina

### Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con un modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la hemorragia uterina excesiva en una mujer que lo necesita, en la que dicha mujer padece un trastorno de la coagulación y tiene un endometrio sano, y en el que dicho modulador selectivo del receptor de progesterona se selecciona entre CDB-2914 y CDB-4124 y el metabolito activo se selecciona entre CDB-4453, CBD-3877, CDB-3963, CDB-3236 y CDB-4183.

### Antecedentes de la invención

10 Cuando es anómala, la hemorragia uterina puede conducir a anemia significativa e incluso puede ser potencialmente mortal. Las causas anatómicas tales como fibroma, pólipos, carcinoma de endometrio o hiperplasia de endometrio resultantes de la exposición prolongada indiscriminada a estrógenos merecen tratamientos específicos que son progestágenos, o cirugía tal como legrado, resección endoscópica o histerectomía.

15 Los trastornos por hemorragia uterina funcional (hemorragia uterina, metrorragia y menorragia funcionales o anómalas, hipermenorrea) son formas de hemorragia uterina patológica que no son atribuibles a cambios orgánicos en el útero (tales como, p. ej., carcinoma de endometrio, miomas pólipos, etc.), trastornos sistémicos de la coagulación, o un embarazo patológico (p. ej., embarazo ectópico, aborto inminente) [American College of Obstetricians and Gynecologists (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos), 1982]. Dichos trastornos son más frecuentes después de la pubertad o antes de la menopausia. El tratamiento es médico, usando estrógenos y progestágenos. Si no tiene éxito y la paciente no desea conservar su fertilidad, puede realizarse una histerectomía o una endometrectomía. Otro grupo de pacientes en las cuales el control de la hemorragia uterina anómala es un reto clínico es el de las pacientes con trastornos graves de la coagulación. Estos trastornos de la coagulación resultan de (1) deficiencia de proteína procoagulante debida a un defecto genético (p. ej., hemofilia o enfermedad de von Willebrand) o a una deficiencia funcional (p. ej., deterioro de la función hepática), (2) trombocitopenia causada por una menor producción de megacariocitos en la médula ósea (p. ej., leucemia), secuestro esplénico o aumento de la destrucción de plaquetas (p. ej., coagulación intravascular diseminada), (3) aplasia medular resultante de tratamientos oncológicos tales como quimioterapia e irradiación corporal total, y (4) tratamiento anticoagulante inadecuado.

30 Estas afecciones son difíciles de manejar porque la hemorragia puede ser muy grave y estas pacientes suelen tener un estado general deteriorado, por ejemplo, con inmunodeficiencia en la leucemia o la aplasia medular. Para intentar controlar la hemorragia se usan tratamientos específicos como la transfusión de plaquetas, la transfusión de sangre y la administración de factor de coagulación. Los estrógenos y progestágenos también se usan con relativo éxito y posibles efectos secundarios. También se ha publicado que la inducción de castración reversible mediante la administración sostenida de un agonista de GnRH es útil en algunos casos para prevenir la hemorragia grave antes de la quimioterapia. La intervención quirúrgica en estos pacientes con estado general alterado e inmunodeficiencia es un riesgo.

40 La capacidad de tratar médicamente a pacientes con afecciones agudas tales como la fase aguda de la leucemia, o tratar o prevenir la hemorragia uterina durante la fase aguda de la aplasia medular yatrógena, o tratar o prevenir la hemorragia uterina en pacientes en terapia anticoagulante para afecciones que prohíben el uso de estrógenos y/o progestágenos (p. ej., afecciones tromboembólicas), cumplirá con una necesidad médica muy significativa.

### Sumario de la invención

45 La presente invención tiene que ver con un modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la hemorragia uterina excesiva en una mujer que lo necesita, en el que dicha mujer padece un trastorno de la coagulación y tiene un endometrio sano, y en el que dicho modulador selectivo del receptor de progesterona se selecciona entre CDB-2914 y CDB-4124 y el metabolito activo se selecciona entre CDB-4453, CBD-3877, CDB-3963, CDB-3236 and CDB-4183.

50 La invención también contempla un *kit* para el tratamiento y/o la prevención de la hemorragia uterina excesiva en una mujer que padece un trastorno de la coagulación y dicha mujer tiene un endometrio sano que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, opcionalmente con reactivos y/o instrucciones para su uso, y en el que dicho modulador selectivo del receptor de progesterona se selecciona entre CDB-2914 y CDB-4124 y el metabolito activo se selecciona entre CDB-4453, CBD-3877, CDB-3963, CDB-3236 y CDB-4183.

### Descripción detallada de la invención

55 La presente invención se relaciona con un modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la hemorragia uterina excesiva en una mujer que lo necesita, en el que dicha mujer padece un trastorno de la coagulación y tiene un endometrio sano, y en el que dicho

modulador selectivo del receptor de progesterona se selecciona entre CDB-2914 y CDB-4124 y el metabolito activo se selecciona entre CDB-4453, CBD-3877, CDB-3963, CDB-3236 y CDB-4183.

Tal como se usa en el presente documento, "un", "uno(a)" significa "al menos uno(a)" o "uno(a) o más".

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "comprender" se usa generalmente en el sentido de incluir, es decir, permitir la presencia de uno o más aspectos o componentes.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad eficaz para mejorar, tratar o prevenir los síntomas, enfermedades o trastornos en un mamífero, o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

10 Los términos "tratar y/o prevenir" se refieren tanto al tratamiento terapéutico como profiláctico o a medidas preventivas. Estas mujeres con necesidad de tratamiento incluyen a las que ya padecen hemorragia uterina excesiva resultante de un trastorno de la coagulación, así como a aquellas en las que hay que prevenir dicho trastorno. De este modo, el sujeto que se va a tratar en el presente documento puede haber sido diagnosticado de dicho trastorno o puede estar predispuesto o ser sensible a dicho trastorno.

15 La expresión "modulador selectivo del receptor de progesterona" representa una clase de ligandos del receptor de progesterona que ejerce efectos agonistas, antagonistas, o antagonistas/antagonistas parciales (mixtos) de progesterona selectivos de tejido clínicamente relevantes, sobre diversos tejidos diana de progesterona en una situación *in vivo*, dependiendo de la acción biológica estudiada ((Smith CL and O'Malley BW, 2004, Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators in *Endocr Rev* 25:45-71.)

Tal como se usan en el presente documento, un "antagonista del receptor de progesterona" o un "antagonista de progesterona" se refieren a un compuesto o agente que inhibe la actividad del receptor de progesterona.

20 "Administrar", tal como se aplica en la presente invención, se refiere a poner en contacto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de progesterona, un modulador selectivo del receptor de progesterona o un metabolito activo del mismo, al sujeto, preferentemente una mujer.

25 Tal como se usa en el presente documento "hemorragia uterina excesiva resultante de un trastorno de la coagulación" se refiere a una categoría de trastornos por hemorragia uterina diferentes de los trastornos por hemorragia uterina funcional. El endometrio de las pacientes que padecen hemorragia uterina excesiva, resultante de un trastorno de la coagulación, está sano. Además, estas pacientes no responden de forma sistemática a la terapia convencional tal como el tratamiento con progestágeno, al contrario que las pacientes que padecen hemorragias resultantes de trastornos por hemorragia uterina funcional. Probablemente esta es la razón por la cual, las pacientes que padecen hemorragia uterina excesiva resultante se han excluido del tratamiento modulador selectivo del receptor de progesterona descrito por Chwalsz Christopher y col., en la Patente de EE.UU. 6.451.780 B1, indicando que, para los expertos, son necesarios otros planteamientos además de los disponibles actualmente.

30 Sorprendentemente, los solicitantes han demostrado que es posible tratar y/o prevenir la hemorragia uterina excesiva resultante de un trastorno de la coagulación mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de progesterona, un modulador selectivo del receptor de progesterona o un metabolito activo del mismo a una mujer que padece estos trastornos.

35 Este modulador selectivo del receptor de progesterona para su uso en el tratamiento y/o prevención de la hemorragia uterina excesiva resultante de un trastorno de la coagulación, controla la hemorragia uterina durante un periodo de hasta 6 meses, o se inicia antes de inducir trombocitopenia/aplasia para evitar la hemorragia uterina grave y se continúa a lo largo del periodo sintomático. Se ha demostrado que un antagonista de progesterona y un modulador selectivo del receptor de progesterona se toleran bien. La administración de AP/modulador selectivo del receptor de progesterona no está asociada con los efectos metabólicos adversos observados con estrógenos y progestágenos, ni con los síntomas de la castración inducidos por la terapia con agonista de GnRH.

40 Se ha demostrado que los antagonistas de progesterona y un modulador selectivo del receptor de progesterona detienen la hemorragia uterina en un plazo de unos cuantos días en afecciones orgánicas tales como fibroma uterino, muy probablemente a través de un efecto directo sobre el endometrio. Se ha hecho referencia al uso de un modulador selectivo del receptor de progesterona en la hemorragia funcional uterina, aunque no se ha publicado ningún dato hasta ahora. Todas estas afecciones son atribuibles a una alteración local de la integridad del endometrio. Bastante sorprendentemente, se ha encontrado que los moduladores selectivos del receptor de progesterona seleccionados entre CDB-2914 y CDB-4124 son capaces de reducir y detener la hemorragia uterina en

45 50 Se ha demostrado que los antagonistas de progesterona y un modulador selectivo del receptor de progesterona detienen la hemorragia uterina en un plazo de unos cuantos días en afecciones orgánicas tales como fibroma uterino, muy probablemente a través de un efecto directo sobre el endometrio. Se ha hecho referencia al uso de un modulador selectivo del receptor de progesterona en la hemorragia funcional uterina, aunque no se ha publicado ningún dato hasta ahora. Todas estas afecciones son atribuibles a una alteración local de la integridad del endometrio. Bastante sorprendentemente, se ha encontrado que los moduladores selectivos del receptor de progesterona seleccionados entre CDB-2914 y CDB-4124 son capaces de reducir y detener la hemorragia uterina en

55 El modulador selectivo del receptor de progesterona para el uso de la invención también considera la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un metabolito activo de CD-2914 o CDB-4124. Un "metabolito activo" es un producto producido a través del metabolismo del organismo de un compuesto especificado o una sal del mismo y que presenta la misma actividad biológica que el compuesto especificado. Los metabolitos activos de un modulador selectivo del receptor de progesterona pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica, y sus actividades determinarse usando análisis tales como los que se describen en el presente documento Dichos

metabolitos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del antagonista de progesterona o del modulador selectivo del receptor de progesterona seleccionados. En la tabla 1 siguiente se muestran metabolitos activos de CDB-2914 y CDB-4124:

<b>Modulador selectivo del receptor de progesterona</b>	<b>Metabolito activo</b>
CDB-4124	CDB-4453
CDB-2914	CBD-3877, CDB-3963, CDB-3236 y CDB-4183

5

De acuerdo con la presente invención, el modulador selectivo del receptor de progesterona o un metabolito activo del mismo se administrará, preferentemente a diario, por vía oral durante un período de 1 a 180 días. Durante este periodo de tratamiento, la administración puede detenerse si la afección que condujo a la hemorragia uterina se ha corregido, p. ej., corrección de la trombocitopenia o interrupción del tratamiento anticoagulante.

10 De forma alternativa, el modulador selectivo del receptor de progesterona o un metabolito activo del mismo se administrará, cada dos días, una vez a la semana o una vez al mes, preferentemente, como una administración única

Normalmente, el modulador selectivo del receptor de progesterona o un metabolito activo del mismo se administrará durante los picos de hemorragia o durante la menstruación en una cantidad suficiente para tratar y/o prevenir la hemorragia uterina excesiva que resulta de un trastorno de la coagulación.

15

Normalmente, el modulador selectivo del receptor de progesterona o un metabolito activo del mismo se administra a una dosis diaria entre 0,1 y 1000 mg. Sin embargo, la dosis apropiada dependerá del antagonista de progesterona, del modulador selectivo del receptor de progesterona, o del metabolito activo del mismo. En el caso de que el modulador selectivo del receptor de progesterona sea CDB 2914, se administrará a una dosis diaria entre 1 y 15 mg, lo más preferentemente entre 5 y 10 mg y aún más preferentemente a 10 mg (al día).

20

El modulador selectivo del receptor de progesterona o un metabolito activo del mismo para su uso en el procedimiento tal como se describe en el presente documento, están habitualmente en forma de una composición farmacéutica que puede contener uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como excipientes, vehículos y/o agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos dentro de la preparación, la cual puede usarse farmacéuticamente.

25

Los vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables son atóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato, y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio; cloruro de bencetonio; fenol, orbencilalcohol butílico; parabenos de alquilo tales como parabeno de metilo o propilo; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de alrededor de 10 restos); proteínas, tales como seroalbúmina bovina, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sal, tales como sodio; complejos metálicos (p. ej., complejos de proteína-Zn); y tensioactivos no iónicos tales como TWEEN®, PLURONICS® o polietilenglicol (PEG).

30

35

La forma de administración de la composición farmacéutica puede ser sistémica o tópica. Por ejemplo, la administración de dicha composición puede ser por diversas vías parenterales, tales como las vías vaginal, rectal, subcutánea, intravenosa, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intrauterina, intranasal, transdérmica, bucal o por medio de un dispositivo implantado, y también puede dispensarse por medios peristálticos. Preferentemente, la forma de administración de la composición farmacéutica que comprende el modulador selectivo del receptor de progesterona o un metabolito activo de mismo es mediante administración oral, seguida de la vía vaginal.

40

Una variación de la presente invención también prevé una composición farmacéutica adecuada para la liberación retardada y controlada del modulador selectivo del receptor de progesterona tal como se define en la presente invención. El modulador selectivo del receptor de progesterona, puede incorporarse, por ejemplo, en una matriz de polímero biocompatible permitiendo la liberación retardada y controlada. Todos los polímeros biocompatibles, bien conocidos por los expertos en la técnica, son posibles candidatos para su uso en la presente invención. Los anillos vaginales o los dispositivos intrauterinos también son opciones consideradas. Pueden prepararse preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el antagonista de progesterona o el modulador selectivo del receptor de progesterona, matrices que están en forma de artículos moldeados, p. ej., películas, o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles, por ejemplo,

50

poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(vinilalcohol), polilactidas (documento U.S. Pat. N°. 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y [gamma] etil-L-glutamato, acetato de etilen-vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tales como LUPRON DEPOT(TM) (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), y ácido poli-D(-)-3-hidroxibutírico.

- 5 Las formulaciones a usar para la administración *in vivo* han de ser estériles. Esto se realiza fácilmente, por ejemplo, mediante filtración a través de membranas de filtración estériles.

Se entiende que la dosificación adecuada del modulador selectivo del receptor de progesterona, o de un metabolito activo del mismo de la presente invención, dependerá de la edad, del estado de salud, y del peso de la mujer que lo necesita, del tipo de tratamiento simultáneo, si lo hay, y de la naturaleza del efecto deseado.

- 10 La forma de dosificación apropiada dependerá de la enfermedad, del modulador selectivo del receptor de progesterona, o de un metabolito activo del mismo y del modo de administración; las posibilidades incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, píldoras, pastas dentales, supositorios, inhalantes, soluciones, pomadas, depósitos parenterales, anillos vaginales y sistemas de dispensación intrauterina. En los casos en los que el modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo se incluye en una solución, la  
15 formulación puede contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, entre otros.

- Las formulaciones intranasales útiles del modulador selectivo del receptor de progesterona, o de un metabolito activo del mismo pueden contener un estabilizante y un tensioactivo. Entre los tensioactivos farmacéuticamente aceptables  
20 están los derivados de aceite de ricino polioxietileno, tales como polioxietilén-glicerol-tricinoleato, también conocido como aceite de ricino polioxil 35 (CREMOPHOR EL), o aceite de ricino polioxil 40 hidrogenado (CREMOPHOR RH40) ambos disponibles de BASF Corp.; monoésteres de ácido graso de polioxietileno(20)sorbitano, tales como monolaurato de polioxietileno(20)sorbitano (TWEEN 80), monoestearato de polioxietileno (TWEEN 60), monopalmitato de polioxietileno(20)sorbitano (TWEEN 40), o monolaurato de polioxietileno(20)sorbitano (TWEEN 20)  
25 (todos disponibles de ICI Surfactants of Wilmington, Del.); poligliceril ésteres, tales como poligliceril oleato; y aceite de palma polioxietilado (LABRAFIL, disponible de Gattefosse Corp.). Preferentemente, el tensioactivo estará entre alrededor de 0,01 y 10 % en peso de la composición farmacéutica. Entre los estabilizadores farmacéuticamente útiles están antioxidantes tales como sulfito sódico, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, dióxido de azufre, ácido ascórbico, ácido isoascórbico, tioglicerol, ácido tioglicólico, clorhidrato de cisteína, acetilcisteína, palmitato de ascorbilo, hidroquinona, galato de propilo, ácido nordihidroguayarático, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, alfa tocoferol y lecitina. Preferentemente, el estabilizador estará entre alrededor de 0,01 y 5 % en peso de la composición farmacéutica.

- Las suspensiones también pueden incluir agentes quelantes tales como ácido etilen diamino tetraacético, sus derivados y sales del mismo, dihidroxietil glicina, ácido cítrico y ácido tartárico entre otros. Además, la fluidez apropiada de una suspensión puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos, tales como los mencionados previamente.

- Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o (a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; (b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; (c) humectantes tales como glicerol; (d) agentes disgregantes tales como agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, (e) agentes retardadores de solución tales como parafina; (f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; e (i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.

- Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas rellenas de gelatina dura o blanda usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como el recubrimiento entérico y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el(los) principio(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

- Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados de manera común en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol,

alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitano y mezclas de los mismos.

La presente invención también prevé el uso del modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de dichas sales pueden incluir sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, oro y plata. También se consideran sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables tales como amoniaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina y similares. Ciertos compuestos básicos también forman sales farmacéuticamente aceptables, p. ej., sales de adición de ácido. Por ejemplo, los átomos de piridonitrógeno pueden formar sales con ácido fuerte, mientras que los compuestos que tienen sustituyentes básicos tales como grupo amino también forman sales con ácidos más débiles. Ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sal el clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, pamóico, metanosulfónico y otros ácidos carboxílicos y minerales bien conocidos para los expertos en la técnica. Las sales se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de la manera convencional. Las formas de base libre pueden regenerarse tratando la sal con una solución básica acuosa diluida tal como NaOH, carbonato potásico, amoniaco y bicarbonato sódico acuosos diluidos. Las formas de base libre difieren algo de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero las sales de ácidos y de bases son equivalentes por otra parte a sus respectivas formas de base libre para los fines de la invención.

Se prevé que todas las sales de ácidos y de bases dichas sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácidos y de bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la invención.

De forma alternativa, o adicional, será evidente que la composición farmacéutica puede administrarse sola o en combinación con otros tratamientos, terapias o agentes, bien de forma simultánea, o bien de forma secuencial, dependiendo de la afección que se va a tratar. Por ejemplo, el modulador selectivo del receptor de progesterona o un metabolito activo del mismo en el procedimiento de la invención pueden administrarse en asociación con un estrógeno, bien de forma simultánea, o bien de forma secuencial. Esta asociación puede permitir, en ciertas condiciones, aumentar el control de la hemorragia al tiempo que se reduce al mínimo la exposición al estrógeno.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar el uso de un modulador selectivo del receptor de progesterona seleccionado entre CDB-2914 y CDB-4124, o de un metabolito activo del mismo seleccionado entre CDB-4453, CBD-3877, CDB-3963, CDB-3236 y CDB-4183 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la hemorragia uterina excesiva resultante de un trastorno de la coagulación, en una mujer que padece un trastorno de la coagulación y dicha mujer tiene un endometrio sano.

La presente invención también considera un *kit* para tratar y/o prevenir la hemorragia uterina excesiva en una mujer que padece un trastorno de la coagulación y dicha mujer tiene un endometrio sano que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, opcionalmente con reactivos y/o instrucciones para su uso, y en la que dicho modulador selectivo del receptor de progesterona se selecciona entre CDB-2914 y CDB-4124 y el metabolito activo se selecciona entre CDB-4453, CBD-3877, CDB-3963, CDB-3236 y CDB-4183.

En general, el *kit* comprende un envase y una etiqueta o prospecto en el mismo o asociado con el envase. Los envases apropiados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas, etc. Los envases pueden estar formados por una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El envase lleva el modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo de la invención, que es eficaz para tratar y/o prevenir la hemorragia uterina excesiva resultante de un trastorno de la coagulación y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que contiene un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica o un dispositivo de pulverización de aerosol). La etiqueta o prospecto indica que la composición se usa para tratar la afección de la invención.

De forma alternativa, o adicional, el *kit* puede comprender, además, un segundo (o tercer) envase que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (ABPI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

Los expertos en la técnica apreciarán que la invención descrita en el presente documento es susceptible de variaciones y modificaciones diferentes de las específicamente descritas. Debe entenderse que la invención incluye todas las dichas variaciones y modificaciones sin desviarse del espíritu o características esenciales de la misma. La invención también incluye todas las etapas, aspectos, composiciones y compuestos a los que se hace referencia o se indican en esta memoria descriptiva, de forma individual o colectiva, y a cualquiera o a todas las combinaciones o a cualquiera de dos o más de dichas etapas o aspectos. La presente divulgación debe considerarse, por tanto, en todos los aspectos, como ilustrada y no restrictiva, indicando las reivindicaciones adjuntas el alcance de la invención, y se prevé que la misma abarque todos los cambios sujetos al significado y rango de equivalencia.

La descripción anterior se entenderá de forma más completa con referencia a los siguientes ejemplos. Dichos ejemplos son, sin embargo, ejemplares de los procedimientos para poner en práctica la presente invención.

**Ejemplos**

**Ejemplo 1:**

5 Una mujer pospuberal de 19 años consulta por fiebre, infecciones, hemorragia uterina, petequia y disnea. Los análisis identifican anemia (Hb 7,8 g/dl), recuento leucocitario normal (RBC: 8657 células/ $\mu$ l) y trombocitopenia (plaquetas: 13.476 células/ $\text{mm}^3$ ). Se realiza una biopsia de médula ósea que muestra una médula ósea hiper celular, con una infiltración monomórfica de hemoblastos leucémicos y una marcada reducción de los elementos normales de la médula ósea. Se confirma un diagnóstico de leucemia linfóide aguda.

10 La paciente se somete a una transfusión de sangre y plaquetas para corregir la anemia y el trastorno de la coagulación. El mismo día, comienza a tomar 10 mg/día de CDB2914. La hemorragia uterina mejoró rápidamente y 5 días después del inicio del tratamiento la hemorragia se detiene. Ese día, la Hb es de 9,9 g/dl; el RBC de 6345 células/ $\mu$ l; el recuento plaquetario es de 42.000 células/ $\text{mm}^3$ .

Continúa tomando 10 mg/día de CDB2914 por vía oral para controlar la hemorragia uterina anómala. Excepto por un escaso manchado, permanece en amenorrea (ausencia de hemorragia uterina) pese a varios episodios de trombocitopenia relacionados con sus afecciones y ciclos de quimioterapia.

15 Después de 3 meses, alcanza la remisión, la Hb es de 13,1 g/dl; el recuento leucocitario es normal, el recuento plaquetario es de 176.000 células/ $\text{mm}^3$ . La biopsia de médula ósea confirmó la normalización, el tratamiento con CDB2914 se interrumpe, y se restaura la hemorragia menstrual regular normal.

**Ejemplo 2:**

20 Una mujer de 31 años consulta por neumonía, Comunica una historia reciente de sudores nocturnos y pérdida de peso. La radiografía torácica muestra adenopatías mediastínicas significativas y se emprende una evaluación completa para linfoma. El diagnóstico es una enfermedad de Hodgkin de estadio III. Su afección indica quimioterapia (MOPP) e irradiación prolongada. El principal riesgo de la terapia propuesta es la depresión de la médula ósea. Ésta es potencialmente mortal por exponer al paciente a infección y septicemia graves, pero también está asociada con trombocitopenia grave y hemorragia difusa, incluyendo la hemorragia uterina.

25 A fin de prevenir la hemorragia uterina, antes de iniciar el tratamiento específico para su enfermedad de Hodgkin, se le administran 10 mg/día de CDB2914 por vía oral. Tras el inicio de la quimioterapia y la irradiación, se registra depresión grave de la médula ósea y se ingresa a la paciente en una unidad aséptica. A pesar de la trombocitopenia, el paciente permanece en amenorrea. La administración de CBD2914 se mantiene mientras no se normalicen los parámetros de coagulación.

30 En ambos casos, la reducción de la hemorragia permitió la reducción de la transfusión de plaquetas y del volumen total de sangre transfundida.

**Ejemplo 3:**

35 Una mujer de 42 años, fumadora moderada, con un IMC de 32 se trata con terapia anticoagulante por un episodio de embolia pulmonar resultante de una trombosis venosa profunda en una pierna. A pesar del esfuerzo para adaptar su terapia anticoagulante, sus menstruaciones son abundantes (menorragia) y duran hasta dos semanas. Su Hb está en 9,2 gr/dl. La ecografía transvaginal, la biopsia de endometrio y la histeroscopia no revelan una afección subyacente que pueda causar su menorragia.

Su afección tromboembólica descarta cualquier terapia con estrógenos o progestágenos.

40 Dadas, la ausencia de efecto metabólico y protrombótico negativo del modulador selectivo del receptor de progesterona, se le administran 25 mg/día de Proellex® (CDB) por vía oral. La hemorragia uterina se detuvo después de unos pocos días y la paciente permanece amenorreica durante las 12 semanas de terapia anticoagulante. Su Hb volvió progresivamente a ser normal (> 12 g/dl).

Su tratamiento anticoagulante se ha interrumpido, el Proellex® se ha interrumpido y la paciente ha vuelto a tener menstruaciones normales.

45

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la hemorragia uterina excesiva en una mujer que lo necesita, en el que dicha mujer padece un trastorno de la coagulación y tiene un endometrio sano, y en el que dicho modulador selectivo del receptor de progesterona se selecciona entre CDB-2914 y CDB-4124 y el metabolito activo se selecciona entre CDB-4453, CBD-3877, CDB-3963, CDB-3236 y CDB-4183.
- 10 2. El modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el trastorno de la coagulación se selecciona del grupo que comprende hemofilia, enfermedad de von Willebrand, deterioro de la función hepática, trombocitopenia, leucemia, coagulación intravascular diseminada, aplasia medular o tratamiento anticoagulante inadecuado.
- 15 3. El modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que dicho modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, se administra a lo largo de un período de 1 a 180 días.
- 15 4. El modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, se administra durante picos de hemorragia o durante la menstruación.
- 20 5. El modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, se administra a diario, cada dos días, una vez a la semana o una vez al mes.
- 20 6. El modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, se administra en una administración única.
- 25 7. El modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, se administra a una dosis diaria comprendida entre 0,1 y 1000 mg.
- 30 8. El modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el modulador selectivo del receptor de progesterona es CDB2914 y se administra a una dosis diaria entre 5 y 15 mg.
- 30 9. El modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, se administra, de forma simultánea o secuencial, en asociación con un estrógeno.
- 35 10. El modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, se administra por las vías vaginal, rectal, subcutánea, intravenosa, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intrauterina, intranasal, transdérmica, o bucal, o mediante un dispositivo implantado.
- 40 11. Un *kit* para el tratamiento y/o la prevención de la hemorragia uterina excesiva en una mujer que padece un trastorno de la coagulación y dicha mujer tiene un endometrio sano que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador selectivo del receptor de progesterona, o un metabolito activo del mismo, opcionalmente con reactivos y/o instrucciones para su uso, en el que dicho modulador selectivo del receptor de progesterona se selecciona entre CDB-2914 y CDB-4124 y el metabolito activo se selecciona entre CDB-4453, CBD-3877, CDB-3963, CDB-3236 y CDB-4183.