

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 821**

51 Int. Cl.:

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2013 PCT/US2013/066095**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14070517**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2013 E 13783818 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 2914268**

54 Título: **Métodos y composiciones para tratar afecciones dependientes de la progesterona**

30 Prioridad:

02.11.2012 US 201261722095 P

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

07.11.2018

73 Titular/es:

**REPROS THERAPEUTICS INC. (100.0%)
5 Giralda Farms
Madison NJ 07940, US**

72 Inventor/es:

**PODOLSKI, JOSEPH S. y
WIEHLE, RONALD D.**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 688 821 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos y composiciones para tratar afecciones dependientes de la progesterona

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a regímenes de administración de antiprogestina mejorados para tratar afecciones dependientes de la progesterona que comprenden la administración local y sistémica simultánea de la antiprogestina.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El efecto de la hormona esteroidea progesterona en el aparato reproductor está bien documentado. Por ejemplo, la progesterona es vital para establecer y mantener el embarazo y ejerce acciones en varios tejidos del aparato reproductor. Se ha documentado la acción de la progesterona en tejidos fuera del aparato reproductor pero está caracterizada en menor grado.

15

[0003] Las antiprogestinas, compuestos que inhiben la acción de la progesterona, tienen un potencial considerable para su uso en la regulación farmacológica de la fertilidad y una variedad de afecciones y enfermedades tales como el cáncer de mama y la endometriosis. La primera antiprogestina documentada, la mifepristona (RU 486), es uno de varios derivados de la 19-nortestosterona con gran afinidad por los receptores de progesterona y de glucocorticoides y con actividad antiprogestacional y antigluocorticoide. También se han sintetizado una variedad de antiprogestinas basadas en la cadena principal de la 19-norprogesterona.

20

[0004] Varios inconvenientes están asociados con los regímenes de administración de antiprogestina actuales. Si se pudieran mejorar estas y otras limitaciones asociadas con el tratamiento con antiprogestinas, se produciría un avance significativo en el tratamiento de los trastornos dependientes de las hormonas.

25

RESUMEN DE LA INVENCION

30

[0005] La presente invención se refiere a una composición para usar en el tratamiento de una afección dependiente de la progesterona seleccionada del grupo que consiste en endometriosis y dolor asociado a ella, adenomiosis, endometriomas del ovario, dismenorrea, fibromas uterinos, hiperproliferación endometrial, cáncer de ovario y cáncer de cuello uterino en un sujeto del sexo femenino que lo necesite, donde el uso comprende:

35

- (a) el uso de dicha composición que comprende un modulador selectivo del receptor de progesterona (SPRM) seleccionado de CDB-4124 (21-metoxi-17 α -acetoxi-11 P-(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) y 17 α -acetoxi-11 P-(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, donde la administración es oral durante un período que comienza el día 16 a 28 de un primer ciclo menstrual y termina el día 11-25 de un segundo ciclo menstrual posterior; y
- (b) simultáneamente, el uso de dicha composición que comprende un SPRM seleccionado de CDB-4124 y 17 α -acetoxi-11 P-(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona donde la administración es vaginal durante el período que comienza el día 1-10 del segundo ciclo menstrual y

40

donde las administraciones vaginales de dicha composición continúan hasta que se logra un efecto terapéutico deseado.

45

[0006] La presente invención proporciona medios para prevenir o tratar una afección dependiente de la progesterona que comprende administrar sistémicamente una antiprogestina a una paciente que necesita dicho tratamiento y administrar al mismo tiempo la antiprogestina de manera local a la paciente. La administración sistémica se lleva a cabo diariamente o cada dos días y la administración local de la antiprogestina se lleva a cabo mediante un programa de dosificación diaria, periódica o intermitente. Una antiprogestina preferida para usar en los métodos es CDB-4124 (21-metoxi-17 α -acetoxi-11 β -(4 N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona; telapristona). Una sal preferida de CDB-4124 para usar en los métodos es la sal de acetato (acetato de telapristona).

50

55

[0007] La antiprogestina se administra sistémicamente por administración oral. La presente invención proporciona medios para tratar o prevenir un trastorno dependiente de las hormonas que comprende administrar oralmente la antiprogestina y administrar al mismo tiempo la antiprogestina a la paciente, donde: la antiprogestina se administra por vía oral durante un período que comienza durante la fase lútea del ciclo menstrual de la paciente y termina al menos una semana después de la fase menstrual del ciclo subsiguiente y la antiprogestina se administra localmente durante un período que comienza menos de una semana después de la fase menstrual del ciclo subsiguiente y continúa hasta el final del período de tratamiento. La administración oral de la antiprogestina se produce preferiblemente mediante la administración diaria de una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, preferiblemente de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 12,5 mg.

60

65

[0008] La antiprogestina se administra localmente por administración a la mucosa vaginal. La presente invención proporciona medios para tratar o prevenir un trastorno dependiente de la progesterona que comprende administrar oralmente una antiprogestina y administrar simultáneamente una antiprogestina a la mucosa vaginal de la paciente. La administración local preferiblemente se produce mediante la administración diaria de una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 mg, más preferiblemente de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 15 mg, más preferiblemente aproximadamente 3, 6 o 12 mg. En algunas formas de realización, la antiprogestina administrada localmente está en forma de un supositorio, un gel, una crema, un parche transdérmico o un vehículo bioadhesivo.

[0009] La presente invención proporciona medios para tratar o prevenir un trastorno dependiente de la progesterona que comprende administrar oralmente una antiprogestina y administrar simultáneamente la antiprogestina por vía vaginal a la paciente, donde: la antiprogestina se administra por vía oral durante un período que comienza durante la fase lútea del ciclo menstrual de la paciente y finaliza aproximadamente 1-3 semanas después de la fase menstrual del ciclo subsiguiente a una dosis de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 25 mg por día y la antiprogestina se administra por vía vaginal durante un período que comienza menos de una semana después de la fase menstrual del ciclo subsiguiente y que continúa hasta el final del período de tratamiento a una dosis de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 25 mg por día.

[0010] En diferentes formas de realización, el periodo de tratamiento es de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses, 2, 3, 4, o 5 años o cualquier intervalo entre estos.

[0011] Las afecciones dependientes de la progesterona que pueden tratarse mediante composiciones para su uso según la invención incluyen endometriosis y dolor asociado a ella, adenomiosis, endometriomas del ovario, dismenorrea, fibromas uterinos, hiperproliferación endometrial, cáncer de ovario y cáncer de cuello uterino.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS.

[0012]

La Fig. 1 ilustra una comparación de la C_{max} (concentración sérica máxima) y el área bajo la curva (ABC) después de la administración oral y vaginal de CDB-4124 o CDB-4453 a una dosis de 25 mg en perras de raza *beagle*.

La figura 2 ilustra la C_{max} real observada para Proellex (CDB-4124) y su metabolito monodesmetilado CDB-4453, después de la administración oral de CDB-4124 a dosis de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg, así como la C_{max} proyectada para dosis de 3 mg, 6 mg y 9 mg. La figura 2 también ilustra la C_{max} real observada para Proellex (CDB-4124) y su metabolito monodesmetilado CDB-4453, después de la administración vaginal de CDB-4124 a dosis de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg.

La Fig. 3 ilustra una comparación de la inhibición de la proliferación endometrial inducida por progesterona en conejas inmaduras estimuladas con estradiol después de la inyección subcutánea y la administración oral de CDB-4124.

La Fig. 4 compara los efectos antiprogestacionales de tres dosis de CDB-4124 cuando se administran por vía oral frente a cuando se administran a la mucosa vaginal de conejas inmaduras estimuladas con estradiol en presencia de progesterona, medidos por una disminución en el índice de McPhail. El tratamiento con progesterona sola (control vehicular) proporcionó una medida de referencia de la actividad progestacional.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0013] Aunque la presente invención se puede realizar de varias formas, la siguiente descripción de varias formas de realización se hace con el entendimiento de que la presente descripción se debe considerar como una ejemplificación de la invención, y no se pretende limitar la invención a las formas de realización específicas ilustradas. Los encabezados se proporcionan solo por conveniencia y no deben interpretarse como limitativos de la invención de ninguna manera. Las formas de realización ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con formas de realización ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

[0014] Debe entenderse que cualesquiera intervalos, relaciones e intervalos de relaciones que puedan formarse mediante cualquiera de los números o datos presentes en este documento representan formas de realización adicionales de la presente invención. Esto incluye intervalos que pueden formarse que incluyen o no un límite superior o inferior finito. De acuerdo con esto, la persona experta apreciará que muchas de tales relaciones, intervalos e intervalos de relaciones se pueden derivar inequívocamente de los datos y números presentados en este documento y todos representan formas de realización de la invención.

[0015] Antes de que los presentes compuestos, composiciones y métodos se revelen y describan, debe entenderse que la terminología usada en la presente memoria tiene el propósito de describir solamente formas de realización particulares y no pretende ser limitativa. Debe observarse que, tal como se usa en la presente

memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Definiciones

5

[0016] El término administración "oral" significa que el agente activo está en una formulación diseñada para ser ingerida, es decir, diseñada para administrarse al sistema gastrointestinal para su absorción.

10

[0017] El término "dosis efectiva" significa una cantidad del componente activo de la composición suficiente para tratar una afección particular.

15

[0018] El término "moduladores selectivos del receptor de la progesterona" significa compuestos que afectan a las funciones del receptor de la progesterona de una manera específica según el tejido. Los compuestos actúan como antagonistas del receptor de la progesterona en algunos tejidos (por ejemplo, en el tejido mamario) y como agonistas del receptor de la progesterona en otros tejidos (por ejemplo, en el útero).

20

[0019] El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en este documento se refiere a cualquier tratamiento de cualquier trastorno o enfermedad dependiente de las hormonas, e incluye, pero no se limita a, inhibir el trastorno o enfermedad deteniendo el desarrollo del trastorno o enfermedad; aliviar el trastorno o enfermedad, por ejemplo, causando la regresión del trastorno o enfermedad; o aliviar la afección causada por la enfermedad o trastorno, aliviando los síntomas de la enfermedad o trastorno.

25

[0020] El término "prevenir" o "prevención", en relación con un trastorno o enfermedad dependiente de hormonas, significa prevenir el inicio del trastorno o el desarrollo de la enfermedad si no se ha producido todavía, o evitar un mayor desarrollo del trastorno o la enfermedad si el trastorno o enfermedad ya está presente. Por ejemplo, las composiciones descritas en este documento pueden usarse para prevenir la recurrencia de tumores. La recurrencia de tumores puede ocurrir debido a grupos microscópicos residuales o nidos de células tumorales que posteriormente se expanden hasta formar tumores detectables clínicamente.

30

[0021] La presente invención proporciona medios para tratar o prevenir afecciones dependientes de las hormonas seleccionadas de entre endometriosis y el dolor asociado a ella, hemorragia uterina disfuncional, adenomiosis, endometriomas del ovario, dismenorrea, fibromas uterinos, hiperproliferación endometrial, cáncer de ovario y cáncer de cuello uterino. La invención es particularmente útil para tratar la endometriosis (y el dolor asociado a ella), la hemorragia uterina disfuncional y los fibromas uterinos. La presente descripción proporciona métodos para tratar o prevenir el cáncer de mama.

35

40

[0022] En este documento se describen métodos que utilizan uno o más antagonistas de la progesterona, definidos en la presente memoria como compuestos que se unen a un receptor de progesterona e inhiben el efecto de la progesterona. Los antagonistas de la progesterona incluyen las llamadas antiprogestinas "puras" tales como la mifepristona, así como moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM) tales como asoprisnil y CDB-4124 que pueden actuar como agonistas del receptor de progesterona en ciertos tejidos y antagonistas del receptor de progesterona en otros. Los métodos son particularmente útiles para la administración a largo plazo (crónica) de receptores de progesterona selectivos.

45

[0023] Los ejemplos no limitativos de antagonistas de la progesterona incluyen los compuestos esteroideos descritos en las patentes de EE. UU. nº 6,861,415 y 6,900,193. En una forma de realización preferida, el compuesto esteroideo es CDB-4124 (21-metoxi-17 α -acetoxi-11 β -(4N,N dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona; telapristona) o CDB-4453 (21-metoxi-17 α -acetoxi-11 β -(4-N-metilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona).

50

55

[0024] En un aspecto de la divulgación, otros antagonistas de progesterona preferidos para practicar los métodos descritos en la presente memoria incluyen, sin limitación, mifepristona (RU-486; 11 β -[4N,N-dimetilaminofenil]-17 β -hidroxi-17-(1-propinil)-estra-4,9-dieno-3-ona), Lilepristona (11 β -(4N,N-dimetilaminofenil)-17 β -hidroxi-17-((Z)-3-hidroxiopropenil)estra-4,9-dieno-3ona), Onapristona (11 β -(4N,N-dimetilaminofenil)-17 α -hidroxi-17-(3-hidroxiopropil)-13 α -estra-4,9-dieno-3-ona), asoprisnil (benzaldehído, 4-[(11 β ,17 β)-17-metoxi-17-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dieno-11-il]-1-(E)-oxim; J867), su metabolito J912 (4-[17 β -Hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dieno-11 β -il] benzaldehyd-(1E)-oxim) y CDB-2914 (17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona).

60

[0025] Otras antiprogestinas incluyen compuestos descritos en las patentes de EE UU nº: 4,386,085, 4,447,424, 4,536,401, 4,519,946, 4,609,651, 4,634,695, 4,780,461, 4,814,327, 4,829,060, 4,871,724, 4,921,845, 4,921,845, 5,095,129, 5,446,178, 5,478,956, 5,232,915, 5,089,488, 5,093,507, 5,244,886, 5,292,878, 5,439,913, 5,446,036, 5,576,310; 5,684,151, 5,688,808, 5,693,646, 5,693,647, 5,696,127, 5,696,130, 5,696,133, 5,739,125, 5,407,928, 5,273,971, 5,728,689, 5,753,655, 5,843,933, 5,843,931, 6,509,334, 6,566,358, 6,713,478, 6,391,907, 6,417,214, 6,380,235, 6,339,098, 6,306,851, 6,441,019, 6,369,056, y 6,358,948.

65

[0026] Otras antiprogestinas útiles en la práctica de los métodos de la invención incluyen, sin limitación, JNJ-1250132, (6 α ,11 β ,17 β)-11-(4-dimetilaminofenil)-6-metil-4',5'-dihidrospiro[estra-4,9-dieno-17,2'(3'H)-furan]-3-ona (ORG-31710); (11 β ,17 α)-11-(4-acetilfenil)-17,23-epoxi-19,24-dinorcola-4,9,20-trien-3-ona (ORG-33628); (7 β ,11 β ,17 β)-11-(4-dimetilaminofenil-7-metil)-4',5'-dihidrospiro[estra-4,9-dieno-17,2'(3'H)-furan]-3-ona (ORG-31806); ZK-112993; ORG-31376; ORG-33245; ORG-31167; ORG-31343; RU-2992; RU-1479; RU-25056; RU-49295; RU-46556; RU-26819; LG1127; LG120753; LG120830; LG1447; LG121046; CGP-19984A; RTI-3021-012; RTI-3021-022; RTI-3021-020; RWJ-25333; ZK-136796; ZK-114043; ZK-230211; ZK-136798; ZK-98229; ZK-98734; ZK-137316; 4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dieno-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etilamino)carbonil]oxima; 4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dieno-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etiltio)carbonil]oxima; (Z)-6'-(4-cianofenil)-9,11 α -dihidro-17 β -hidroxi-17 α -[4-(4-(1-oxo-3-metilbutoxi)-1-butenil] 4'H-nafto[3',2',1';10,9,11] estr-4-en-3-ona; 11 β (4-acetilfenil)-17 β -hidroxi-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)estra-4,9-dieno-3-ona; 11beta-(4-acetilfenil)-19,24-dinor-17,23-epoxi-17alfa-cola-4,9,20-trien-3-ona; (Z)-11beta,19-[4-(3-piridinil)-o-fenil]-17beta-hidroxi-17 α -[3-hidroxi-1-propenil]-4-androesten-3-ona; 11beta-4-(1-metiletetil)fenil]-17- α -hidroxi-17beta-(3-hidroxi)propil-13- α -estra-4,9-dieno-3-ona; 4',5'-Dihidro-11beta-[4-(dimetilamino)fenil]-6beta-metilespiro[estra-4,9-dieno-17beta,2'(3'H)-furan]-3-ona.

[0027] En algunas formas de realización, se administra un único antagonista de la progesterona sistémicamente y el antagonista de progesterona idéntico se administra localmente. En una forma de realización preferida, CDB-4124 se administra por vía sistémica, preferiblemente por vía oral, y CDB-4124 se administra de manera simultánea localmente, preferiblemente por vía vaginal o transdérmica en la mama. En otras formas de realización, se administra un único antagonista de la progesterona sistémicamente y se administra localmente un antagonista de progesterona diferente.

[0028] También son útiles con los métodos divulgados en la presente invención las sales de antagonistas de la progesterona. Dependiendo de las condiciones del proceso, el compuesto salino obtenido puede estar en forma neutra o en forma salina. Las formas salinas incluyen hidratos y otros solvatos y también polimorfos cristalinos. Se pueden usar tanto la base libre como las sales de estos productos finales.

[0029] Las sales de adición de ácido se pueden transformar de manera conocida de por sí en la base libre usando agentes básicos tales como álcali o mediante intercambio iónico. La base libre obtenida también puede formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

[0030] En la preparación de sales de adición de ácido preferiblemente se usan ácidos que forman sales adecuadas farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales ácidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido alifático, ácido carboxílico alicíclico o ácidos sulfónicos, 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 halógenobenzenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido galactárico, ácido galacturónico o ácido naftalenosulfónico. Se pueden usar todos los polimorfos de forma cristalina. Una sal preferida es la sal de acetato.

[0031] También se pueden usar sales de adición de bases y se pueden preparar 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 se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de la manera convencional. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, calcio, magnesio y similares. Los ejemplos de aminas adecuadas son aminoácidos tales como lisina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y similares.

[0032] La administración sistémica y local del antagonista de la progesterona se puede realizar de forma independiente mediante administración diaria, administración periódica (es decir, administración en intervalos uniformes menos frecuentes que a diario, cada dos días, semanalmente, quincenalmente o mensualmente) o administración intermitente mediante la cual se indica que el antagonista de la progesterona se administra diariamente o periódicamente durante un período de administración, luego se interrumpe la administración del antagonista de la progesterona durante un período mayor que el intervalo de dosificación durante el período de administración previo, pero menor que el período de administración, luego se administra el antagonista de la progesterona a diario o periódicamente durante un período de administración, luego se interrumpe la administración y así sucesivamente. Para el tratamiento de la endometriosis y el dolor asociado a ella, adenomiosis, endometriomas del ovario, dismenorrea, fibromas uterinos, hiperproliferación endometrial, cáncer de ovario y cáncer de cuello uterino, la administración sistémica se logra preferiblemente mediante la administración del antagonista de la progesterona a diario o cada dos días, preferiblemente por vía oral.

[0033] Para el tratamiento de la endometriosis y el dolor asociado a ella, adenomiosis, endometriomas del ovario, dismenorrea, fibromas uterinos, hiperproliferación endometrial, cáncer de ovario y cáncer de cuello

uterino, un antagonista de la progesterona se administra por vía oral durante un período que comienza durante la fase lútea del ciclo menstrual femenino y termina durante la fase folicular, ovulatoria o lútea del ciclo subsiguiente, preferiblemente entre 1 a 3 semanas después de la fase menstrual del ciclo subsiguiente. En otras formas de realización, el antagonista de la progesterona se administra por vía oral durante un período que comienza durante la fase lútea del ciclo menstrual de la mujer y continúa durante aproximadamente 3-5 semanas, preferiblemente aproximadamente 4 semanas, después de lo cual se interrumpe la administración oral. En formas de realización relacionadas, un antagonista de la progesterona se administra simultáneamente por vía vaginal durante un período que comienza durante la fase menstrual o fase folicular del ciclo subsiguiente, preferiblemente una semana después de la fase menstrual del ciclo subsiguiente y termina cuando se logra el efecto terapéutico deseado. En ciertas formas de realización, el antagonista de la progesterona se administra por vía vaginal durante un período de administración de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más meses e incluso durante un período de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más años. En formas de realización relacionadas, la administración oral y vaginal se produce cada una mediante la administración diaria de un antagonista de la progesterona en una dosis de 3 a 25 mg.

[0034] En una forma de realización particularmente preferida, se administra CDB-4124 diariamente a una dosis de 3 mg a 25 mg a una paciente por vía oral durante un período que comienza el día 16 a 28 del ciclo menstrual de una mujer y termina en el día 11-25 del ciclo subsiguiente y el CDB-4124 se administra simultáneamente por vía vaginal comenzando el día 1-10, preferiblemente el día 2-10, más preferiblemente el día 3-7 del ciclo subsiguiente y continuando hasta que se logre un efecto terapéutico deseado para tratar la endometriosis y el dolor asociado con ella, adenomiosis, endometriomas del ovario, dismenorrea, fibromas uterinos, hiperproliferación endometrial, cáncer de ovario o cáncer de cuello uterino. Preferiblemente, no se produce una administración oral adicional de CDB-4124 después del día 11-25 del ciclo subsiguiente.

[0035] En otra forma de realización de la invención, se proporciona un método para tratar el cáncer de mama que comprende la administración oral y transdérmica simultánea de CDB-4124 a un tumor de mama en el que la administración oral y transdérmica se producen independientemente por administración diaria, administración periódica o administración intermitente. En algunas formas de realización de la invención, la administración oral y transdérmica se produce mediante administración diaria.

[0036] La administración simultánea sistémica y local de antiprogestinas proporciona varias ventajas importantes. La administración sistémica de antiprogestinas, particularmente por vía oral, somete al fármaco al metabolismo por las enzimas gastrointestinales y hepáticas, lo que da como resultado una reducción significativa en la concentración efectiva de fármaco no metabolizado. Este efecto de "primer paso" tiene como resultado la necesidad de administrar una dosis correspondientemente más alta del fármaco para lograr el efecto terapéutico; estas dosis más altas pueden provocar daño hepático cuando la antiprogestina se administra de forma crónica. La administración local, particularmente la administración vaginal, evita los efectos de primer paso y, en consecuencia, se puede administrar una dosis más baja directamente al sitio donde se desea el efecto del fármaco. Sin embargo, los presentes inventores han descubierto que, cuando los antagonistas de la progesterona se administran localmente, por ejemplo por vía vaginal, el inicio del beneficio terapéutico se retrasa, aparentemente porque no se logra inmediatamente una concentración efectiva del fármaco. Los métodos de la presente invención proporcionan una solución a este problema mediante la combinación de un período relativamente breve de administración sistémica (por ejemplo, oral) del antagonista de la progesterona (por ejemplo, oralmente) comenzando durante la fase lútea del ciclo menstrual de la mujer y a la vez iniciando una administración local a largo plazo (por ejemplo, vaginal) del antagonista de la progesterona. Por lo tanto, después de un menstruio inicial al comienzo del ciclo menstrual subsiguiente que actúa para renovar el endometrio y prevenir subsiguientes sucesos endometriales adversos, el efecto terapéutico de la antiprogestina se acelera con respecto a cuando la antiprogestina se administra únicamente de manera local.

[0037] La administración sistémica y local simultánea de antiprogestinas para tratar el cáncer de mama con respuesta hormonal (es decir, el tumor de mama contiene receptores de estrógeno y/o progesterona) también presenta ventajas. Los presentes inventores han descubierto que la administración oral de una dosis relativamente baja (aproximadamente 3-25 mg) de un SPRM, CDB-4124, es capaz de suprimir parcialmente pero no completamente la ovulación a través de efectos centrales en el eje hipotálamo-hipofisario (HPA) sin los efectos hepáticos tóxicos que acompañan a la administración oral crónica en dosis más altas; los estrógenos ováricos se reducen pero no se suprimen a los niveles bajos típicos de las mujeres menopáusicas. Los presentes inventores también han descubierto que CDB-4124 es sorprendentemente activo cuando se administra localmente (no oralmente) a pesar de alcanzar niveles sistémicos de solo una fracción muy pequeña de una dosis oral equivalente. Por lo tanto, la administración local y sistémica simultánea proporciona un medio sorprendentemente eficaz para tratar el cáncer de mama que evita los efectos secundarios hepáticos tóxicos y los efectos secundarios que se producen cuando los niveles séricos de estrógenos se reducen drásticamente.

[0038] En algunas formas de realización, la administración local de la progesterona es intermitente, de manera que la paciente presenta menstruos durante al menos dos periodos de interrupción. Al menos dos, y preferiblemente cada período de interrupción es de suficiente duración para que la paciente experimente la menstruación. Más preferiblemente, la paciente experimenta la menstruación durante cada período de

interrupción. En una forma de realización particularmente preferida, la administración local del antagonista de la progesterona comprende la administración vaginal diaria durante un período de administración de cuatro meses, seguido de un período de interrupción durante el cual la paciente experimenta la menstruación, seguido de otro período de administración de cuatro meses y así sucesivamente.

5

[0039] Las dosis terapéuticamente efectivas de la antiprogestina cuando se administra localmente pueden ser menores de 30 mg/día, menos de 20 mg/día, menos de 10 mg/día, menos de 5 mg/día, entre 5 mg/día y 50 mg/día, entre 5 mg/día y 40 mg/día, entre 5 mg/día y 30 mg/día, entre 5 mg/día y 20 mg/día, o entre 5 mg/día y 10 mg/día. De acuerdo con la descripción, las dosis terapéuticamente eficaces de la antiprogestina cuando se administran localmente pueden ser menores de 50 mg/día, menores de 40 mg/día. En otra forma de realización relacionada, la cantidad eficaz del compuesto cuando se administra localmente es menor que la cantidad efectiva cuando se administra sistémicamente, por ejemplo, la cantidad efectiva cuando se administra localmente a la mucosa vaginal puede ser 2 veces, 3 veces, 4 veces 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces e incluso 10 veces menor que la cantidad efectiva cuando se administra sistémicamente para tratar la endometriosis, fibromas uterinos y otras enfermedades ubicadas en esa zona.

10

15

[0040] En una forma de realización de la invención, el antagonista del receptor de la progesterona se administra a una paciente que lo necesite para suprimir la proliferación endometrial. En una forma de realización preferida, el antagonista del receptor de la progesterona es el modulador selectivo del receptor de progesterona (SPRM) CDB-4124, a una dosis sistémica y local de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg.

20

[0041] En una forma de realización relacionada de la invención, el antagonista del receptor de la progesterona se administra a una paciente que lo necesite para tratar la endometriosis. En una forma de realización preferida, el antagonista del receptor de la progesterona es el SPRM CDB-4124 a una dosis sistémica y local de aproximadamente 3 a aproximadamente 25 mg.

25

[0042] En una forma de realización relacionada de la invención, el antagonista del receptor de la progesterona se administra a una paciente que lo necesite para tratar la dismenorrea. En una forma de realización preferida, el antagonista del receptor de la progesterona es el SPRM CDB-4124 a una dosis sistémica y local de aproximadamente 3 a aproximadamente 25 mg.

30

[0043] En otra forma de realización más de la invención, el antagonista del receptor de la progesterona se administra a una paciente que lo necesite para tratar los fibromas uterinos. En una forma de realización preferida, el antagonista del receptor de la progesterona es el SPRM CDB-4124 a una dosis sistémica y local de aproximadamente 3 a aproximadamente 25 mg.

35

[0044] En otra forma de realización más de la invención, el antagonista del receptor de la progesterona se administra a una paciente que lo necesite para tratar el sangrado uterino disfuncional. En una forma de realización preferida, el antagonista del receptor de la progesterona es el SPRM CDB-4124 a una dosis sistémica y local de aproximadamente 3 a aproximadamente 25 mg.

40

[0045] Para la administración local, el antagonista de la progesterona se puede preparar en cualquier formulación adecuada para la administración local. Por ejemplo, el compuesto se puede formular, sin limitación, como una preparación intravaginal tal como un anillo vaginal en forma de rosca que libera hormonas; un supositorio vaginal; una pastilla vaginal; un preparado intrauterino tal como un dispositivo intrauterino (DIU) o preparado para la matriz; un dispositivo de administración de fármacos implantable; un gel tópico; una crema, una pomada, un parche transdérmico o en un vehículo bioadhesivo como los descritos en la patente de EE. UU. n° 4,615,697. El vehículo bioadhesivo puede ser en forma de gel, crema, comprimido, píldora, cápsula (por ejemplo, cápsula de pululano), supositorio o película o cualquier otra forma farmacéuticamente aceptable que se adhiera a la mucosa vaginal. Preferiblemente, la formulación comprende una dosis unitaria del antagonista de la progesterona de entre 3 mg y 25 mg, o cualquier rango intermedio, como por ejemplo 3 mg, 5 mg, 8 mg, 12 mg, 15 mg, 20 mg o 25 mg y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

45

50

[0046] Para la administración sistémica, el antagonista de la progesterona se puede preparar en forma de una unidad de dosificación o unidades de dosificación adecuadas para la administración sistémica. Por ejemplo, el compuesto se puede formular en una unidad de dosificación sólida adecuada para la administración oral tal como un comprimido (por ejemplo comprimidos duros estándar, comprimidos de suspensión, comprimidos de dispersión rápida, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes, comprimidos bicapa, etc.), comprimido oblongo, cápsula (por ejemplo una cápsula de gelatina blanda o dura), polvos (por ejemplo polvos envasados, polvos dispersables o polvos efervescentes), pastillas para chupar, sobres, obleas, comprimidos para chupar, gránulos, microgránulos, microgránulos encapsulados, o cualquier otra forma de dosificación sólida. Alternativamente, el compuesto se puede formular en formas de dosificación líquidas adecuadas tales como soluciones, suspensiones acuosas, elixires, jarabes, etc. Preferiblemente, la formulación comprende una dosis unitaria del antagonista de la progesterona de entre 3 mg y 25 mg, o cualquier intervalo intermedio, como por ejemplo 3 mg, 5 mg, 8 mg, 12 mg, 15 mg, 20 mg o 25 mg y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

55

60

65

La dosis de administración sistémica debería en cualquier caso ser menor que la dosis efectiva cuando se administra sistémicamente en ausencia de administración local simultánea.

[0047] Las composiciones para uso según la invención pueden, si se desea, incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" en este documento significa cualquier sustancia, que por sí misma no es un agente terapéutico, usada como portadora o vehículo para la administración de un agente terapéutico a un sujeto o añadida a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una dosis unitaria de la composición. Los excipientes incluyen, a modo ilustrativo y no limitativo, diluyentes, disgregantes, aglutinantes, adhesivos (por ejemplo, bioadhesivos), agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes modificadores de la superficie o tensioactivos, fragancias, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos, conservantes, antioxidantes, adhesivos, agentes para ajustar el pH y la osmolaridad (por ejemplo agentes tamponantes), conservantes, agentes espesantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, colorantes o tintes, potenciadores de la penetración y sustancias añadidas para mejorar el aspecto de la composición.

[0048] Una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición requerida para el uso en terapia varía con la duración deseada de la actividad, y la edad y el estado de la paciente que se va a tratar, entre otros factores, y finalmente se determina por el médico. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento en humanos típicamente 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 alrededor de 100 µg/kg por día. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosis diaria total es de aproximadamente 1 a 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 2 a 80 mg, más preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 25 mg. El régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. La dosis deseada puede administrarse convenientemente en una sola dosis, o como dosis múltiples administradas a intervalos apropiados, por ejemplo dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

[0049] Las pacientes sometidas a tratamientos con las composiciones para uso de acuerdo con la presente invención se deben someter a controles rutinarios para determinar sus niveles séricos de estrógeno y glucocorticoides.

[0050] Los siguientes ejemplos no limitativos se proporcionan para ayudar a comprender las enseñanzas de la presente invención.

Ejemplo 1. Medición de afinidades de unión de antiprogestinas *in vitro*

[0051] Los ensayos de unión competitiva se realizan usando preparaciones citosólicas.

[0052] Para medir la unión al receptor de la progesterona (PR) de conejo y al receptor de glucocorticoides (GR), se prepara citosol a partir del útero o timo, respectivamente, de conejas inmaduras estimuladas con estradiol. Para la unión a PR uterinos de coneja, se prepara citosol que contiene PR uterinos de coneja en tampón TEGMD (Tris 10 mM, pH 7,2, EDTA 1,5 mM, molibdato sódico 0,2 mM, glicerol al 10%, 1 mM DTT) y se incuba con 6 nM de 1,2-³H progesterona (NEN Life Science Products; 52 Ci/mmol); los compuestos de ensayo se añaden a concentraciones de 2 a 100 nM. Para la unión a GR de timo de coneja, el citosol se prepara en tampón de TEGMD y se incuba con 6 nM de 6,7-³H dex (NEN; 35 o 40 Ci/mmol); los compuestos de ensayo se añaden a concentraciones de 2 a 100 nM.

[0053] Para medir la unión al receptor -A de la progesterona (rhPR-A) o al receptor -B de la progesterona (rhPR-B) humanos, se preparan extractos citosólicos de células de insecto Sf9 infectadas con baculovirus recombinantes que expresan hPR-A o hPR-B. El citosol de Sf9 (preparado en tampón TEGMD que contiene los siguientes inhibidores de proteasa: bacitracina a 100 µg/ml, aprotinina a 2 µg/ml, leupeptina a 94 µg/ml, pepstatina A a 200 µg/ml) se incuba con 6,8 nM de 1,2,6,7,16,17-³H progesterona (NEN; 143 Ci/mmol); los compuestos de ensayo se añaden a concentraciones de 1 a 100 nM.

[0054] Después de una noche de incubación a 4 °C, se separan esteroides [³H] unidos y no unidos mediante la adición de carbón revestido con dextrano y centrifugación a 2100 x g durante 15 minutos a 4°C. Los sobrenadantes de los ensayos de GR se decantan y se cuentan en un contador de centelleo líquido Beckman LS-1800. Los sobrenadantes que contienen PR se pipetean en microplacas de 24 pocillos y se cuentan en un contador de centelleo líquido Packard TopCount. Las cuentas por minuto (cpm) se introducen en RIASmart™ de Packard para el cálculo de la EC₅₀. La afinidad de unión relativa para cada compuesto de prueba se calcula de la siguiente manera: (EC₅₀ del estándar)/(EC₅₀ del competidor) x 100. El estándar para los ensayos de unión de PR es P4 y el estándar para los ensayos de unión de GR es dex.

Ejemplo 2. Medición de actividad antiglucocorticoide y actividad antagonista de la progesterona *in vivo*.

[0055] Para medir *in vivo* la actividad antagonista de la progesterona de los compuestos de prueba, células humanas cancerosas de mama T47D-CO, cultivadas en cultivo monocapa en DMEM libre de rojo de fenol suplementado con suero bovino fetal al 10% (FBS), 10 U/ml de penicilina G y 10 µg/ml de sulfato de estreptomycin, se transfectan con un plásmido con gen indicador sensible a hormonas adecuado, por ejemplo PRE₂-tk-LUC, que contiene dos copias de un elemento de respuesta a progestina/glucocorticoide/andrógeno en dirección 5' respecto del promotor de la timidina quinasa (tk) y el gen indicador de la luciferasa de luciérnaga (LUC). Las células T47D-CO transfectadas se incuban con una concentración estimulante máxima (predeterminada) de un progestógeno, por ejemplo P4, en ausencia o presencia de varias concentraciones de compuesto de prueba durante 20 horas. La actividad de LUC se determina usando el sistema de ensayo de luciferasa de Promega y se determina la IC₅₀ del compuesto de prueba.

[0056] Para medir *in vivo* la actividad antagonista de glucocorticoides, células de hepatoblastoma humanas HepG2, cultivadas en cultivo monocapa en MEMα libre de rojo de fenol suplementado con SFB al 10% y penicilina/estreptomycin, se cotransfectan con un plásmido con gen indicador sensible a hormonas adecuado tal como PRE₂-tk-LUC y un plásmido de expresión de GR. Las células HepG2 transfectadas se incuban con una concentración estimulante máxima (predeterminada) de dexametasona en ausencia o presencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba durante 20 horas. La IC₅₀ del compuesto de prueba se determina midiendo la actividad de LUC.

20 **Ejemplo 3. La administración diaria crónica de CDB-4124 está asociada con efectos hepáticos tóxicos.**

[0057] Los estudios iniciales realizados con Proellex (también conocido como CDB-4124) demostraron la eficacia del fármaco en cada dosis probada. El desarrollo de Proellex se ha centrado en las dos dosis más altas probadas, 25 mg y 50 mg, según datos que sugieren que dosis más altas suprimen el engrosamiento endometrial y el potencial de metrorragia intermenstrual. Ni los estudios preclínicos en animales ni los pequeños ensayos en mujeres en Europa con las dosis más altas durante periodos de hasta seis meses de exposición predijeron la toxicidad hepática mostrada en los estudios clínicos de Fase III realizados en una población diversa en los Estados Unidos. Proellex, administrado por vía oral a una dosis de 50 mg/día, mostró una toxicidad hepática grave en aproximadamente el 3-4% de las mujeres que recibieron esta dosis. Con 12,5 mg no hubo señales de toxicidad hepática adversa diferentes de las del placebo. Las concentraciones máximas de CDB-4124 y su metabolito mono-desmetilado (CDB-4453) para la dosis de 12,5 mg fueron del 25% de la dosis de 50 mg. Todas las toxicidades hepáticas se resolvieron en aquellas mujeres que volvieron para seguimientos de seguridad, incluidas las que desarrollaron efectos adversos graves (EAG) asociados con el hígado. Los efectos observados cuando Proellex se administró por vía oral a 50 mg/día fueron significativamente menores en frecuencia e intensidad cuando se administró Proellex a 25 mg/día. Esta observación se amplificó aún más por el hecho de que se lograron exposiciones más prolongadas con una dosis de 25 mg/día que con una dosis de 50 mg/día, lo que sugiere que la duración de la exposición a dosis más bajas no produce necesariamente la misma toxicidad hepática que se observó con la dosis de 50 mg/día.

[0058] Hasta la fecha, más de 600 pacientes, incluyendo mujeres con casos confirmados de endometriosis o fibromas uterinos, han participado en ensayos clínicos doble ciego y abiertos en los que se administró a las pacientes cápsulas orales diarias que contenían dosis de 12,5 mg, 25 mg o 50 mg CDB-4124 (Proellex) durante más de un mes. De estas pacientes, aproximadamente 500 recibieron Proellex y alrededor de 130 recibieron un placebo. De las pacientes que recibieron Proellex, aproximadamente 190 recibieron una dosis de 50 mg de CDB-4124 por día, alrededor de 260 recibieron una dosis de 25 mg de CDB-4124 por día y aproximadamente 55 recibieron una dosis de 12,5 mg por día.

[0059] Las enzimas hepáticas se monitorizaron con frecuencia en las participantes. El nivel de la enzima hepática en el que se interrumpirían los ensayos clínicos se estableció en un aumento de las aminotransferasas hepáticas mayor o igual a tres veces el límite superior de la normalidad ($\geq 3 \times$ LSN).

[0060] Durante los ensayos clínicos, trece pacientes mostraron un aumento en las enzimas hepáticas $\geq 3 \times$ LSN, pero esto fue confirmado por una prueba repetida a las 48 horas en solo nueve pacientes. De las nueve pacientes con un aumento confirmado en las enzimas hepáticas $\geq 3 \times$ LSN, siete fueron lo suficientemente graves como para comunicarlo a la FDA como evento adverso grave (SAE). Una de las siete pacientes había estado recibiendo una dosis de 25 mg de CDB-4124 por día; las seis pacientes restantes habían estado recibiendo una dosis de 50 mg de CDB-4124 por día. Las enzimas hepáticas $\geq 3 \times$ LSN persistieron en cinco de las nueve pacientes con un aumento confirmado de las enzimas hepáticas $\geq 3 \times$ LSN. A estas cinco pacientes se les había administrado previamente la dosis de 50 mg. Una de estas pacientes está recibiendo medicación oral para el tratamiento de su afección hepática. Los ensayos clínicos que incluían CDB-4124 en todas las dosis se suspendieron voluntariamente como resultado de estos SAE y, por razones de seguridad, fueron suspendidos clínicamente por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos.

[0061] Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes participantes detectaron una C_{max} y una T_{max} elevadas a las 1-2 horas después de la administración. También se detectaron grandes cantidades del metabolito monodesmetilado de CDB-4124, lo que indica claramente el metabolismo de primer paso de la

antiprogestina. Proporcionando evidencia adicional del metabolismo de primer paso, los cultivos primarios de hepatocitos humanos y animales producen rápidamente el metabolito mono-desmetilado de CDB-4124. El metabolismo de CDB-4124 por el hígado conlleva la posibilidad de daño hepático y reduce en gran medida la concentración de la antiprogestina antes de que llegue a la circulación sistémica. Por lo tanto, las vías alternativas de administración de antiprogestinas que evitan el metabolismo de primer paso como, sin que esto sea limitativo, las vías intravenosa, intramuscular y sublingual, deberían permitir que las antiprogestinas se absorban directamente en la circulación sistémica y, por lo tanto, proporcionar un método para tratar las afecciones dependientes de la progesterona a la vez que se evita la toxicidad hepática. Las vías de administración que evitan el metabolismo de primer paso también pueden requerir menos fármaco por dosis para lograr el mismo beneficio terapéutico con respecto a la administración oral.

[0062] Se realizaron estudios preclínicos en roedores con tumores de mama inducidos por 7,12-dimetilbenz(a)antraceno (DMBA). Estos estudios demostraron la eficacia de los métodos de administración no oral de CDB-4124. En particular, el CDB-4124 administrado por inyección subcutánea fue efectivo para reducir la cantidad y el tamaño de los tumores de mama inducidos por DMBA, lo que proporciona una prueba de concepto.

Ejemplo 4. La administración vaginal de CDB-4124 y CDB-4453 reduce las concentraciones sistémicas en comparación con la administración oral y evita el metabolismo de primer paso

[0063] Se administró a perras de raza *beagle* 25 mg de CDB-4124 o CDB-4453 (el metabolito monodesmetilado de CDB-4124) formulado como un polvo micronizado o un supositorio vaginal. Como se ilustra en la Figura 1, CDB-4124 y CDB-4453, cuando se administran por vía oral como un polvo micronizado, se metabolizan rápidamente después de alcanzar una concentración plasmática máxima (C_{max}). Por el contrario, cuando los mismos compuestos se administran localmente a través de un supositorio vaginal, los fármacos se metabolizan lentamente y las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) son relativamente bajas. Además, la exposición sistémica del fármaco es mucho menor cuando se administra localmente (compárese el ABC para CDB-4124 y CDB-4453 cuando se administra por vía vaginal frente a vía oral).

[0064] Las concentraciones circulantes máximas (C_{max}) de CDB-4124 obtenidas después de la administración vaginal a las *beagle* se extrapolaron a humanas para las dosis de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg administradas realmente durante los estudios clínicos de Fase III. Como se puede ver en la Fig. 2, la C_{max} prevista para la administración vaginal de la dosis de 12,5 mg de CDB-4124 en humanas es aproximadamente del 6,5% de la misma dosis cuando se administra por vía oral y la C_{max} prevista para la administración vaginal de la dosis de 50 mg de CDB-4124 en humanas es aproximadamente el 2% de la misma dosis cuando se administra por vía oral.

Ejemplo 5. La biodisponibilidad de CDB-4124 en el útero es sorprendentemente baja cuando se administra por vía oral

[0065] Para determinar si los bajos niveles circulantes de CDB-4124 cuando se administra localmente podrían tener algún impacto predictivo de eficacia, se realizó un estudio anti-Clauberg en el que conejas inmaduras estimuladas con estradiol recibieron coadministración de progesterona y varias dosis de CDB-4124 por vía subcutánea o administración oral. Al menos 3 personas diferentes altamente cualificadas evaluaron el útero de las conejas para analizar el crecimiento glandular, la complejidad y el "desarrollo" global inducido por la progesterona. Se puso a prueba la inhibición (en porcentaje) de la proliferación endometrial inducida por progesterona en cada dosis. Como se ilustra en la Figura 3, se observó una inhibición máxima a una dosis de menos de 1 mg/kg cuando CDB-4124 se administró por vía subcutánea. Sin embargo, la inhibición máxima requirió un aumento de ~8 veces en la dosificación cuando se administró por vía oral (es decir, 8 mg/kg). De manera notable, 8 mg/kg corresponde estrechamente a la dosis de 50 mg/día de CDB-4124 administrada a las mujeres descritas en el Ejemplo 3. Esto demuestra que la concentración local efectiva de CDB-4124 en el endometrio disminuye considerablemente cuando el fármaco se administra por vía oral, muy probablemente debido al metabolismo de primer paso del fármaco. De acuerdo con esto, para lograr el efecto terapéutico, por ejemplo para indicaciones localizadas en el aparato reproductivo y pélvico, se requiere una dosificación relativamente alta de CDB-4124 cuando se administra por vía oral, lo que corresponde estrechamente a la dosificación de CDB-4124 a la que se observaron efectos hepáticos tóxicos en el Ejemplo 3.

[0066] Se llevó a cabo otro estudio anti-Clauberg en el que a las conejas inmaduras estimuladas con estradiol se les administró progesterona sola (control vehicular) o se les administró conjuntamente progesterona y tres dosis de CDB-4124 mediante administración vaginal u oral. Se sometió a prueba la inhibición de la proliferación endometrial inducida por progesterona en cada dosis. La Fig. 3 ilustra la disminución en el índice de McPhail después de dosis crecientes de CDB-4124 administradas por cualquier ruta. La inhibición máxima (es decir, una disminución en el índice de McPhail de 1,5) se produjo a 0,2 mg/kg de CDB-4124 cuando se administró por vía vaginal, en comparación con 0,8 mg/kg cuando se administró por vía oral. Los datos de este estudio muestran que la administración vaginal de CDB-4124 muestra cuatro veces la actividad antiprogestacional de la misma dosis oral.

[0067] Acumulativamente, los datos indican que una dosis cuatro veces menor de antiprogesterina puede administrarse por vía vaginal en comparación con la dosis efectiva cuando se administra por vía oral, mientras que alcanza solo una pequeña fracción de las concentraciones circulantes máximas en comparación con la administración oral, evitando así la toxicidad hepática. Por ejemplo, se observa una actividad antiprogestacional equivalente en el útero para una dosis oral de 50 mg de CDB-4124 y una dosis vaginal de 12,5 mg; sin embargo, la C_{max} observada con una dosis vaginal de 12,5 mg es solo el 2% de la observada con una dosis oral de 50 mg. La concentración local relativamente alta del fármaco conseguida mediante la administración local permite una dosis relativamente baja del fármaco (en comparación con la administración oral) para lograr un efecto terapéutico para indicaciones localizadas en el aparato reproductor y pélvico (por ejemplo, endometriosis, fibromas uterinos y cáncer de ovario). Debido a que con la administración local no se alcanza una alta concentración del fármaco en la circulación sistémica (y el metabolismo de primer paso asociado del fármaco), el hecho de que se evite la toxicidad hepática grave observada en un pequeño porcentaje de pacientes después de la administración oral de CDB-4124 en anteriores estudios clínicos en Fase III a dosis de 25 y 50 mg es una sorprendente ventaja de administrar el medicamento localmente. Ventajas similares deben inducir a la administración local de otras antiprogesterinas.

Ejemplo 6. Administración vaginal de CDB-4124 para el tratamiento de fibromas uterinos

[0068] Siete mujeres con fibromas uterinos han completado 4 meses de tratamiento como parte de un estudio simple ciego. A estas mujeres se les administró por vía vaginal una dosis diaria de 12 mg de CDB-4124 durante un período de cuatro meses, y la dosificación se inició durante la fase lútea de los ciclos menstruales de las mujeres. Al final del período de tratamiento de cuatro meses, las siete mujeres dejaron de menstruar y todas mostraron una puntuación de la Tabla pictórica para la estimación del sangrado menstrual (PBAC) de 0 ($p=0,002$). También se observó una reducción estadísticamente considerable y clínicamente significativa en las puntuaciones del Cuestionario sobre síntomas de fibromas uterinos y calidad de vida (UFSQOL). La puntuación media de UFSQOL al inicio del estudio fue de 43,8 y al final del período de tratamiento de cuatro meses la puntuación media fue de 1,33 ($p=0,001$). Los síntomas relacionados tanto con el sangrado como con la masa corporal evaluados por el UFSQOL se redujeron drásticamente, y seis de las siete mujeres respondieron que ya no experimentaban síntomas relacionados con los fibromas. Como referencia, las mujeres con fibromas suelen tener una puntuación de 40 o más, mientras que las mujeres sin fibromas presentan puntuaciones de aproximadamente 20.

[0069] Se evaluó el cambio en el volumen de los fibromas al final del período de tratamiento de cuatro meses determinado mediante imágenes por resonancia magnética (IRM) y se observó una reducción mediana estadísticamente significativa (prueba ji cuadrado) del volumen total de fibromas del 36%.

[0070] En un estudio oral, se administraron dosis de 1, 3, 6, 9 y 12 mg de CDB-4124 durante un período de 10 semanas. En el estudio oral, todas las dosis se toleraron bien y se indujo el cese seguro del menstruado en dosis tan bajas como 3 mg. El cese del menstruado estaba directamente correlacionado con la eficacia de una dosis oral tanto en los fibromas uterinos como en la endometriosis. El análisis farmacocinético reveló que la administración vaginal de 12 mg de CDB-4124 resultó en aproximadamente 1/6 de la exposición sistémica de una dosis oral equivalente en función del área bajo la curva (ABC) y una exposición máxima (C_{max}) de aproximadamente 1/100 de una dosis oral de 50 mg.

[0071] Se observó que la concentración de CDB-4124 aumenta lentamente cuando el fármaco se administra por vía vaginal con respecto a la administración oral. Por lo tanto, el inicio de la amenorrea se retrasa cuando el fármaco se administra por vía vaginal, lo que exige que el fármaco se administre por vía vaginal durante las menstruaciones posteriores, lo que tiende a reducir la absorción del fármaco y es desagradable y técnicamente difícil para la paciente. La presente invención proporciona una solución a este problema al proporcionar un breve período de administración oral, que precede y se solapa a la administración vaginal, lo que acelera el inicio de la amenorrea al tiempo que conserva los beneficios de la administración vaginal.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para su uso en el tratamiento de una afección dependiente de la progesterona seleccionada del grupo que consiste en endometriosis y dolor asociado a ella, adenomiosis, endometriomas del ovario, dismenorrea, fibromas uterinos, hiperproliferación endometrial, cáncer de ovario y cáncer de cuello uterino en una mujer que lo necesite, donde el uso comprende:
- 10 (a) el uso de dicha composición que comprende un modulador selectivo del receptor de la progesterona (SPRM) seleccionado de CDB-4124 (21-metoxi-17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) y 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, donde la administración es oral por un período que comienza en el día 16 a 28 de un primer ciclo menstrual y termina el día 11-25 de un segundo ciclo menstrual posterior; y
- 15 (b) al mismo tiempo, el uso de dicha composición que comprende un SPRM seleccionado de CDB-4124 y 17 α -acetoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, donde la administración es vaginal durante el período que comienza el día 1-10 del segundo ciclo menstrual y donde las administraciones vaginales de dicha composición continúan hasta que se consigue un efecto terapéutico deseado.
- 20 2. Composición para su uso según la reivindicación, donde:
- a. la dosis de la composición que comprende SPRM administrada por vía oral es de 3 mg a 30 mg,
- b. la dosis de la composición que comprende SPRM administrada por vía vaginal es de 3 mg a 30 mg,
- c. la frecuencia de administración de la composición de SPRM administrada por vía oral es diaria o cada dos días,
- 25 d. la frecuencia de administración de la composición de SPRM administrada por vía vaginal es diaria o cada dos días,
- e. la composición de SPRM administrada por vía oral es un comprimido o cápsula,
- f. la composición de SPRM administrada por vía vaginal comprende un vehículo bioadhesivo,
- 30 g. la dosis de la composición de SPRM administrada por vía vaginal es de 3, 6, 12 o 24 mg,
- h. la dosis de la composición de SPRM administrada por vía vaginal es de 12 mg y/o
- i. la dosis de la composición de SPRM administrada por vía oral es de 3, 6, 12 o 24 mg.
- 35 3. Composición para su uso según las reivindicaciones 1 o 2, donde la afección dependiente de la progesterona es fibromas uterinos o endometriosis.
- 40 4. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la administración vaginal es intermitente.
- 45 5. Composición para su uso según la reivindicación 4, donde la administración vaginal se realiza a diario consecutivamente durante un periodo de aproximadamente cuatro meses seguidos de un periodo de discontinuación de suficiente longitud para permitir que la mujer menstrúe mediante una falta continua de tratamiento, seguido de administración vaginal a diario durante un periodo de aproximadamente cuatro meses, seguido de un periodo de discontinuación de suficiente longitud para permitir que la mujer menstrúe, después de lo cual la administración vaginal es diaria, y repetición de este patrón de administración y discontinuación de la administración durante tanto tiempo como sea necesario para lograr el tratamiento de la afección relacionada con la progesterona.

Figura 1

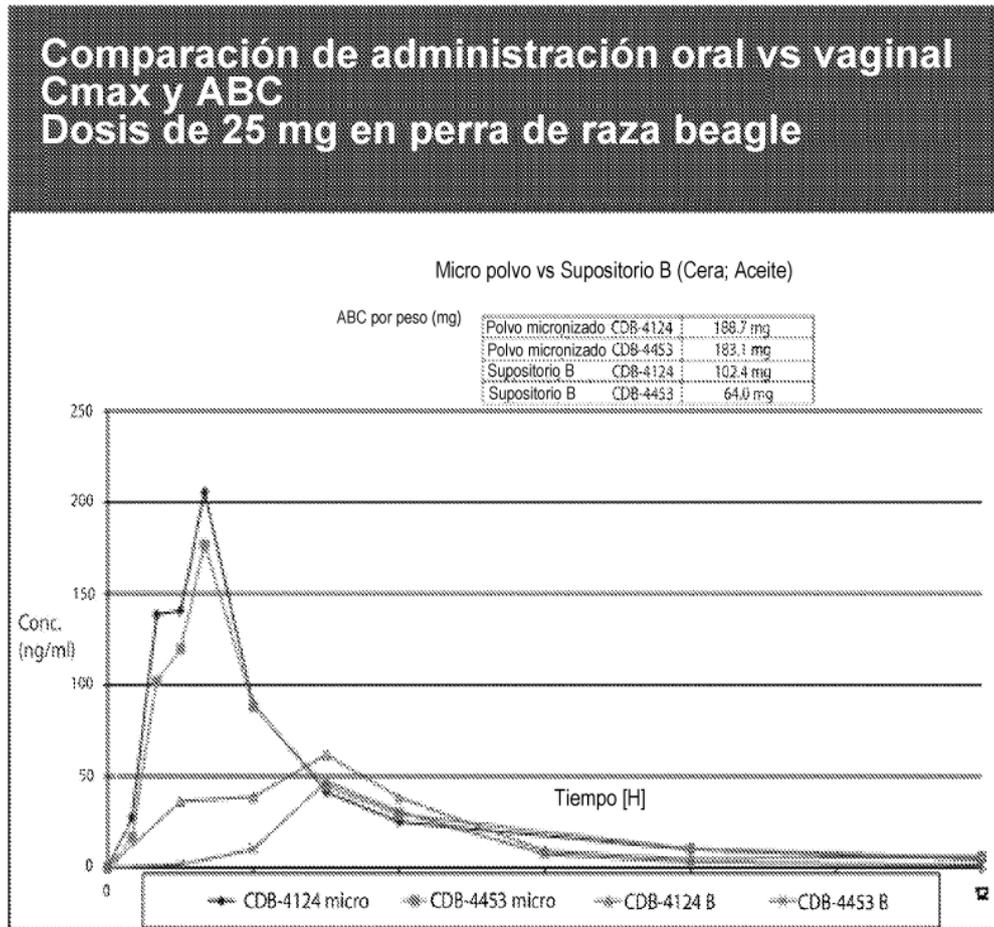


Figura 2

Estudio de C_{max} prevista para dosis baja actual

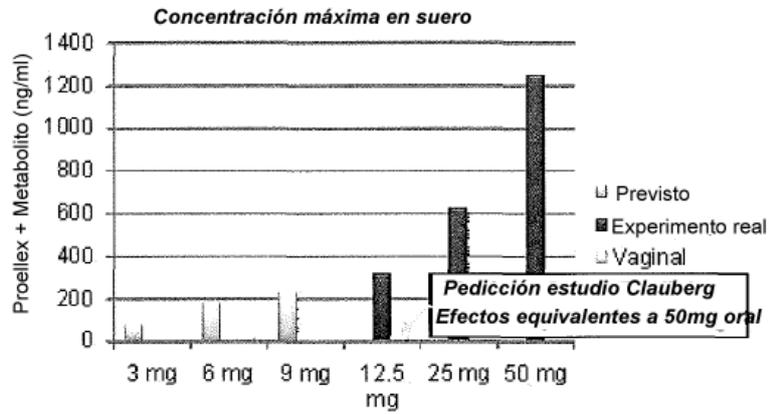


Figura 3

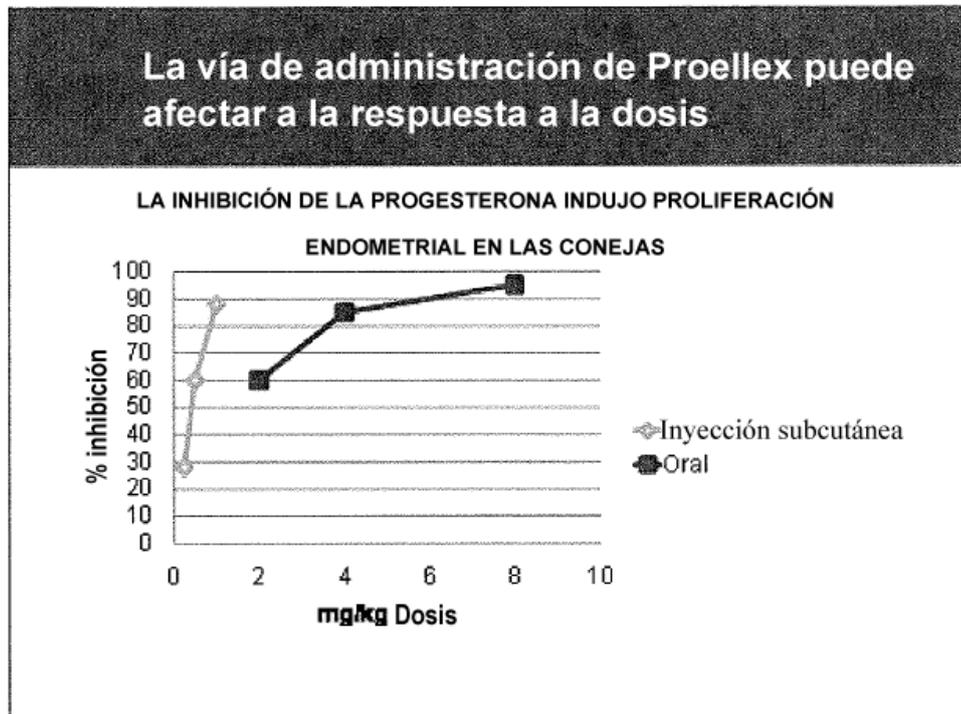


Figura 4

Evaluación in vivo de los efectos de la administración oral vs vaginal en endometrio de coneja

