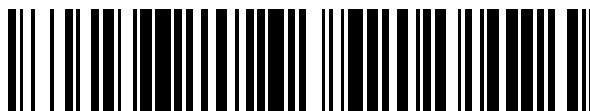


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 782**

51 Int. Cl.:

G01N 33/50

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2013 PCT/US2013/066490**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2014 WO14066568**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2013 E 13785801 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2912458**

54 Título: **Biomarcador no invasivo para identificar sujetos en riesgo de parto prematuro**

30 Prioridad:

24.10.2012 US 201261717724 P

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

22.11.2018

73 Titular/es:

**NYU WINTHROP HOSPITAL (100.0%)
259 First Street
Mineola, NY 11501 , US**

72 Inventor/es:

RAGOLIA, LOUIS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 690 782 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

Biomarcador no invasivo para identificar sujetos en riesgo de parto prematuro

5 Campo técnico

La presente invención se refiere en general a métodos para el diagnóstico de riesgo aumentado para parto prematuro durante el embarazo. La invención también se refiere a composiciones y métodos para aplicaciones de antagonistas del receptor de prostaglandina específico D2 (DP1 y DP2) como agentes terapéuticos tocolíticos novedosos. La invención se refiere a aplicaciones en las que podrían realizarse pruebas a las mujeres con un diagnóstico de parto prematuro o en riesgo significativo de parto prematuro, basándose en el historial médico y/u otros factores. La invención también se refiere a aplicaciones en las que pueden realizarse pruebas a las mujeres embarazadas a las 28 semanas de embarazo para evaluar la probabilidad del parto prematuro.

15 Antecedentes de la invención

El nacimiento prematuro es una causa principal de morbilidad y mortalidad neonatal, representando el 35 % de los gastos de cuidados sanitarios infantiles y el 10 % de todos los gastos de cuidados infantiles en los Estados Unidos. Además, los costes médicos desde el nacimiento hasta un año de edad son 10 veces mayores para bebés nacidos de forma prematura y/o con bajo peso al nacer en comparación con los bebés nacidos a término. La tasa de nacimiento prematuro ha aumentado uniformemente en 20 % desde 1990, siendo el 12,5 % de todos los nacidos de los Estados Unidos nacimientos prematuros. Por lo tanto, existe una necesidad clara y significativa para entender los mecanismos biológicos y moleculares que conducen al nacimiento prematuro, así como para mejorar la capacidad de un médico para predecir qué mujeres están en riesgo de parto prematuro.

Hay aproximadamente 500.000 nacimientos prematuros cada año en los Estados Unidos, de los que aproximadamente 30-70 % están asociados con un proceso infeccioso subyacente. La infección es un factor de riesgo importante para el nacimiento prematuro después de los factores de riesgo más uniformemente identificados, que incluyen: un historial de nacimiento prematuro, embarazo multifetal actual y algunas anomalías uterinas y/o del cuello uterino. La capacidad para identificar embarazos de alto riesgo en un estadio temprano conducirá a una reducción significativa en la incidencia del nacimiento prematuro y muy probablemente reduzca la incidencia de fallecimiento fetal, disminuya la tasa de parálisis cerebral y otros retardos del desarrollo neurológico. Mejorando la capacidad para identificar las personas en riesgo de nacimiento prematuro, también se proporciona el desarrollo de tratamientos nuevos y más eficaces para trabajo de parto prematuro.

Hay poco solapamiento entre los biomarcadores actuales del nacimiento prematuro, lo que sugiere que estos diversos biomarcadores predicen diferentes rutas que conducen al nacimiento prematuro, y lo que sugiere que la creación de un biomarcador altamente predictivo sería beneficiosa. En la actualidad, existen algunos biomarcadores que intentan predecir el trabajo de parto prematuro para evitar el parto prematuro. Estos biomarcadores incluyen fibronectina fetal, estriol salival, proteínas deciduales y endocrino/paracrino. La fibronectina fetal y el estriol salival se han examinado en cierto detalle, estando disponible en el mercado ahora la fibronectina fetal. El ensayo de fibronectina fetal se basa en la detección de fibronectina fetal, una forma glucosilada específica fetal de fibronectina. La teoría es que mayores cantidades de fibronectina fetal indican la alteración de la unión de las membranas fetales y las deciduas placentarias y por lo tanto predice el parto. En mujeres embarazadas sintomáticas, el ensayo tiene solamente eficacia limitada (58 % de sensibilidad) para predecir parto prematuro antes de terminar las 37 semanas de gestación. El principal beneficio del presente ensayo es la capacidad de excluir la capacidad de parto prematuro (85 % de especificidad) y de evitar intervenciones innecesarias. El parto comprende 5 acontecimientos: (1) ruptura de membrana; (2) dilatación del cuello uterino; (3) contracción miometrial; (4) separación placentaria; y (5) involución uterina. Aunque ensayos previamente disponibles podrían centrarse en la detección de solamente un subconjunto de estos acontecimientos (y por lo tanto potencialmente conducir a una mayor probabilidad de "falsos positivos" en la detección de una supuesta probabilidad aumentada de condiciones de nacimiento prematuro), la presente invención se refiere a un método novedoso para mayor sensibilidad (por ejemplo, detección de un factor unificado relacionado con las 5 etapas significativas del parto), junto con una eficacia más práctica para el diagnóstico y posiblemente tratar o prevenir un intervalo más amplio de condiciones de nacimiento prematuro potenciales. Véase, Patentes de Estados Unidos N.º 4919889; 5096830; 5223440; 5281522; 5431171; 5468619; 5516702; 5597700; 5641636; 5650394; 5698404; 5783396; 5877029; 5891722; 5968758; 6126597; 6126616; 6140099; 6149590; 6267722; 6312393; 6394952; 6544193; 6556977; 6610480; 6678669; 6867051; 6875567; 6936476; 7041063; 7191068; 7228295; 7270970; 7403805; 7488585; 7524636; 7528133; 7654957; 7709272; 7756559; 7809417; 7811279; 7863007; 7943294; 8060195; 8068990; 8114610; 8133859; 8160692; 8366640; 8372581; 8501688; 8517960; 8552364; Publicaciones de Patentes de los Estados Unidos N.º 20010023419; 20010025140; 20010053876; 20020031513; 20020046054; 20020049389; 20030004906; 20030099651; 20030105731; 20030113319; 20030139687; 20040014063; 20040039297; 20040039298; 20040078219; 20040100376; 20040197930; 20040241752; 20040266025; 20050101841; 20050131287; 20050163771; 20050260683; 20050277912; 20060008923; 20060014302; 20060024722; 20060024723; 20060024724; 20060024725; 20060024757; 20060040337; 20060166242; 20060166295; 20060204532; 20060204495; 20060240498; 20070016074; 20070128589; 20070142718; 20070161125; 20080009552; 20080090759; 20080254479; 20080299594;

20090036761; 20090055099; 20090058072; 20090068692; 20090081206; 20090171234; 20090227036; 20090299212; 20100008911; 20100017143; 20100029006; 20100093621; 20100145180; 20100311190; 20100318025; 20110028807; 20110040161; 20110065139; 20110090048; 20110159533; 20110166070; 20110184254; 20110237972; 20110312927; 20110312928; 20120009609; 20120040356; 20120046261; 20120052595; 20120082598; 20120157422; 20120196285; 20120202740; 20120238469; 20120238894; 20120270747; 20130029957; 20130053670; 20130071865; 20130171672; 20130177485; y 20130225922.

La medición de los cambios en los niveles de prostaglandina D2 sintasa de tipo Lipocalina (L-PGDS) en líquido cervicovaginal humano se ha sugerido como un posible indicador de la ruptura de membrana durante el embarazo. Shiki Y, Shimoya K, Tokugawa Y, Kimura T, Koyama M, Azuma C, Murata Y, Eguchi N, Oda H, Urade Y 2004 Changes of lipocalin-type prostaglandin D synthase level during pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 30: 65-70 (37).

Rachel J. A. Helliwell, Jeffrey A. Keelan, Keith W. Marvin, Linda Adams, Maxwell C. Chang, Ashmit Anand, Timothy A. Sato, Simon O'Carroll, Tinnakorn Chaiworapongsa, Roberto J. Romero y Murray D. Mitchell, "Gestational Age-Dependent Up-Regulation of Prostaglandin D Synthase (PGDS) and Production of PGDS-Derived Antiinflammatory Prostaglandins in Human Placenta", The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, vol. 91 n.º 2 pág. 597-606 (1 de febrero de 2006) analiza que las dos isoformas de PGDS (L-PGDS y H-PGDS) se inmunolocalizaron en regiones distintas de tejidos gestacionales a término y prematuros humanos. En tejidos vellosos placentarios, el marcaje específico para L-PGDS se identificó en la capa de sincitiotrofoblastos de placenta tanto prematura como a término, con tinción prominente de la membrana apical. A término, la tinción sincitial citoplasmática fue fácilmente evidente en el sincitio, dando lugar a una apariencia característica de cuentas. De forma similar, se observó inmunomarcaje de H-PGDS fuerte en la capa sincitial de la placenta prematura. Sin embargo, la localización celular de H-PGDS pareció cambiar con la edad gestacional y, a término, H-PGDS inmunorreactiva se localizó principalmente en células que revestían los capilares vellosos, con poco o ningún marcaje observado en el sincitio. El marcaje estaba completamente ausente en los controles negativos correspondientes en los que se preincubó anticuerpo primario con un exceso de 10 veces del péptido de bloqueo o se omitió completamente. En membranas gestacionales recogidas de embarazos tanto a término como prematuros, se observó inmunomarcaje fuerte para L-PGDS en las células de todos los tejidos, incluyendo células epiteliales amnióticas, reticulares, trofoblásticas coriónicas y deciduales. Por el contrario, solamente se observó marcaje muy débil de las membranas gestacionales para H-PGDS. No se observó marcaje en los controles negativos correspondientes. No se vio de forma evidente tinción significativa de leucocitos de infiltración, aunque en algunos portaobjetos se visualizaron células ocasionales positivas para L o H-PGDS entre células sanguíneas maternas. No hubo diferencia estadística en la cantidad neta de H-PGDS en ningún tejido como resultado del inicio del trabajo de parto a término o la presencia de infección intrauterina prematura. L-PGDS inmunorreactiva fue indetectable en tejidos gestacionales. ARNm de L-PGDS fue detectable en muestras amniótica, coriódécidua y placentaria vellosa. No hubo ningún efecto significativo de la infección intrauterina prematura o trabajo de parto a término en el nivel de expresión del ARNm de L-PGDS. Los niveles de ARNm de L-PGDS fueron significativamente mayores en la coriódécidua y la placenta que en el amnios. No hubo ninguna diferencia significativa en el nivel de expresión entre la coriódécidua y la placenta. La expresión de ARNm de H-PGDS fue detectable en los tres tejidos, sin ningún efecto significativo de infección intrauterina prematura o trabajo de parto a término. El análisis de los datos combinados para cada tejido reveló que la expresión relativa de ARNm de H-PGDS era menor en el amnios y la coriódécidua, con un nivel significativamente mayor de expresión en la placenta vellosa.

Véase también, Olson DM, Ammann C, "Role of the prostaglandins in labour and prostaglandin receptor inhibitors in the prevention of preterm labour", Front Biosci.; 12: 1329-43 (1 ene. 2007)., y Pirianov G, Waddington SN, Lindström TM, Terzidou V, Mehmet H, Bennett PR, "The cyclopentenone 15-deoxy-delta12,14-prostaglandin J2 delays lipopolysaccharide-induced preterm delivery and reduces mortality in the newborn mouse", Endocrinology 150(2):699-706 (Epub 9 oct 2008, feb 2009).

Los documentos US 7.399.596 y US 20070020609 analizan el uso de los niveles de L-PGDS para predecir la hipertensión inducida por el embarazo. Véase también, documentos US 7.902.373, 7.794.953, 7.582.643, 7.314.727, 7.109.044, 6.790.635, 6.605.705, 6.410.583, 20110021599, 20100323911, 20100251394, 20080233597, 20080227113, 20070196864, 20070003992, 20040038314, 20030190678.

Están disponibles agonistas y antagonistas de DP1/DP2 específicos, por ejemplo BW245C (5-(6-carboxihexil)-1-(3-ciclohexil-3-hidroxipropil-hidantoína), AS702224, TS-022, 15R-metil-PGD₂, 13-14-dihidro-15-ceto-PGD₂, AM156, AM206, L-745870, 15R-PGD(2), MK-0524, BWA868C, BW24-SC, BAY-u3405, 15-desoxi-Delta12,14-prostaglandina J2 (15d-PGJ2), 11-desoxi-11-metilen PGD₂, G₆6983 (PKOP α , Δ , ϵ , ζ) G₆6976 (PKC α), GF10923X (PKC α , Δ , ϵ), LY333531 (PKC β), SB203580 (p38MAPK), SB203580, CD200, FGF18, GPRC5D, GPR49, LRR15, Serpina A, CDT6, BMP2, LHX2, TBS1, MYCN, NR4A2, MEST, TM4SF1, CRLF1, TNFRSF12A, SELENBP1, GPR161, HEPH, FZD7, y CLIC4, CCL18, Col11A1, Col3A1, CD4, Cd1a, FCER1A, HLA-C, HLA-DPA1, IGF1, GPR105, PDGFRL, ADRA2A, CCL19, CORN, 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor PGD₂ N-ciclopropilamida, 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor PGD₁ N-ciclopropilmetilamida, 16-fenoxi-17,18,19,20-PGD₁ N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)amida; 17-fenil-18,19,20-trinor PGD₂ N-ciclopropilamida, 17-fenil-18,19,20-trinor PGD₁ N-ciclopropilmetilamida, 17-fenil-18,19,20-trinor PGD₂ N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)amida; 16-(3-clorofenil)-17,18,19,20-tetranor PGD₂ N-ciclopropilamida, 16-(3-clorofenil)-17,18,19,20-tetranor PGD₁ N-ciclopropilmetilamida, 6-(3-clorofenil)-17,18,19,20-tetranor PGD₁ N-(1,3-

dihidroxiopropan-2-il)amida, (Z)-isopropil 7-((R)-2-((R)-3-hidroxi-5-fenilpentil)-5-oxociclopent-2-enil)hept-5-enoato, (Z)-isopropil 7-((R)-2-((R,E)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)-5-oxociclopent-2-enil)hept-5-enoato, (Z)-N-etil-7-((R)-2-((R,E)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)-5-oxociclopent-2-enil)hept-5-enamida, (Z)-N-etil-7-((R)-2-((S,E)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-enil)-5-oxociclopent-2-enil)hept-5-enamida, ácido (Z)-7-((R)-2-((R,E)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)-5-oxociclopent-2-enil)hept-5-enoico, (Z)-7-((R)-2-((R,E)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)-5-oxociclopent-2-enil)-N-metilhept-5-enamida, ácido (Z)-7-((R)-2-((R,E)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)-5-oxociclopent-2-enil)hept-5-enoico, (Z)-isopropil-7-((R)-2-((R,E)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)-5-oxociclopent-2-enil)hept-5-enoato, (Z)-7-((R)-2-((R,E)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)but-1-enil)-5-oxociclopent-2-enil)-N-metilhept-5-enamida o una sal, un hidrato, un solvato, un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable de los mismos. Estos agentes pueden usarse solos o en combinación, y pueden administrarse simultánea o secuencialmente. Véase también, documentos 2011/0144160, 2011/0130453, 2011/0112134, 2011/0098352, 2011/0098302, 2011/0071175, 2011/0060026, 2011/0034558, 2011/0028717, 2011/0021599, 2011/0021573, 2011/0002866, 2010/0330077.

Sumario

La presente invención describe, por ejemplo, métodos como se definen en las reivindicaciones para aplicar y correlacionar la medición clínica de concentraciones de L-PGDS de secreciones vaginales del cuello uterino de mujeres embarazadas con la probabilidad relacionada de parto a término o prematuro.

La invención también describe métodos y composiciones, específicamente antagonistas o inhibidores del receptor de prostaglandina D2 (DP1 y DP2), como agentes tocolíticos potenciales.

En una realización se proporciona un método para evaluar la probabilidad del parto prematuro para una mujer embarazada con membranas intactas, comprendiendo el método recoger una muestra de secreción vaginal del cuello uterino de una mujer embarazada con membranas intactas; medir la concentración de prostaglandina D2 sintasa de tipo de lipocalina (L-PGDS) en la muestra y analizar la concentración de L-PGDS medida, caracteriza por que la concentración de L-PGDS en la secreción vaginal del cuello uterino aumenta antes de la ruptura de membranas, y la concentración se correlaciona con una probabilidad promedio mayor o menor en relación con la población convencional relevante para ruptura de membranas y parto prematuro.

Según una realización, una concentración de L-PGDS mayor de 1,8 µg/ml indica una mayor probabilidad de parto prematuro.

La secreción vaginal del cuello uterino puede recogerse con una esponja.

Basándose en el nivel de L-PGDS, puede administrarse al menos un antagonista del receptor de prostaglandina D2 como una gente tocolítico. El al menos un antagonista del receptor de prostaglandina D2 puede comprender un antagonista del receptor de DP1 y/o un antagonista del receptor de DP2.

La concentración de L-PGDS puede determinarse usando un Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (ELISA) de tipo sándwich de anticuerpos. La concentración de L-PGDS se puede normalizar con respecto a niveles proteicos en las secreciones vaginales del cuello uterino para su análisis.

Otro objetivo proporciona una composición que comprende al menos uno de un antagonista del receptor de prostaglandina DP1, prostaglandina DP2 y/o un inhibidor de L-PGDS selectivo que comprende uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en AM 156 (ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluoro-metil-bifenil-3-il}-acético, sal sódica) y AM206 (ácido 5-{2-[(benzoiloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-trifluorometil-fenil}-piridin-3-il)acético, sal sódica), MK-0524 (ácido [(3R)-4-(4-cloro-bencil)-7-fluoro-5-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]-acético), AM-853 (ácido 2-(4-(4-{*terc*-butilcarbamoil)-2-(2-cloro-4-ciclopropilfenil sulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acético), BW868C (3-bencil-5-(6-carbohexil)-1-(2-ciclohexil)-2-hidroxietilamino)-hidantoína), S-5751 (ácido (Z)-7-[(1R,2R,3S,5S)-2-(5-hidroxi benzo[b]tiofen-3-ilcarbonilamino)-10-norpinan-3-il] hept-5-enoico), BAY-u3405 (Ramatroban, ácido 3(R)-[[[4-fluorofenil)sulfonil]amino]-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-propanoico) y AT-56 (4-dibenzo[a,d] ciclohepten-5-iliden-1-[4-(2H-tetrazol-5-il)-butil]-piperidina) para su uso en el tratamiento y la prevención de parto prematuro en una mujer embarazada de modo que el parto prematuro se evite o se mitigue.

La administración puede depender de forma selectiva de un nivel de L-PGDS medido, por ejemplo, en una secreción vaginal del cuello uterino.

Se ha mostrado que el resveratrol reduce la formación de Prostaglandina D2 supuestamente inhibiendo la ciclooxigenasa (COX), especialmente COX-2. Véase, Lena Wendeburg, Antonio Carlos Pinheiro de Oliveira, Harsharan S Bhatia, Eduardo Candelario-Jalil y Bernd L Fiebich, "Resveratrol inhibits prostaglandin formation in IL-1β-stimulated SK-N-SH neuronal cells", J. Neuroinflammation 2009, 6:26. Por lo tanto, puede emplearse provechosamente resveratrol u otro inhibidor de COX-2 no teratogénico.

El al menos un antagonista del receptor de prostaglandina DP1, prostaglandina DP2 y/o inhibidor de L-PGDS se administra por vía oral, por inhalación, a través de una membrana mucosa, por vía transdérmica, por vía tópica, por vía rectal o por vía parenteral.

El al menos un antagonista del receptor de prostaglandina DP1, prostaglandina DP2 y/o inhibidor de L-PGDS pueden administrar para conseguir un efecto terapéutico simultáneo con otro agente tocolítico que no sea un antagonista del receptor de prostaglandina D2 y no sea un inhibidor de L-PGDS. Por ejemplo, el otro agente tocolítico puede comprender un agonista β_2 , tal como terbutalina, Ritodrina, Fenoterol o Salbutamol. El otro agente tocolítico puede comprender también un inhibidor de ciclooxigenasa de fármaco antiinflamatorio no esteroideo, tal como Indometicina o sulindac. El tocolítico puede ser un bloqueador del canal de calcio, tal como nifedipina, un inhibidor de cadena ligera de miosina tal como sulfato de magnesio o un inhibidor de axitocina tal como Atosiban.

Un objetivo adicional proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica de una composición que comprende al menos uno de un antagonista del receptor de prostaglandina DP1 o prostaglandina DP2 y/o un inhibidor de L-PGDS para su uso como se ha definido anteriormente, en una cantidad eficaz y no teratogénica para retardar el parto prematuro en una mujer embarazada cuando se administra en dosis repetidas. El al menos un antagonista del receptor de prostaglandina DP1 o prostaglandina DP2 comprende uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en AM156 (ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluoro-metil-bifenil-3-il}-acético, sal sódica) y AM206 (ácido 5-{2-[(benzoiloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-trifluorometil-fenil}-piridin-3-il)-acético, sal sódica), MK-0524 (ácido [(3R)-4-(4-cloro-bencil)-7-fluoro-5-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]-acético), AM-853 (ácido 2-(4-(4-{terc-butylcarbamoil}-2-(2-cloro-4-ciclopropilfenil sulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acético), BW868C (3-bencil-5-(6-carbohexil)-1-(2-ciclohexi)-2-hidroxietilamino)-hidantoína), S-5751 (ácido (Z)-7-[(1R,2R,3S,5S)-2-(5-hidroxi benzo[b]tiofen-3-ilcarbonilamino)-10-norpinan-3-il]hept-5-enoico), BAY-u3405 (Ramatroban, ácido 3(R)-[[4-fluorofenil)sulfonil]amino]-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-propanoico) y el inhibidor de L-GPDS comprende AT-56 (4-dibenzo[a,d] ciclohepten-5-iliden-1-[4-(2H-tetrazol-5-il)-butil]-piperidina).

Breve descripción de los dibujos

Las FIGURAS 1A y 1B presentan datos de un estudio preliminar de muestras de mujeres embarazadas que correlacionan los niveles de L-PGDS en secreciones vaginales del cuello uterino con el parto a término o prematuro.

La FIGURA 2 presenta datos de un estudio de muestras de mujeres embarazadas que correlacionan los niveles de L-PGDS en secreciones vaginales del cuello uterino con parto a término o prematuro.

La FIGURA 3 presenta datos de estudios de animales (murinos) para demostrar la relación entre los niveles menores de L-PGDS y la probabilidad de viabilidad y nacimiento a término con éxito.

La FIGURA 4 muestra PAGE bidimensional de Isoformas de L-PGDS de CVS Humanas.

Descripción detallada

Métodos y procedimientos para evaluación de riesgos para parto prematuro

Las secreciones vaginales del cuello uterino (CVS) se recogen fácilmente y constituyen un procedimiento mínimamente invasivo. Durante un examen con espéculo estéril de una mujer embarazada, se aplica una esponja de gel Week al orificio externo del cuello uterino durante aproximadamente un minuto. La esponja se retira después y se coloca en una solución de tampón que contiene solución salina fisiológica, tampón Trizma, inhibidores de proteasa (EDTA, fluoruro de fenilmetilsulfonilo, pepstatina) y agentes antibacterianos (tales como acida sódica). Este proceso de recogida de muestras es muy similar al usado para otros ensayos clínicos rutinarios (por ejemplo, fibronectina fetal) que usan secreciones del cuello uterino para el material de muestra de partida. Preferentemente, la solución de tampón tiene una concentración proteica baja, por ejemplo, se produce con una cantidad pequeña o sin albúmina de suero bovino (BSA). Esta BSA no es necesaria para estabilizar la L-PGDS, y puede interferir con su medición.

Los niveles de concentración de L-PGDS de las muestras de secreción vaginal del cuello uterino se determinan después mediante un ELISA de tipo sándwich de anticuerpo. Como una etapa inicial, se purifica anticuerpo contra L-PGDS inducido en conejos mediante cromatografía de hidroxipatita, seguido de una purificación de inmunoafinidad en una columna de gel Affi-Gel 15.

El anticuerpo purificado se diluye después hasta 10 $\mu\text{g/ml}$ en tampón de carbonato de sodio 0,2 M, pH 9,0, y se añaden 50 μl a cada pocillo de una placa Nunc-Immuno con superficie Maxi Sorp durante una noche a 4 °C. Los pocillos se lavan después con BSA al 0,1 %/Tween 20 al 0,05 % en PBS 4 veces y se bloquean con BSA al 1 % en PBS durante 1 hora. Los plasmas diluidos o patrones de L-PGDS (1,2 a 75 ng/ml) se incuban en Bloque durante 90 minutos, después se lavan como anteriormente. Un anticuerpo anti-L-PGDS secundario, inducido en pollos, a 4 ng/ml en tampón de lavado, se incubaba en los pocillos durante 1 hora y después se lava, como anteriormente. Se añade anticuerpo de cabra marcado con peroxidasa de rábano picante anti-pollo a 1:10.000 en tampón de lavado durante 1 hora y después se lava la placa, como anteriormente, se revela en una solución de 3,3',5,5'

tetrametilbenzidina 0,01, se detiene con 50 µl de ácido sulfúrico 1 N, y se lee a 450 nm en un lector de microplacas. La concentración de L-PGDS se determina mediante la curva patrón obtenida representando la absorbancia frente a la concentración correspondiente de un patrón de L-PGDS.

Este ensayo también se adapta para una matriz de suspensión de BioPlex para cuantificación similar. El ensayo también es susceptible de desarrollo para procesar las muestras en un PAGE bidimensional y determinar las isoformas de L-PGDS particulares presentes/ausentes de las muestras de CVS que pueden ser indicativas de una mayor propensión al nacimiento prematuro. Se entiende y se cree que un anticuerpo para la isoforma específica puede crearse para ajustar el método de detección.

Al evaluar las muestras de ensayo, las concentraciones de L-PGDS determinadas mediante ELISA se normalizan con respecto a niveles de proteínas en la CVS. El contenido proteico de las muestras se determina mediante el método de BCA, que se ha usado habitualmente para cuantificar los niveles de proteínas en lisados celulares.

Los nuevos marcadores de la presente invención son altamente sensibles y específicos (por ejemplo, 90 % o más). En un estudio preliminar, a un nivel de 90 % de especificidad, el tamaño de muestra produce un nivel de confianza al 95 %, que indica alta precisión, con un margen de error de aproximadamente 5 %. La recogida de datos de ensayo de mujeres embarazadas es continua y se han establecido estudios que producen resultados significativos como se demuestra en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1
L-PGDS de CVS (ng/ml)

N.º de ID de Paciente	CVS (semanas)	A término Parto a término	Días hasta el parto	Prematuro			
				N.º de ID de Paciente	CVS (semanas)	Parto prematuro	Días hasta el parto
17	26	607	84	20	30	7653	11
19	26	725	86	21	30	4839	24
24	26	818	93	23	32	2589	2
26	31	1163	58	28	28	1033	2
27	33	282	32	30	32	4926	1
29	25	782	85				
31	25	872					
33	30	1798	57				
34	29	2717	66				
36	25	1056					
37	27	1308					
MEDIA	28	1103	70	MEDIA	30	4208	8
ETM	1	201	6	ETM	1	761	3

Nota:

- Muestras actuales recogidas a entre 28-30 semanas de gestación
- Nivel de L-PGDS ~4 veces mayor que en embarazos que llegan a término
- Tiempo promedio hasta el parto basado en L-PGDS 8 días frente a 70 días con niveles menores
- Actualmente un punto de corte de < 1,8 µg/ml de L-PGDS parecería distinguir ~91 % de los partos a término

El análisis estadístico de estos datos indica que altos niveles de L-PGDS (es decir, niveles de L-PGDS por encima de 1,8 µg/ml) predicen una mayor probabilidad de parto prematuro en sujetos humanos. La ilustración gráfica de este análisis se representa en las Figuras 1A y 1B. Los hallazgos de los estudios indican que los niveles de L-PGDS en mujeres embarazadas susceptibles de parto prematuro tienen un promedio de un aumento cuádruple frente a niveles en mujeres cuyos embarazos llegan a término, y que el tiempo promedio hasta el parto para mujeres con niveles de L-PGDS elevados es de 8 días, en comparación con 70 días para las mujeres que no demuestran dichos niveles elevados.

El patrón de L-PGDS elevada en parto prematuro es generalmente coherente con el aumento predicho. Debido a que el nivel de L-PGDS tiene un cambio normal durante la gestación, las muestras de CVS se toman preferentemente y los ensayos de L-PGDS se realizan cada dos semanas.

Una ventaja clave de este ensayo con respecto al ensayo de fibronectina fetal actual (fFN) es que el presente ensayo predeciría el nacimiento prematuro durante el periodo gestacional completo hasta el parto. Un fFN negativo, aunque es muy preciso, solamente es válido para una ventana de dos semanas. Resulta interesante que, en el estudio indicado a continuación, hubo varias muestras que fueron fFN negativas, pero en última instancia fueron prematuras. El presente ensayo mostró L-PGDS elevada, y fue predictivo de nacimiento prematuro.

La Figura 2 muestra resultados de un estudio mayor. Los datos muestran que para 163 pacientes, 36 fueron

prematurados (nacimiento a menos de 37 semanas de gestación), con una mediana de L-PGDS de 8,566 ng/ml/ng de proteína y 127 llegaron a término con una mediana de 28.247 ng/ml/ng de proteína. Los resultados mostraron que la diferencia en la mediana de los valores entre los dos grupos es mayor que lo que se esperaría al azar; hay una diferencia estadísticamente significativa ($P = <0,001$). Véase Tabla 2.

TABLA 2

Ensayo de suma de rangos de Mann-Whitney

Grupo	N	Ausente	Mediana	25 %	75 %
Prematuro	36	0	28247,587	17051,503	47944,682
A término	127	0	8566,720	4663,511	12857,063
Estadístico U de Mann-Whitney = 694,000					
T = 4544,000 n(pequeño)= 36 n(grande)= 127 ($P = <0,001$)					

La diferencia en la mediana de los valores entre los dos grupos es mayor que lo que se esperaría al azar; hay una diferencia estadísticamente significativa ($P = < 0,001$).

Se realizaron estudios animales realizados para determinar las correlaciones entre las concentraciones de L-PGDS y la viabilidad del nacimiento y/o riesgo de nacimiento prematuro con ratones con supresión de L-PGDS y ratones que sobreexpresan L-PGDS transgénicos. Los resultados se demuestran en la Figura 3. Los estudios validan en gran medida los presentes hallazgos de que los niveles de concentración menores de L-PGDS tienden a aumentar las probabilidades de nacimiento a término con éxito, según el presente modelo murino. Los hallazgos de estos estudios animales validan de forma cruzada los hallazgos de estudios humanos (por ejemplo, como se ha presentado anteriormente en la Tabla 1).

La Tabla 3 muestra datos que demuestran que en nacimiento prematuro inducido por LSP, hay un aumento triple de crías/embarazo de ratones viables en los que tienen supresión de L-PGDS y una reducción de 15 veces en crías/embarazo viables en los transgénicos que sobreexpresan L-PGDS en comparación con los controles de C57BL/6. Esto implica que L-PGDS está relacionado de forma causal con el nacimiento prematuro, y no meramente correlacionado con él.

TABLA 3

Experimento n.º	C57BL/6							L-PGDS KO							L-PGDS KI						
	1	2	3	4	5	Total	ETM	1	2	3	4	5	Total	ETM	1	2	3	4	5	Total	ETM
Hembras	2	4	3	5	3	17	0,5	0	3	2	3	2	10	0,5	0	1	4	4	6	15	1,1
Embarazadas																					
Crías viables	1	5	0	5	7	18	1,3	0	8	9	16	0	33	3,0	0	0	0	1	0	1	0,2
Resultado adverso	15	19	21	12	19	77	2,1	0	2	1	11	2	16	2,0	0	4	23	25	56	108	9,9
Crías/Embarazo Viables						1,06							3,30							0,07	

En un estudio de ratones C57BL/6 embarazados con implantación de bombas osmóticas Alzet que contenían antagonistas tanto de DP1 como de DP2 (BWA868C y 11-desoxy-11-metilen prostaglandina D2 a 1,0 µg/ml o vehículo de PBS) se inyectó lipopolisacárido (LPS) (20 µg) el día 14 de embarazo para inducir el nacimiento prematuro. En el grupo de control solamente con LPS, el 80 % padecieron resultados adversos (nacimiento prematuro o muerte fetal), y el 20 % tuvieron resultados normales. En el grupo experimental LPS más antagonista de DP1 y DP2, el 50 % padeció resultados adversos y el 50 % tuvo resultados normales. Esto demuestra que la administración de antagonistas del receptor de prostaglandina D2 puede realizarse a mamíferas embarazadas para interrumpir el trabajo de parto prematuro y, más en particular, para evitar el trabajo de parto prematuro inducido por agentes infecciosos, especialmente los que producen lipopolisacáridos. Debido a que la ruta de trabajo de parto prematuro tiene elementos comunes, es probable que los antagonistas del receptor de prostaglandina D2 también actúen para bloquear el trabajo de parto prematuro de otras causas.

Podrían administrarse como agentes terapéuticos tocolíticos compuestos químicos que influyen en los niveles de L-PGDS en mujeres embarazadas. Las realizaciones preferidas de dichos agentes tocolíticos eficaces incluyen antagonistas del receptor de prostaglandina D2 (DP1 o DP2), tales como BWA868C, véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos N.º 6395499; 6878522; 6884593; 7144913; 7217725; 7517889; 7642249; 8067445; 8071807; 8193183; 8242145; 8338484; 8362044; 8378107; 8383654; 8426449; 8497381; 8501959; 8524748; Publicaciones de Patentes de los Estados Unidos N.º 20020022218; 20030027854; 20040162323; 20040180934; 20040185509; 20040197834; 20050215609; 20070054951; 20070244131; 20070249686; 20070265278; 20070265291; 20080194600; 20080261922; 20090036469; 20090176804; 20090197959; 20100004331; 20100075990; 20100081673; 20100113503; 20100130574; 20100298368; 20110021573; 20110039852; 20110098302; 20110098352; 20110112134; 20110130453; 20110144160; 20110152338; 20110190227; 20110245303; 20110301168; 20110312974; 20110318308; 20110319445; 20120004233; 20120016029; 20120022119; 20120058123; 20120059055; 20130005728; 20130005741; 20130065902; 20130079375; 20130109685; 20130158036. Según la presente invención, se usan antagonistas del receptor de prostaglandina D2

como se definen en el tratamiento y la prevención de parto prematuro administrando una cantidad terapéutica a una mujer embarazada que lo necesite. Las vías apropiadas de administración, dosificaciones y frecuencias de administración de estos antagonistas del receptor de prostaglandina D2 agentes tocolíticos pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia, por ejemplo, practicantes médicos.

Más en particular, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden agentes terapéuticos tocolíticos activos como se definen con un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento y la prevención de parto prematuro en una mujer embarazada. Se pretende que la composición farmacéutica de la presente invención abarque un producto que comprenda el principio o los principios activos, por ejemplo, antagonistas del receptor de prostaglandina D2, y el ingrediente o los ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que pueda resultar, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más cualesquiera de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

Por ejemplo, los antagonistas del receptor de prostaglandina D2 (DP1/DPGTR, DP2/CRTH2) disponibles incluyen AM156 (ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluoro-metil-bifenil-3-il}-acético, sal sódica), y AM206 (ácido 5-{2-[(benzoioxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-trifluorometil-fenil}-piridin-3-il}-acético, sal sódica), MK-0524 (ácido [(3R)-4-(4-cloro-bencil)-7-fluoro-5-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]-acético), AM-853 (ácido 2-(4-(4-(*tert*-butylcarbamoil)-2-(2-cloro-4-ciclopropilfenil sulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acético), BW868C (3-bencil-5-(6-carbohexil)-1-(2-ciclohexil-2-hidroxiethylamino)-hidantoína), S-5751 (ácido (Z)-7-[(1R,2R,3S,5S)-2-(5-hidroxibenzo[b]tiofen-3-ilcarbonilamino)-10-norpinan-3-il]hept-5-enoico), BAY-u3405 (Ramatroban, ácido 3(R)-[(4-fluorofenil) sulfonyl]amino]-1,2,3,4- tetrahydro-9H-carbazol-9-propanoico). Dichos agentes, u otros que se conocen o se dan a conocer, pueden usarse solos, en combinación o subcombinación. En algunos casos, los efectos pueden potenciarse mediante la acción selectiva en DP1 o DP2, y por lo tanto pueden seleccionarse agentes apropiados. De forma análoga, según sea apropiado, puede administrarse o administrarse simultáneamente un agonista/antagonista mixto que comprenda un único agente o múltiples agentes.

Para el uso en el tratamiento de trabajo de parto prematuro, los agentes terapéuticos tocolíticos pueden administrarse por vía oral, por pulverización de inhalación, por vía tópica, por vía transdérmica, por vía parenteral o por vía rectal en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos, adyuvantes y transportadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, técnicas de inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o infusión. Los agentes terapéuticos tocolíticos, por ejemplo antagonistas del receptor de prostaglandina D2, pueden co-administrarse con otros agentes terapéuticos y son adecuados para terapias de combinación simultáneas y/o secuenciales. La presente invención abarca además la co-administración a una mujer embarazada de una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de un agente terapéutico tocolítico, que es al menos uno de un antagonista del receptor de prostaglandina D2 y un inhibidor de L-PGDS selectivo, opcionalmente con otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, otros antagonistas del receptor de prostaglandina D2, bien simultáneamente o bien secuencialmente como parte de un régimen de tratamiento de terapia de combinación. El inhibidor de L-PGDS selectivo, que es AT-56 (4-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden-1-[4-(2H-tetrazol-5-il)-butil]-piperidina) puede usarse solo o en combinación con un antagonista de DP1 y/o DP2. Las cantidades terapéuticas de agentes terapéuticos activos como se administran en terapia de combinación pueden ser las usadas habitualmente para cada agente terapéutico activo cuando se administra solo, o las cantidades pueden dar como resultado una dosificación o dosificaciones menores para uno o más de los agentes terapéuticos activos.

Como se muestra en la Figura 4, diferentes isoformas de L-PGDS aparecen en muestras de CVS de nacimiento prematuro que para nacimientos a término. Por lo tanto, un inmunoensayo selectivo puede implementarse basándose en la capacidad de determinados anticuerpos para diferenciar entre las isoformas. Los inmunoensayos pueden incluir radioinmunoensayos, inmunoensayos ligados a enzima, inmunoensayos fluorescentes y similares.

Por otro lado en un ensayo radiométrico que busca determinar una relación entre isoformas, o entre una única isoforma y el total, durante la purificación, puede preferirse para evitar enriquecimiento selectivo y por lo tanto la inmunopurificación puede emplear un anticuerpo no específico o una mezcla equilibrada de anticuerpos para asegurar que las concentraciones de muestras de CVS no se alteren durante el procesamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un método para evaluar la probabilidad de parto prematuro para una mujer embarazada con membranas intactas, comprendiendo el método:

medir la concentración de prostaglandina D2 sintasa de tipo lipocalina (L-PGDS) en una muestra de secreción vaginal del cuello uterino recogida de una mujer embarazada con membranas intactas;
y analizar la concentración de L-PGDS medida,

caracterizado por que la concentración de L-PGDS en la secreción vaginal del cuello uterino aumenta antes de la ruptura en las membranas, y la concentración se correlaciona con una probabilidad por encima o por debajo del promedio en relación con la población convencional relevante para ruptura de membranas y parto prematuro.

2. El método de la reivindicación 1, **caracterizado por que** una concentración de L-PGDS mayor de 1,8 µg/ml indica una mayor probabilidad de parto prematuro.

3. El método de la reivindicación 1, que comprende además para una mujer embarazada con una probabilidad por encima del promedio en relación con la población convencional relevante para ruptura de membranas y parto prematuro, supervisión de la concentración de L-PGDS en una muestra de secreción vaginal del cuello uterino recogida de dicha mujer embarazada con membranas intactas y riesgo elevado de ruptura prematura de membranas después de haberse administrado a dicha mujer embarazada al menos una composición del grupo de un antagonista del receptor de prostaglandina D2 y un inhibidor de L-PGDS, que comprende uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en AM156 (ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluoro-metil-bifenil-3-il}-acético, sal sódica), y AM206 (ácido 5-{2-[(benzoiloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-trifluorometil-fenil}-piridin-3-il}-acético, sal sódica), MK-0524 (ácido [(3R)-4-(4-cloro-bencil)-7-fluoro-5-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]-acético), AM-853 (ácido 2-(4-(4-(*terc*-butilcarbamoil)-2-(2-cloro-4-ciclopropilfenil sulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil)acético), BW868C (3-bencil-5-(6-carbohexil)-1-(2-ciclohexil-2-hidroxi-etilamino)-hidantoína), S-5751 (ácido (Z)-7-[(1R,2R,3S,5S)-2-(5-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il-carbonilamino)-10-norpinan-3-il]hept-5-enoico) y BAY-u3405 (Ramatroban, ácido 3(R)-[[[4-fluorofenil)sulfonil]amino]-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-propanoico) y AT-56 (4-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden-1-[4-(2H-tetrazol-5-il)-butil]-piperidina) como un agente tocolítico.

4. El método de la reivindicación 3, caracterizado por que el al menos un antagonista del receptor de prostaglandina D2 comprende una composición seleccionada del grupo que consiste en un antagonista del receptor de DP1 y un antagonista de DP2.

5. El método de la reivindicación 3, **caracterizado por que** la composición comprende un inhibidor de L-PGDS selectivo.

6. El método de la reivindicación 1, **caracterizado por que** la concentración de L-PGDS se determina usando un Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (ELISA) de tipo sándwich de anticuerpo.

7. El método de la reivindicación 1, **caracterizado por que** se normaliza la concentración de L-PGDS a niveles proteicos en las secreciones vaginales del cuello uterino para su análisis.

8. Una composición que comprende al menos uno de un antagonista del receptor de prostaglandina DP1, un antagonista del receptor de prostaglandina DP2 y un inhibidor de L-PGDS selectivo que comprende uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en AM156 (ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluoro-metil-bifenil-3-il}-acético, sal sódica), y AM206 (ácido 5-{2-[(benzoiloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-trifluorometil-fenil}-piridin-3-il}-acético, sal sódica), MK-0524 (ácido [(3R)-4-(4-cloro-bencil)-7-fluoro-5-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]-acético), AM-853 (ácido 2-(4-(4-(*terc*-butilcarbamoil)-2-(2-cloro-4-ciclopropilfenil sulfonamido)fenoxi)-5-cloro-2-fluorofenil) acético), BW868C (3-bencil-5-(6-carbohexil)-1-(2-ciclohexil-2-hidroxi-etilamino)-hidantoína), S-5751 (ácido (Z)-7-[(1R,2R,3S,5S)-2-(5-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il-carbonilamino)-10-norpinan-3-il]hept-5-enoico), BAY-u3405 (Ramatroban, ácido 3(R)-[[[4-fluorofenil) sulfonil]amino]-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-propanoico) y AT-56 (4-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden-1-[4-(2H-tetrazol-5-il)-butil]-piperidina) para uso en el tratamiento y la prevención de parto prematuro en una mujer embarazada.

9. La composición para uso según la reivindicación 8 **caracterizada por que** se administra por vía oral.

10. La composición para uso según la reivindicación 8 **caracterizada por que** se administra por al menos uno del grupo que consiste en inhalación, a través de una membrana mucosa, por vía transdérmica, por vía tópica y por vía rectal.

11. La composición para uso según la reivindicación 8 **caracterizada por que** se administra por vía parenteral.

12. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, **caracterizada por que** se administra para conseguir efecto terapéutico simultáneo con otro agente tocolítico, que no es un antagonista del receptor de

prostaglandina D2 y no es un inhibidor de L-PGDS.

- 5 13. La composición para uso según la reivindicación 12, **caracterizada por que** el otro agente tocolítico comprende un agonista del receptor β_2 .
14. La composición para uso según la reivindicación 13 **caracterizada por que** el agonista del receptor β_2 comprende al menos una composición seleccionada del grupo que consiste en terbutalina, Ritodrina, Fenoterol y Salbutamol.
- 10 15. La composición para uso según la reivindicación 12 **caracterizada por que** el otro agente tocolítico comprende un inhibidor de ciclooxigenasa de fármaco antiinflamatorio no esteroideo.
- 15 16. Una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica de la composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15, en una cantidad eficaz y no teratogénica para retardar el parto prematuro en una mujer embarazada cuando se administran dosis repetidas, sin perjudicar al feto.

L-PGDS en CVS

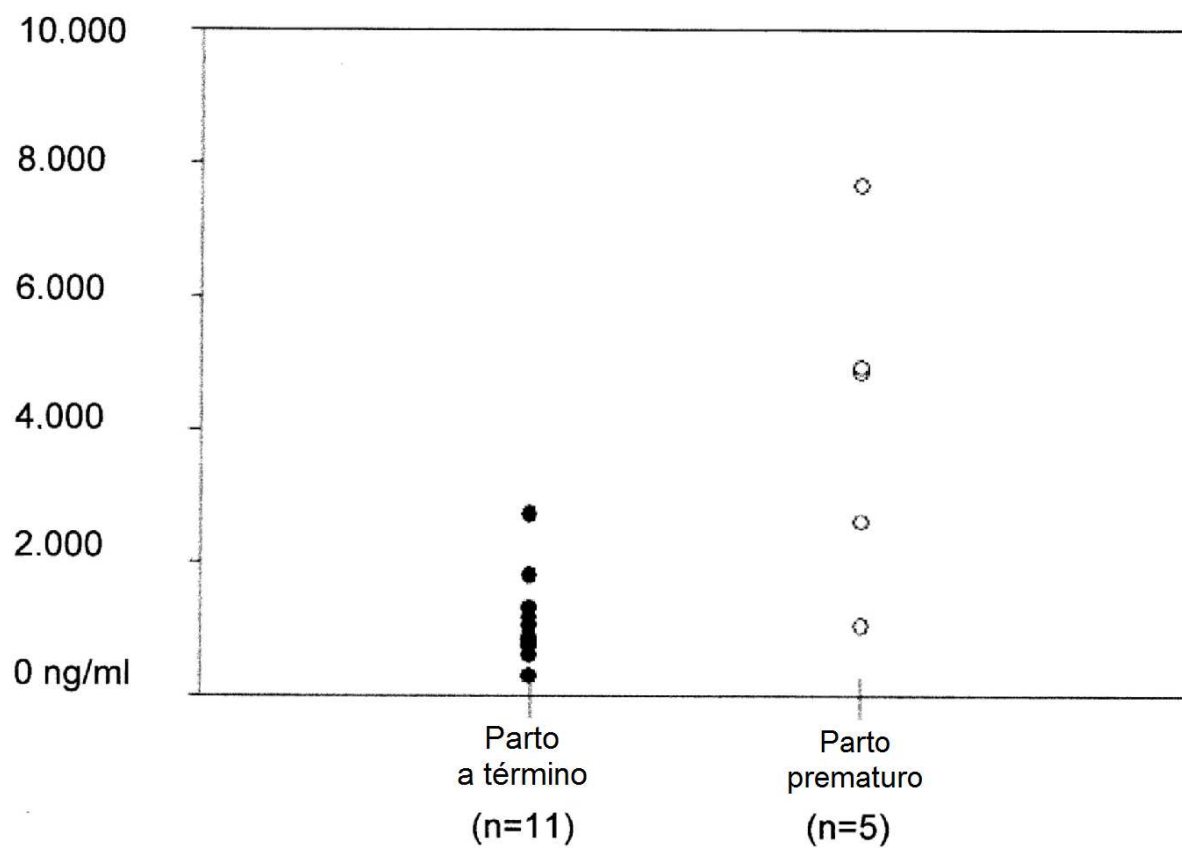


Fig. 1A

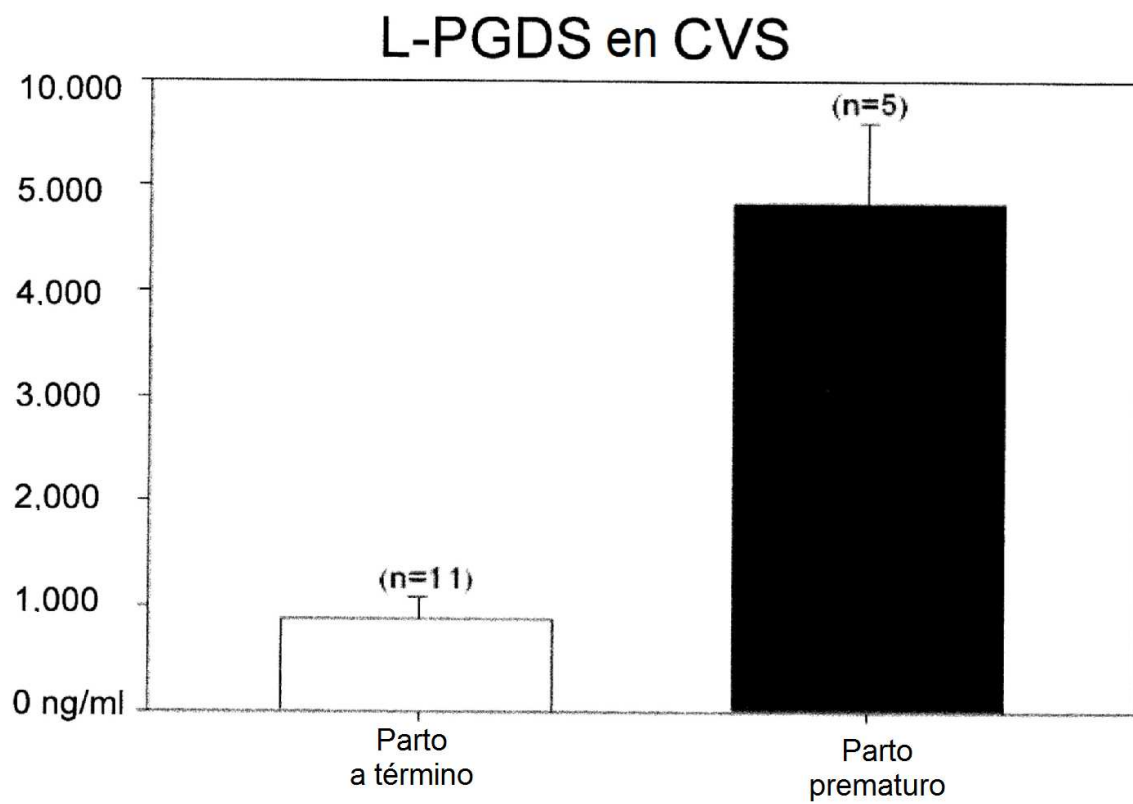


Fig. 1B

**Concentración de L-PGDS
promedio en CVS de WUH**

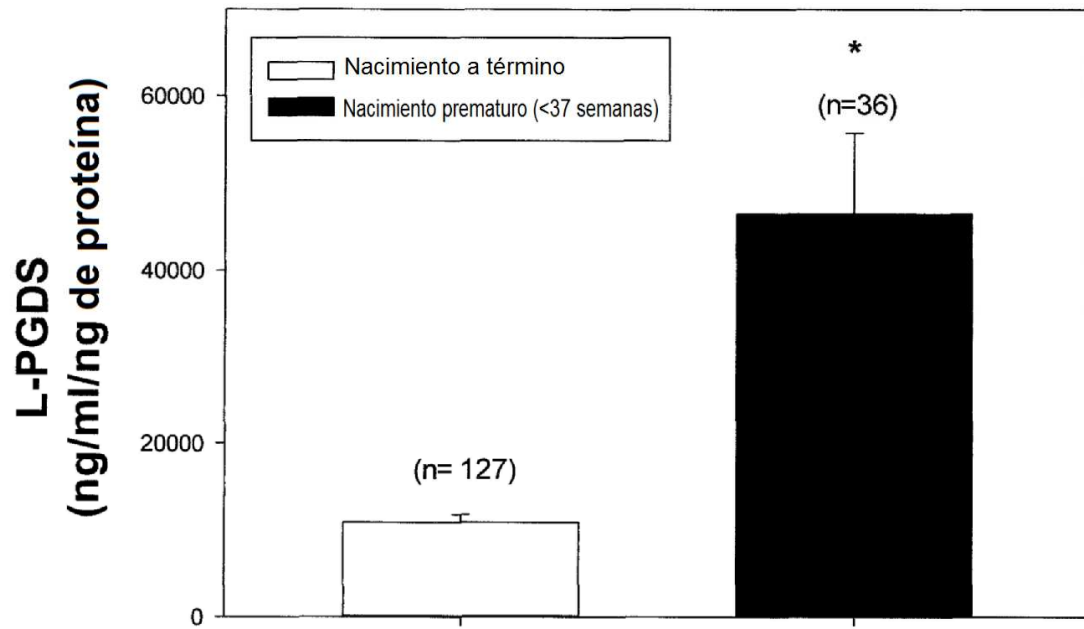


Fig. 2

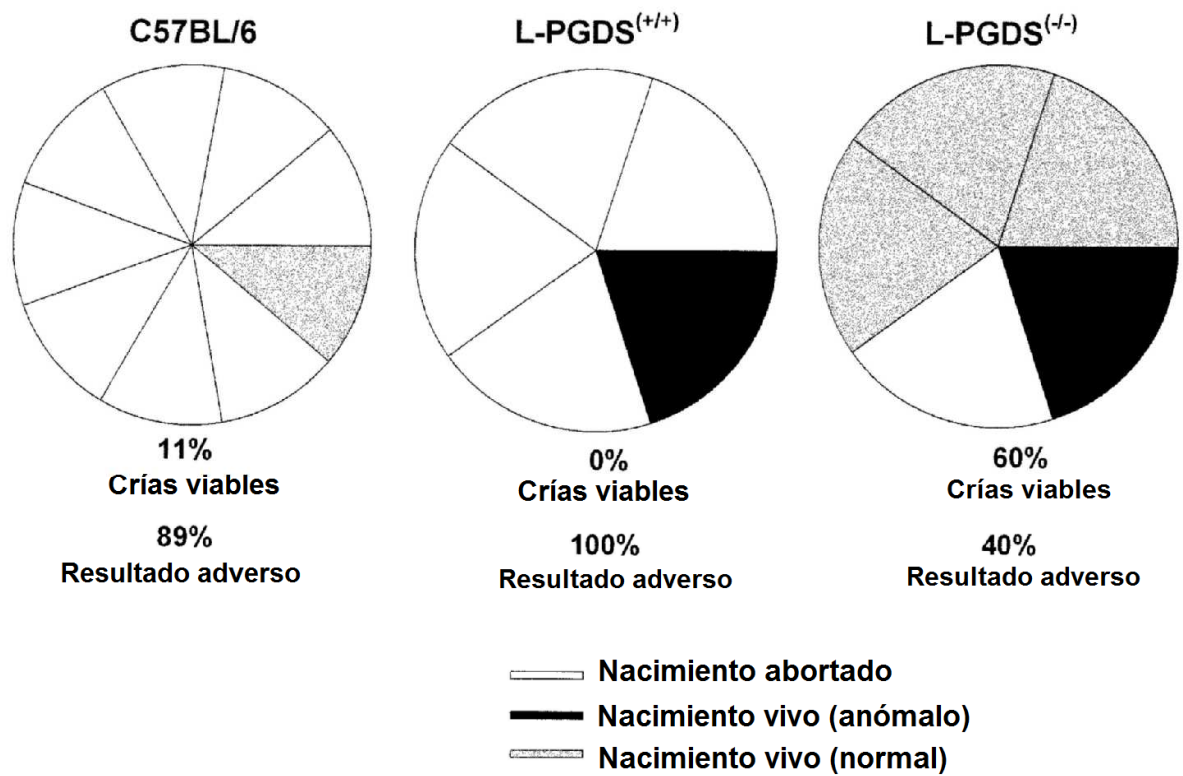
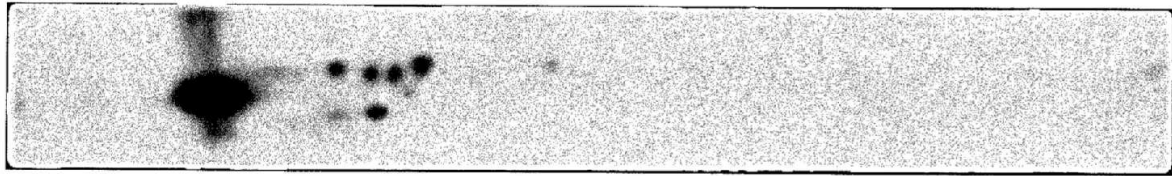
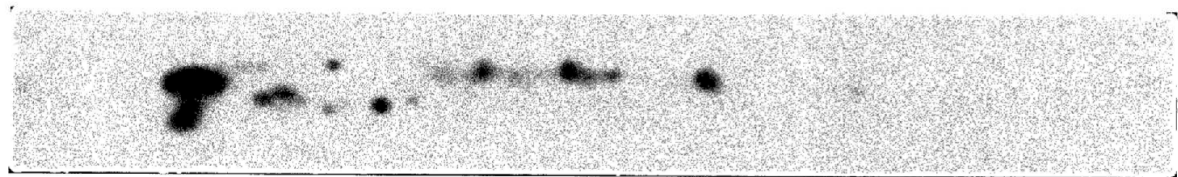


Fig. 3

A término



Prematuro



pl: 3 4 5 6 7 8 9 10

Fig. 4