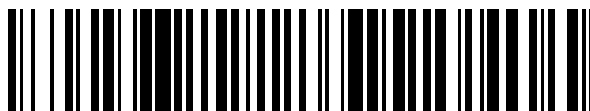


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 400**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2013 PCT/US2013/043447**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013 WO13181449**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2013 E 13728632 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2854763**

54 Título: **Formulaciones para la administración vaginal de antiprogestinas**

30 Prioridad:

31.05.2012 US 201261653674 P

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

22.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PODOLSKI, JOSEPH, S. y
HSU, KUANG**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 701 400 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

Formulaciones para la administración vaginal de antiprogestinas

5 **CAMPO DE LA INVENCIÓN**

[0001] En varias formas de realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas mucoadhesivas y su uso para la administración local de agentes activos tales como antiprogestinas a la mucosa vaginal. En formas de realización relacionadas, las composiciones mucoadhesivas se administran para el
10 tratamiento de una variedad de afecciones relacionadas con la progesterona.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] El efecto de la hormona esteroide progesterona en el sistema reproductivo está bien documentado. Por ejemplo, la progesterona es vital para establecer y mantener el embarazo y ejerce acciones en varios tejidos del sistema reproductivo. Se ha constatado la acción de la progesterona en tejidos fuera del sistema reproductivo, pero está menos caracterizada.

[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 como el cáncer de mama y la endometriosis. La primera antiprogestina descubierta, la mifepristona (RU 486), es uno de los muchos derivados de 19-nortestosterona con una fuerte afinidad por los receptores de progesterona y glucocorticoides y con actividad antiprogesterona y antiglucocorticoide. También se ha sintetizado una variedad de antiprogestinas basadas en el esqueleto de la 19-norprogesterona.

[0004] US2011/046098 A1 describe métodos para administrar composiciones que comprenden un antagonista del receptor de la progesterona (por ejemplo, antiprogestina, como CDB-4124) para el tratamiento de la proliferación endometrial, fibroides, endometriosis. Los compuestos se pueden administrar a una paciente por cualquier vía convencional (por ejemplo, tópicamente, por vía transmucosa). La forma de administración puede ser un comprimido, cápsula, píldora, etc. La composición se puede administrar en una cantidad de 1 µg/kg a 1 mg/kg de masa corporal.

[0005] Varios inconvenientes están asociados con el uso de antiprogestinas conocidas, lo que las hace nada ideales para la administración crónica, particularmente cuando se administran por vía oral. Si estas y otras limitaciones asociadas con el tratamiento con antiprogestina pudieran mejorarse, se produciría un avance significativo en el tratamiento de los trastornos dependientes de hormonas.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0006] El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

[0007] En una forma de realización, la presente invención proporciona una cápsula mucoadhesiva que comprende pululano y una formulación de relleno de cápsula que comprende un modulador selectivo del receptor de la progesterona (SPRM) y uno o más excipientes para administrar el agente activo a la mucosa vaginal de una hembra para el tratamiento de una afección dependiente de la progesterona seleccionada del grupo que consiste en endometriosis y dolor asociado a esta, adenomiosis, endometriomas del ovario, dismenorrea, fibromas uterinos, hiperproliferación endometrial, cáncer de ovario y cáncer cervical.

[0008] En otras formas de realización, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una variedad de afecciones relacionadas con la progesterona en una paciente que necesita tal tratamiento mediante la administración de una cápsula mucoadhesiva que comprende pululano y una formulación de relleno de cápsula que comprende una antiprogestina y uno o más excipientes a la mucosa vaginal de la paciente.

[0009] En otras formas de realización, la presente invención proporciona un kit que comprende una cápsula mucoadhesiva que comprende pululano y una formulación de relleno de cápsula que comprende un agente activo, preferiblemente una antiprogestina y uno o más excipientes para administrar el agente a la mucosa vaginal en combinación con un aplicador vaginal.

[0010] Las afecciones relacionadas con la progesterona que pueden tratarse con las cápsulas mucoadhesivas de la invención incluyen, sin limitación, endometriosis y dolor asociado a esta, adenomiosis, endometriomas del ovario, dismenorrea, tumores dependientes de hormonas endocrinas, fibroides uterinos, hiperproliferación endometrial, cáncer de ovario, cáncer cervical y cáncer de mama. Las composiciones de la presente invención también se pueden usar para inducir la menstruación, para inducir el parto y para la anticoncepción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0011]

5 La figura 1 ilustra el área bajo la curva (AUC) de CDB-4124 y su metabolito monodesmetilado CDB-4453, después de la administración de CDB-4124 a mujeres con fibromas uterinos en dosis orales de 1 mg, 3 mg, 6 mg, 9 mg y 12 mg en comparación con la administración vaginal de una dosis de 12 mg.
 La figura 2 ilustra una comparación de la C_{max} (concentración sérica máxima) de CDB-4124 y CDB-4453 después de la administración de dosis orales de 1 mg, 3 mg, 6 mg, 9 mg y 12 mg a mujeres con fibromas uterinos en comparación con la administración vaginal de una dosis de 12 mg.
 10 La figura 3 ilustra los datos farmacocinéticos observados en estado estacionario durante un período de 24 horas después de la administración de 1 mg, 3 mg, 6 mg, 9 mg y 12 mg por vía oral frente a dosis vaginales de 12 mg de CDB-4124.
 La figura 4A-B ilustra los datos farmacocinéticos observados durante un período de 24 horas en conejas después de la última de 10 dosis diarias de 12 mg de CDB-4124 administradas por vía vaginal. El panel A muestra CDB-4124; El panel B muestra CDB-4453.
 15 La figura 5 ilustra el aplicador utilizado para administrar por vía vaginal cápsulas pululano que comprenden 12 mg de CDB-4124 a mujeres.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0012] Si bien la presente invención se puede materializar en varias formas, la siguiente descripción de varias formas de realización se realiza con el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse como un ejemplo de la invención, y no pretende limitar la invención a las formas de realización específicas ilustradas. Los encabezados se proporcionan solo por conveniencia y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera. Las formas de realización ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con las formas de realización ilustradas bajo cualquier otro encabezado.
 25

[0013] Debe entenderse que cualquier rango, relación y rangos de relaciones que pueda formarse por cualquiera de los números o datos presentes en el presente documento representan formas de realización adicionales de la presente invención. Esto incluye rangos que pueden formarse que incluyen o no un límite superior y/o inferior finitos. Por consiguiente, el experto en la materia apreciará que muchas de estas relaciones, rangos y rangos de relaciones se pueden derivar sin ambigüedad de los datos y números presentados en este documento y todos representan formas de realización de la invención.
 30

[0014] Antes de que se describan y describan los presentes compuestos, composiciones y métodos, debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de describir solo formas de realización particulares y no pretende ser limitante. Debe observarse que, tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.
 35
 40

Definiciones

[0015] El término "cápsula" se refiere a una cápsula farmacéutica de cubierta dura. La cápsula consiste en un cuerpo y una tapa y puede comprender una formulación de relleno que contiene un agente farmacológicamente activo.
 45

[0016] El término administración oral significa que el agente activo está en una formulación diseñada para ser ingerida, es decir, diseñada para ser administrada al sistema gastrointestinal para su absorción.
 50

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

[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 para 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).
 55

[0019] El término "tratar" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier tratamiento de cualquier trastorno o enfermedad dependiente de la progesterona, e incluye, entre otros, inhibir el trastorno o enfermedad, detener el desarrollo del trastorno o enfermedad; paliar el trastorno o enfermedad, por ejemplo, causando la regresión del trastorno o enfermedad; o paliar la afección causada por la enfermedad o trastorno, paliar los síntomas de la enfermedad o trastorno.
 60

[0020] El término "prevenir" o "prevención", en relación con un trastorno o enfermedad dependiente de la progesterona, significa prevenir la aparición del trastorno o el desarrollo de la enfermedad si no ha ocurrido, o
 65

prevenir el desarrollo de un nuevo trastorno o enfermedad si el trastorno o la enfermedad ya estaba presente. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención se pueden usar 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 en tumores clínicamente detectables.

5 [0021] El término "agonista de la progesterona" significa un compuesto que se une a un receptor de la progesterona e imita la acción de la hormona natural.

10 [0022] El término "antagonista de la progesterona" significa un compuesto que se une a un receptor de la progesterona e inhibe el efecto de la progesterona.

15 [0023] En varias formas de realización, la presente divulgación se refiere a métodos para administrar un agente activo a la mucosa vaginal utilizando una cápsula que comprende pululano y una formulación de relleno de cápsula que comprende el agente activo y uno o más excipientes.

20 [0024] En formas de realización preferidas, la presente divulgación se refiere a métodos para tratar una afección relacionada con la progesterona mediante la administración vaginal de una cápsula mucoadhesiva que comprende pululano y una formulación de relleno de cápsula que comprende una antiprogestina y uno o más excipientes en la mucosa vaginal del paciente.

25 [0025] El pululano es un polímero polisacárido lineal soluble en agua que consiste en unidades de maltotriosa conectadas entre sí por un enlace glucosídico α -1,6. Las tres unidades de glucosa en cada unidad de maltotriosa están conectadas por un enlace glucosídico α -1,4. El patrón de unión del pululano es responsable de las propiedades adhesivas del polisacárido y de su capacidad para formar fibras y películas impermeables al oxígeno. El pululano se produce a partir de almidón por el hongo *Aureobasidium pullulans* y se puede producir comercialmente por fermentación por lotes como se describe en Leathers Appl. Microbiol. Biotechnol., 62: 468-473 (2003).

30 Cápsulas

[0026] Las cápsulas adecuadas para su uso de acuerdo con la invención incluyen, sin limitación, NPcaps® disponibles de Capsugel que contiene pululano, carragenina y cloruro de potasio, así como cápsulas descritas en la patente de EE. UU. n° 8,105,625 y la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n° 2005/0249676.

35 [0027] En un aspecto, las cápsulas para uso de acuerdo con la invención comprenden pululano con un peso molecular entre aproximadamente 50 y 500 kDa, entre 100 y 400 kDa, entre aproximadamente 150 y 300 kDa y preferiblemente entre aproximadamente 180 y 250 kDa.

40 [0028] En otro aspecto, las cápsulas para uso de acuerdo con la invención comprenden pululano de aproximadamente 50% a aproximadamente 100% en peso (cápsula sin rellenar). En otros aspectos, las cápsulas comprenden aproximadamente de 60 a 90 o 70 a 90, o 80 a 90% en peso de pululano. Preferiblemente, las cápsulas de la invención comprenden aproximadamente de 85 a 90% en peso de pululano.

45 [0029] Las cápsulas para uso de acuerdo con la invención también pueden comprender (además de pululano), sin limitación, uno o más agentes gelificantes (por ejemplo, hidrocoloides o polisacáridos tales como alginatos, goma de agar, goma guar, algarroba, carragenina, goma tara, goma arábica, pectina, xantano y similares); sales que comprenden cationes tales como K^+ , Li^+ , Na^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} ; y/o tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, ésteres de ácidos grasos, monooleato de glicerilo, ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, éteres de polivinilo, alcohol polivinílico, dimetilpolisiloxano, ésteres de sorbitano o lecitina, como se describe en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n° 2005/0249676.

50 [0030] Las cápsulas para su uso de acuerdo con la invención pueden comprender además uno o más agentes plastificantes (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, alcohol polivinílico, sorbitol, maltitol y similares); agentes potenciadores de la disolución (por ejemplo, maltosa, lactosa, sorbitol, manitol, xilitol, maltitol y similares); agentes de refuerzo (por ejemplo, povidona, celulosa, maltodextrina, gelatina, gomas y similares); colorantes, y/u opacificantes como se describe en la patente de EE. UU. n° 8,105,625.

55 [0031] En una forma de realización preferida, la cápsula comprende pululano en una cantidad de 85% a 90% en peso, cloruro de potasio en una cantidad de 1,0% a 1,5% en peso, carragenina en una cantidad de 0,1% a 0,4% en peso, uno o más tensioactivos en una cantidad de 0,1% a 0,2% en peso y agua en una cantidad de 10% a 15% en peso.

60 [0032] En una forma de realización particularmente preferida, la cápsula comprende pululano en una cantidad de 86,3% en peso, cloruro de potasio en una cantidad de 1,32% en peso, carragenina en una cantidad de 0,27% en

65

peso, tensioactivos seleccionados de ésteres de azúcar, monolaurato de sorbitano y combinaciones de los mismos en una cantidad de 0,15% en peso y agua en una cantidad de 12% en peso.

5 [0033] En otro aspecto, la cápsula de pululano proporciona una liberación continua del agente activo a una
velocidad sustancialmente constante durante un período de tiempo (es decir, una liberación constante del agente
activo) al sujeto. Los presentes inventores han descubierto que las cápsulas que comprenden pululano son
sorprendentemente ventajosas para la administración vaginal de agentes activos. En particular, las cápsulas a
base de pululano son un vehículo seguro, eficaz y conveniente para administrar agentes activos a la mucosa
vaginal. Los presentes inventores han descubierto que las cápsulas de pululano se adhieren a la mucosa vaginal,
10 asegurando que las cápsulas permanezcan dentro de la vagina en una ubicación deseada durante la
administración del fármaco. Además, debido en parte a la solubilidad del pululano, no queda ninguna cápsula
residual en la vagina después de la liberación del fármaco, a diferencia de las cápsulas de gelatina convencionales.
Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que, cuando se usan como dispositivo de
administración vaginal, las cápsulas de pululano producen una liberación continua de agentes activos a una
15 velocidad sustancialmente constante, manteniendo una C_{max} (concentración máxima) baja del agente activo y
asegurando una alta concentración local del fármaco. Por lo tanto, se administran a la mucosa vaginal niveles
sostenidos del agente activo, mientras que las concentraciones sistémicas se minimizan.

20 [0034] La formulación de relleno de cápsula puede comprender cualquier agente activo. Preferiblemente, la
formulación de relleno de cápsula comprende una antiprogestina que puede ser una antiprogestina pura o un
modulador selectivo del receptor de la progesterona.

25 [0035] La formulación de relleno de cápsula puede contener además uno o más excipientes. Los excipientes
apropiados pueden seleccionarse basándose en consideraciones que incluyen, sin limitación, el agente activo que
se va a administrar y la dosis. Los excipientes pueden funcionar como agentes de carga, modificadores de
liberación, agentes humectantes, agentes de tonicidad o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los
excipientes pueden incluir excipientes hidrófilos tales como polímeros sintéticos y naturales solubles en agua que
incluyen, sin limitación, polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona, polimetacrilatos, polilisina, alcohol polivinílico,
30 albúmina, alginato, gelatina, quitosano, celulosa, ficol, almidón, hidroxil celulosa, hidroxipropilcelulosa, ácido
hialurónico, carboxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfato de dextrano y sus derivados. Los polímeros hidrófilos
particulares para uso en formulaciones de relleno de cápsulas pueden basarse en factores tales como peso
molecular, hidrofiliidad y viscosidad. Los polímeros hidrófilos se pueden usar como agentes de carga o
humectantes.

35 [0036] Los excipientes también pueden incluir lípidos tales como, sin limitación, uno o una mezcla de diferentes
grados de Gelucire, Labrafil®, Labrasol® y similares. Las composiciones de gelcure son glicéridos poliglicolizados
inertes anfífilos que forman micelas en medios acuosos. Se identifican por su valor de punto de fusión (grados
Celsius)/HLB (balance hidrófilo-lipófilo). Las composiciones de Gelucire particularmente preferidas para uso en las
cápsulas son Gelucire 44/14 (lauroil polioxil-32 glicéridos) y Gelucire 50/13 (estearoil polioxil-32 glicéridos).

40 [0037] En una forma de realización preferida, la formulación de relleno comprende un compuesto
farmacéuticamente activo, preferiblemente CDB-4124, y los excipientes Gelucire 44/14 y PEG. En un aspecto
relacionado, Gelucire 44/14 está presente entre un 50% y un 90%, preferiblemente un 75% de excipiente p/p y
PEG está presente entre un 50% y un 10%, preferiblemente un 25% de excipiente p/p. En una forma de realización
45 particularmente preferida, la formulación de relleno comprende CDB-4124 y excipientes que consisten en
74,13%(p/p) de Gelucire y 25,87% de PEG 400.

50 [0038] En formas de realización particularmente preferidas, la formulación de relleno de cápsula consiste en o
consiste esencialmente en un agente farmacéuticamente activo, preferiblemente CDB-4124, y aproximadamente
100% p/p de PEG 1000 como excipiente. Opcionalmente, un 0,02% de hidroxitolueno butilado también está
presente en un excipiente al 0,02% p/p (como antioxidante).

55 [0039] En otras formas de realización preferidas, la formulación de relleno de cápsula comprende un agente
farmacéuticamente activo, preferiblemente CDB-4124, y excipientes que comprenden 30% a 60% p/p de Wecobee
M (éster de ácido graso), 30% a 60% p/p de PEG 1000 y de 0,1% a 5% p/p de lecitina. En una forma de realización
relacionada, la formulación de relleno de cápsula comprende CDB-4124 como agente activo y excipientes que
consisten en aproximadamente el 50% (por ejemplo, 50,1%) p/p de Wecobee M, aproximadamente el 50% (por
ejemplo, 49,4%) p/p de PEG 1000 y aproximadamente 0,5 % p/p de lecitina.

60 [0040] Los excipientes también pueden incluir azúcares tales como manitol, sorbitol, xilitol, glucitol, ducitol, inositol,
arabinitol, arabitol, galactitol, iditol, alitol, fructosa, sorbosa, glucosa, xilosa, trehalosa, dextrosa, galactosa, talosa,
ribosa, arabinosa, sacarosa, maltosa, lactosa, fucosa, matotriosa y similares. La cantidad de azúcar se puede
ajustar para proporcionar osmolalidad o humectación.

[0041] Se pueden usar agentes humectantes en la formulación farmacéutica de relleno de cápsula para facilitar la entrada de agua en la cápsula y la humectación del agente activo, e incluyen gelatina, caseína, lecitina, goma de acacia, colesterol, estearato de calcio, ácido esteárico, etc.

5 [0042] La formulación de relleno de cápsula puede comprender además uno o más desintegrantes tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidones modificados, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, poliacrilina de potasio de celulosa, gomas, agar, guar, goma garrofón, pectina, xantano, agar, etc.

10 [0043] La formulación de relleno de cápsula puede comprender uno o más agentes de flujo, o deslizantes para favorecer la capacidad de fluencia, incluyendo sílice coloidal, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, fosfato de calcio tribásico, hidrogel de silicona, etc.

15 [0044] La formulación de relleno de cápsula puede comprender además un agente espumante tal como polietilenglicol, saponina, trioleato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de glicerilo y similares.

Agentes activos

20 [0045] La formulación de relleno de cápsula puede comprender cualquier agente farmacológicamente activo que tenga un efecto terapéutico cuando se administra por vía vaginal.

25 [0046] En algunas formas de realización, la formulación de relleno de cápsula comprende un estrógeno (es decir, un estrógeno natural o un compuesto sintético que imita el efecto fisiológico de los estrógenos naturales) que incluye, sin limitación, estradiol (17β-estradiol), acetato de estradiol, benzoato de estradiol, cipionato de estradiol, decanoato de estradiol, diacetato de estradiol, heptanoato de estradiol, valerato de estradiol, 17α-estradiol, estriol, succinato de estriol, estrona, acetato de estrona, estropipato, estropipato (piperazina estrna sulfato), etinilestradiol, (17α-etinilestradiol, etinilestradiol, etinil estradiol), etinilestradiol 3-acetato, etinilestradiol 3-benzoato, mestranol, quinestról, derivados de estrógenos nitrados o combinaciones de los mismos.

30 [0047] En otras formas de realización, la formulación de relleno de cápsula comprende una progestina (es decir, compuestos naturales o sintéticos que poseen actividad progestacional incluyendo, sin limitación, 17α-17-hidroxi-11-metilen-19-norpregna-4,15-dien-20-in)3-ona, 17α-etinil-19-nortestosterona, 17α-etinilttestosterona, 17-deacetilnorgestimato, 19-nor-17-hidroxiprogesterona, 19-norprogesterona, 3β-hidroxidesogestrel, 3-cetodesogestrel (etonogestrel), acetoxipregnenolona, acetofénido de algestona, alilestrenol, amgestona, acetato de anagestona, clormadinona, acetato de clormadinona, ciproterona, acetato de ciproterona, d-17β-acetoxi-13β-etil-17α-etinilgon-4-en-3-ona oxima, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogesterona, dimetisterona didrogesterona, etisterona (pregneninolona, 17α-etinilttestosterona), diacetato de etinodiol, acetato de fluorogestona, gastrinona, gestadeno, gestodeno, gestonorona, gestrinona, hidroximetilprogesterona, acetato de hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, acetato de hidroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, levonorgestrel (1-norgestrol), linestrenol (linoestrenol), mecirogestona, medrogestona, medroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, megestrol, acetato de megestrol, melengestrol, acetato de melengestrol, nestorona, nomegestrol, norelgestromina, noretindrona (noretisterona) (19-nor-17α-etinilttestosterona), acetato de noretindrona (acetato de noretisterona), noretinodrel, norgestimato, norgestrel (d-norgestrel y dl-norgestrel), norgestrienona, noretisterona, promesterona, promegestona, quingestanol, tibolona, trimegestona o combinaciones de los mismos.

45 [0048] En otras formas de realización, la formulación de relleno de cápsula comprende una progestina y un estrógeno.

50 [0049] En una forma de realización preferida, el agente activo es un antagonista de la progesterona.

[0050] En una forma de realización, la formulación de relleno de cápsula comprende un compuesto esteroide descrito en las patentes de EE. UU. nº 6,861,415 y 6,900,193. En una forma de realización preferida, el compuesto esteroide es CDB-4124 (21-metoxi-17α-acetoxi-11β-(4 N, N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) o CDB-4453 (21-metoxi-17α-acetoxi-11β- (4-N-metilaminofenil) -19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona).

55 [0051] Otros antagonistas de la progesterona preferidos que pueden estar presentes en la formulación de relleno de cápsula incluyen, sin limitación, mifepristona (RU-486; 11β-[4 N,N-dimetilaminofenil]-17β-hidroxi-17-(1-propinil)-estra-4, 9-dien-3-ona), Lilopristona (11β-(4 N,N-dimetilaminofenil)-17β-hidroxi-17-((Z)-3-hidroxiopropenil)estra-4,9-dien-3-ona), Onapristona (11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-17α-hidroxi-17-(3-hidroxiopropil)-13α-estra-4,9-dien-3-ona), asoprisnil (benzaldehído, 4-[(11β,17β)-17-metoxi-17-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11-il]-1-(E)-oxim; J867), su metabolito J912 (4-[17β-hidroxi-17α-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído-(1E)-oxim) y CDB-2914 (17α-acetoxi-11β-(4-N,N-dimetilaminofenilo)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona).

65

[0052] Otras antiprogestinas que pueden estar presentes en la formulación de relleno de cápsula incluyen compuestos descritos en las patentes de EE. UU. n°: 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.

[0053] Otras antiprogestinas que pueden ser útiles en la invención incluyen, sin limitación JNJ-1250132, (6 α , 11 β , 17 β)-11-(4-dimetilaminofenil)-6-metil-4',5'-dihidrospiro[estra-4,9-dien-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'-dihidroespiro[estra-4,9-dien-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-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-oxima; 4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etilamino)carbonil]oxima; 4[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etiltilio)carbonil]oxima; (Z)-6'-(4-cianofenil)-9,11 α -dihidro-17 β -hidroxi-17 α -[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-dien-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-fenileno]-17beta-hidroxi-17 α -3-hidroxi-1-propenil]-4-androsten-3-ona; 11beta-[4-(1-metiletienil)fenil]-17 α -hidroxi-17beta-(3-hidroxipropil)-13 α -estra-4,9-dien-3-ona; 4',5'-dihidro-11beta-[4-(dimetilamino)fenil]-6beta-metilespiro[estra-4,9-dien-17beta,2'(3'H)-furan]-3-ona.

[0054] En aspectos relacionados, las formulaciones de relleno de cápsula comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto farmacéuticamente activo tal como una antiprogestina. Dependiendo de las condiciones del proceso, el compuesto salino obtenido puede estar en forma neutra o en forma de sal. Las formas de sal incluyen hidratos y otros solvatos y también polimorfos cristalinos. Tanto la base libre como las sales de estos productos finales pueden usarse de acuerdo con la invención. 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 por intercambio iónico. La base libre obtenida también puede formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

[0055] En la preparación de sales de adición de ácido, se usan preferiblemente tales ácidos que forman sales farmacéuticamente aceptables de manera adecuada. Ejemplos de tales ácidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido alifático, ácidos carboxílicos o sulfónicos alicíclicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucurónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido embónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido halogenbencensulfónico, ácido toluensulfónico, ácido galactárico, ácido galacturónico o ácido naftalensulfónico. Todos los polimorfos de forma cristalina pueden usarse de acuerdo con la invención.

[0056] Las sales de adición de bases también se pueden usar de acuerdo con la invención 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 de sal 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. Algunos ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, calcio, magnesio y similares. Algunos ejemplos de aminas adecuadas son aminoácidos tales como lisina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y similares.

Trastornos que pueden ser tratados mediante la administración vaginal de cápsulas de pululano

[0057] Las cápsulas de Pululano que comprenden una formulación de relleno que comprende un agente farmacéuticamente activo pueden administrarse a la vagina de un sujeto para tratar una variedad de trastornos o lograr una variedad de resultados terapéuticos deseados en un sujeto. Preferiblemente, el sujeto es una hembra de mamífero, más preferiblemente una hembra humana.

[0058] En algunas formas de realización de la invención, una cápsula de pululano que comprende un compuesto farmacéuticamente activo se administra a una paciente que lo necesite para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en hiperproliferación endometrial, endometriosis (o dolor asociado a ella), dismenorrea, fibroides uterinos, adenomiosis, endometrioma, cáncer de ovario, cáncer cervical. En una forma de realización preferida, la endometriosis, la dismenorrea, los fibromas uterinos, la adenomiosis, el cáncer de ovario o el cáncer cervical se tratan mediante la administración de una preparación intravaginal que contiene un compuesto de fórmula general I en la vagina de una paciente que necesita dicho tratamiento.

[0059] En otra forma de realización de la invención, una cápsula pululano de la invención se administra a una hembra que lo necesite para inducir la menstruación en la hembra, en cuyo caso la formulación de relleno de la cápsula comprende preferiblemente una progestina tal como 17-acetato de medroxiprogesterona.

[0060] En otra realización más de la invención, una cápsula pululano de la invención se administra a una hembra que lo necesite para inducir el parto. En otra forma de realización más de la invención, una cápsula pululano de la invención se administra a una hembra que la necesite como anticonceptivo, en cuyo caso la formulación de relleno de cápsula comprende preferiblemente una progestina y opcionalmente un estrógeno.

Dosis y regímenes de administración.

[0061] Una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo requerido para su uso en terapia varía en función del tiempo que se desea que dure la actividad, y la edad y el estado del paciente que se va a tratar, entre otros factores, y finalmente la determina el médico asignado. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento de humanos están típicamente en el rango 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 hasta aproximadamente 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. El régimen de dosificación se puede ajustar 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, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

[0062] De manera ilustrativa, una cápsula de pululano de la invención puede administrarse por vía vaginal a un sujeto para proporcionar al sujeto un agente activo tal como una antiprogestina en una cantidad de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, aproximadamente 1 µg/kg, aproximadamente 25 µg/kg, aproximadamente 50 µg/kg, aproximadamente 75 µg/kg, aproximadamente 100 µg/kg, aproximadamente 125 µg/kg, aproximadamente 150 µg/kg, aproximadamente 175 µg/kg, aproximadamente 200 µg/kg aproximadamente 225 µg/kg, aproximadamente 250 µg/kg, aproximadamente 275 µg/kg, aproximadamente 300 µg/kg, aproximadamente 325 µg/kg, aproximadamente 350 µg/kg, aproximadamente 375 µg/kg, aproximadamente 400 µg/kg, aproximadamente 425 µg/kg, aproximadamente 450 µg/kg, aproximadamente 475 µg/kg, aproximadamente 500 µg/kg, aproximadamente 525 µg/kg, aproximadamente 550 µg/kg, aproximadamente 575 µg/kg, aproximadamente 600 µg/kg, aproximadamente 625 µg/kg, aproximadamente 650 µg/kg, aproximadamente 675 µg/kg, aproximadamente 700 µg/kg, aproximadamente 725 µg/kg, aproximadamente 750 µg/kg, aproximadamente 775 µg/kg, aproximadamente 800 µg/kg, aproximadamente 825 µg/kg, aproximadamente 850 µg/kg, aproximadamente 875 µg/kg, aproximadamente 900 µg/kg, aproximadamente 925 µg/kg, aproximadamente 950 µg/kg, aproximadamente 975 µg/kg o aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal.

[0063] Los compuestos farmacéuticamente activos están presentes en la formulación de relleno de cápsula en una dosis terapéuticamente eficaz que es preferiblemente menor en comparación con la dosis terapéuticamente eficaz del compuesto cuando se administra por vía oral. En otra forma de realización relacionada de la invención, la dosis eficaz de SPRM es menor que la dosis mínima eficaz cuando se administra por vía oral.

[0064] Por ejemplo, la dosis terapéuticamente eficaz puede ser inferior a 50 mg/día, inferior a 40 mg/día, inferior a 30 mg/día inferior a 20 mg/día, inferior a 10 mg/día, inferior a 5 mg/día, menos de 3 mg/día, entre 1 mg/día y 50 mg/día, entre 3 mg/día y 40 mg/día, entre 3 mg/día y 30 mg/día, entre 3 mg/día y 20 mg/día, entre 3 mg/día y 10 mg/día, entre 5 mg/día y 20 mg/día o entre 5 mg y 10 mg/día. En otras formas de realización, la dosis eficaz puede ser de 3 mg por día a 12 mg/día, de 5 mg/día a 12 mg/día, o de 12 mg/día a 25 mg/día. En otras formas de realización, la dosis eficaz es 1 o 1,5 mg/día, 2 o 2,5 mg/día, 3 o 3,5 mg/día, 4 o 4,5 mg/día 5 o 5,5 mg/día, 6 o 6,5 mg/día, 7 o 7,5 mg/día, 8 o 8,5 mg/día, 9 o 9,5 mg/día, 10 o 10,5 mg/día, 11 o 11,5 mg/día, 12 o 12,5 mg/día, 13 o 13,5 mg/día, 14 o 14,5 mg/día, 15 o 15,5 mg/día, 16 o 16,5 mg/día, 17 o 17,5 mg/día, 18 o 18,5 mg/día, 19 o 19,5 mg/día, 20 o 20,5 mg/día, 21 o 21,5 mg/día, 22 o 22,5 mg/día, 23 o 23,5 mg/día, 24 o 24,5 mg/día o 25 o 25,5 mg/día.

[0065] En otra forma de realización de la invención, el SPRM se administra en una dosis de 0,5 mg/kg a 500 mg/kg, preferiblemente, donde el SPRM se administra diariamente en una dosis de aproximadamente 1 mg a 50 mg, o preferiblemente donde se administra el SPRM a una dosis de 12,5 mg o menos.

[0066] En otra forma de realización relacionada, la cantidad eficaz del compuesto en la formulación de relleno de cápsula es 2 veces, 3 veces, 4 veces 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces e incluso 10 veces menos que la cantidad eficaz cuando se administra sistémicamente para tratar la endometriosis, los fibromas uterinos y otras enfermedades localizadas en esa región.

[0067] Las cápsulas de pululano que comprenden una formulación de relleno que comprende un agente activo, como se ha descrito anteriormente, son adecuadas para la administración vaginal prolongada/crónica porque se

espera que estos compuestos muestren concentraciones sistémicas bajas y, por lo tanto, poca o ninguna toxicidad hepática. En una forma de realización, las cápsulas de pululano se administran durante un período de administración de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 o más días. Las cápsulas también pueden administrarse durante un período de administración de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más meses. Las cápsulas también pueden administrarse durante un período de administración de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más años. Durante el período de administración, las cápsulas se pueden administrar diaria o periódicamente, como por ejemplo cada dos días, cada dos meses y similares, pero preferiblemente se administran una vez al día. Las cápsulas también se pueden administrar de forma intermitente. Por ejemplo, las cápsulas pueden administrarse durante un período de administración de 1, 2, 3, 4, 5 o más meses, seguido de un período de interrupción, seguido de un período de administración de 1, 2, 3, 4, 5 o más meses, y así sucesivamente.

[0068] En una forma de realización, la cápsula se administra de manera intermitente, de modo que el sujeto tiene la menstruación durante al menos un período de discontinuación. Se espera que este enfoque evite los efectos adversos asociados con un endometrio engrosado o estancado que puede acompañar el tratamiento prolongado con antagonistas de la progesterona, como manchas, hemorragia progresiva, hiperproliferación endometrial o cáncer endometrial. Al menos uno, y preferiblemente todos los períodos de interrupción son de una duración suficiente para que el sujeto experimente la menstruación. Más preferiblemente, el sujeto experimenta la menstruación durante cada periodo de discontinuación. En una forma de realización particularmente preferida, la cápsula se administra diariamente durante un período de administración de cuatro meses, seguido de un período de interrupción durante el cual el sujeto experimenta la menstruación, seguido de otro período de administración de cuatro meses y así sucesivamente.

[0069] Los pacientes que se someten a tratamientos con las composiciones de la presente invención deben ser monitoreados de manera rutinaria para determinar sus niveles séricos de estrógeno y glucocorticoides.

[0070] Los siguientes ejemplos no limitativos se proporcionan para ayudar a comprender las enseñanzas de la presente invención.

Ejemplo 1. Preparación de cápsulas de pululano que comprenden el modulador selectivo del receptor de la progesterona CDB-4124

[0071] Las siguientes formulaciones de relleno de cápsula (sin agente activo) se licuaron a 50-70 °C para su llenado en líquido en cápsulas o se moldearon en "comprimidos" vaginales como se describe a continuación:

Gelucire 44/14	74,13% (excipiente p/p)
PEG 400	25,87% (excipiente p/p)
Wecobee M	50,1% (excipiente p/p)
PEG 1000	49,4% (excipiente p/p)
Lecitina	0,5% (excipiente p/p)
PEG1000	100% o 99,98% (excipiente p/p)
Hidroxitolueno butilado	0% o 0,02% (excipiente p/p)

[0072] Las formulaciones de relleno se utilizaron para rellenar varios tipos de cápsulas, incluyendo cápsulas de gelatina normales, cápsulas de gel blandas y cápsulas de pululano (Capsugel NPCaps®) o se moldearon en "comprimidos" vaginales sin recubrir para probar la idoneidad de los diferentes tipos de cápsulas o "comprimidos" como vehículos de administración vaginal.

[0073] En primer lugar, las cápsulas de gelatina estándar se llenaron con las formulaciones de relleno anteriores, se envolvieron con toallitas de papel húmedas y se incubaron en un horno a 38 °C para simular las condiciones vaginales. Se determinó que las cápsulas de gelatina estándar son vehículos de administración vaginal inaceptables en parte debido al tiempo necesario para que las cápsulas se ablanden y liberen el medicamento. Además, algunos residuos de la cubierta de las cápsulas permanecerán en la vagina y deberán lavarse después de la administración del medicamento. Además de estas deficiencias, se determinó que las pastillas generalmente no se adherirían a la mucosa vaginal. Por consiguiente, se determinó que las cápsulas de gelatina estándar son vehículos de administración vaginal inaceptables.

[0074] A continuación, la formulación de relleno se moldeó en "comprimidos" no recubiertos utilizando un molde de plástico en forma de bala para comprimir el relleno y se utilizó un aplicador para administrar el medicamento. Los comprimidos con forma de bala no recubiertos se administraron por vía vaginal a hembras humanas con fibromas uterinos. Se determinó que este método de administración vaginal no era práctico debido a problemas de manipulación (el material a menudo se derretía durante la manipulación antes de la administración y también porque no estaba disponible un proceso a escala comercial para rellenar el molde en forma de bala).

[0075] También se probaron cápsulas de gel blandas estándar, pero se descubrió que presentaban los mismos problemas que las cápsulas de gelatina.

[0076] Finalmente, se probaron Capsugel NPCaps® como un posible vehículo de administración vaginal y se determinó que eran potencialmente ventajosas, ya que las cápsulas se disolvieron en el útero después de un período de tiempo y se adhirieron a la mucosa vaginal.

Ejemplo 2. Estudios farmacocinéticos en animales de administración vaginal del modulador selectivo del receptor de la progesterona CDB-4124

[0077] Se administraron cápsulas de pululano (Capsugel NPCaps®, tamaño 0) que comprendían CDB-4124 una vez al día durante 10 días consecutivos por vía intravaginal a 10 conejas de Nueva Zelanda blancas sanas y vírgenes para determinar el potencial acumulativo de irritación de la membrana mucosa vaginal y para obtener muestras de plasma para un análisis farmacocinético. Se asignaron cinco conejas a cada uno de los dos grupos, y al primero se le dosificó un control consistente en el vehículo (cápsulas de pululano con 0,5 ml de relleno de PEG 1000) introducido en el lago seminal superior de cada coneja usando un aplicador de jeringa (Grupo 1), y al segundo CDB 4124 (cápsulas de pululano con 12 mg de CDB-4124 en 0,5 ml de PEG 1000) (Grupo 2). La mucosa vaginal externa de cada animal se examinó para detectar eritema, edema y secreción antes de la dosis inicial, inmediatamente antes de cada tratamiento y antes del sacrificio. Todos los animales se examinaron para detectar patologías macroscópicas.

[0078] Todos los animales sobrevivieron hasta el final del estudio. La mucosa vaginal externa de todos los animales del Grupo 1 parecía normal durante el estudio y no se observaron signos físicos anormales en ningún animal durante el estudio. La mucosa vaginal externa de 2/5 conejas mostró un eritema y/o edema muy leve en 4 ocasiones y por lo demás tenía un aspecto normal. No se observaron hallazgos macroscópicos en los ovarios, el útero o tres secciones de la vagina en ninguno de los grupos, ni se observaron hallazgos histopatológicos en ninguno de los grupos. El índice de irritación fue considerado como "ninguno". Los datos confirman que las cápsulas de pululano son un vehículo de administración seguro para administrar agentes activos y se pueden usar de manera segura para la administración local de CDB-4124 con una irritación vaginal mínima.

[0079] Se recogieron muestras (0,4 ml de sangre) para la evaluación de la farmacocinética de cada coneja del Grupo 2 antes de la administración de la dosis en el último día (10ª dosis) y 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 16 y 24 horas después de la administración de la última dosis. Los datos farmacocinéticos medios se muestran en la Tabla 1 a continuación. En la Figura 4A-B se ilustra una gráfica que representa datos de conejas individuales.

Tabla 1 - Datos farmacocinéticos (grupo II - 5 conejas)

CDB-4124			CDB-4453		
Tiempo (hr)	Promedio	S.D.	Tiempo (hr)	Promedio	S.D.
0	0,00	0,00	0	30,88	17,90
1	79,62	56,32	1	313,80	136,37
2	45,22	36,95	2	236,06	119,92
3	27,98	23,67	3	175,10	81,51
4	18,69	16,42	4	133,88	60,43
6	8,88	12,16	6	101,46	49,12
8	5,66	7,75	8	74,10	34,22
10	3,94	5,48	10	49,18	21,97
16	1,34	2,99	16	38,14	20,99
24	0,00	0,00	24	21,98	11,91
AUC	235,06	209,59	AUC	1843,98	715,19
Cmax	79,66	56,32	Cmax	324,60	141,37

Ejemplo 3. Administración vaginal de cápsulas de pululano que comprenden CDB-4124.

[0080] Se llenaron Capsugel NPCaps® con las formulaciones de relleno de excipiente descritas anteriormente con 12 mg de CDB-4124 (acetato de telapristona) y se administraron por vía vaginal a hembras humanas con fibromas uterinos una vez al día durante un período de 2 semanas para determinar el tiempo requerido para alcanzar un estado estacionario y una exposición sistémica global del compuesto original (CDB-4124) y el metabolito primario (CDB-4453). Las cápsulas se administraron utilizando un aplicador vaginal comercialmente disponible modificado invirtiendo la pieza de inserción (ver Fig. 5). El aplicador no modificado comprende un tubo y un émbolo, donde el tubo tiene una abertura relativamente ancha en un extremo y una abertura relativamente estrecha en el otro extremo. El aplicador está diseñado de tal manera que el medicamento se coloca en el extremo con la abertura de mayor diámetro (extremo de entrada), el aplicador se inserta en la vagina y el émbolo se usa para empujar el medicamento hacia afuera del tubo y dentro de la vagina. Para la inserción de las NPCaps llenas, el extremo de la

5 cubierta de la cápsula (que tiene un diámetro ligeramente mayor) se colocó en la abertura estrecha del tubo, dejando la cubierta expuesta. Se descubrió que las cápsulas de NP se adhieren a la mucosa vaginal inmediatamente después de la inserción, por lo que se aconsejó a las pacientes de la importancia de asegurarse de que la cápsula se posicionara correctamente antes de liberar la cápsula. Luego se obtuvieron datos farmacocinéticos de las pacientes.

10 [0081] La concentración en estado estacionario del fármaco pareció alcanzarse a la semana de administración, después de lo cual no hubo un pico obvio del fármaco como se observó en otros métodos de administración y en contraste con la misma formulación en perras y conejas, donde se observó un pico del fármaco varias horas después de la administración. Como se ilustra en la Figura 1, la administración vaginal de cápsulas de pululano que comprenden CDB-4124 resultó en aproximadamente $\frac{1}{6}$ de la exposición sistémica de una dosis oral equivalente basada en el área bajo la curva (AUC). Por otro lado, la C_{max} , como se ilustra en la Figura 2, fue más baja que cualquiera de las dosis orales. Como se ilustra en la Figura 3, las cápsulas de pululano que comprenden CDB-4124 efectúan una liberación continua de agentes activos a una velocidad sustancialmente constante sin la C_{max} elevada observada en la administración oral del medicamento.

20 [0082] En un estudio oral anterior, 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 fueron bien toleradas y se indujo un cese fiable de la menstruación con dosis tan bajas como 3 mg. El cese de la menstruación está correlacionado directamente con la eficacia de una dosis oral tanto en los fibromas uterinos como en la endometriosis. Cabe destacar que una dosis vaginal de 12 mg, a pesar de lograr solo una fracción de la exposición de la dosis oral de 1 mg ineficaz, resultó en el cese de la menstruación en 3 de las mujeres. La significación estadística ($p < 0,05$) se observó en una comparación por pares de las 6 mujeres desde la perspectiva de la reducción en el sangrado menstrual mediante la tabla pictórica de estimación del sangrado menstrual (PACB) y también la reducción en los síntomas generales de los fibromas uterinos en función de la Encuesta sobre la calidad de vida de los síntomas de los fibromas uterinos (UFSQOL). Dada la baja exposición general de la dosis de 12 mg, en aquellas mujeres que continuaron menstruando, se esperan mejoras adicionales en la reducción de los síntomas con una exposición más prolongada al medicamento. En los estudios de eficacia en los que se administró CDB-4124 por vía oral, las mujeres experimentaron una reducción de casi el 50% en el tamaño medio de los fibromas con una dosis de 25 mg. Cuando esas mujeres aumentaron a una dosis oral de 50 mg durante cuatro meses adicionales, el tamaño de los fibromas se redujo a aproximadamente el 25% del volumen inicial. Sobre la base de la evaluación de los síntomas de los fibroides según la puntuación de UFSQOL, las mujeres que tomaron CDB-4124 por vía oral estuvieron, en general, libres de síntomas. Se espera que el suministro vaginal de CDB-4124 en la dosis de 12 mg tendrá una mayor actividad que la dosis oral de 50 mg a pesar de una exposición máxima de $\frac{1}{100}$ de la dosis oral de 50 mg. Incluso con esta baja exposición después de solo 4 semanas de tratamiento, se han observado mejoras significativas en la afección relacionada con los fibromas.

35 Por consiguiente, la administración de cápsulas de pululano proporciona un medio para administrar niveles continuos de agente activo a la mucosa vaginal a la vez que se minimiza la exposición sistémica de los medicamentos.

40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Cápsula mucoadhesiva que comprende pululano que contiene una formulación de relleno de cápsula que comprende un modulador selectivo del receptor de la progesterona (SPRM) y uno o más excipientes para la administración por vía transmucosa a la mucosa vaginal de una hembra para 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 cervical.
- 10 2. Cápsula mucoadhesiva según la reivindicación 1, en la que la dosis de SPRM es menor que la dosis eficaz mínima cuando se administra por vía oral.
- 15 3. Cápsula mucoadhesiva según la reivindicación 1 o 2, en la que el SPRM se administra en una dosis de 0,5 mg/kg a 500 mg/kg, preferiblemente, en la que el SPRM se administra diariamente a una dosis de 1 mg a 50 mg, o preferiblemente en la que el SPRM se administra en una dosis de 12,5 mg o menos.
- 20 4. Cápsula mucoadhesiva según la reivindicación 1, en la que la cápsula comprende de 85 a 90% en peso de pululano.
- 25 5. Cápsula mucoadhesiva según la reivindicación 4, en la que la cápsula comprende cloruro de potasio en una cantidad de 1,0% a 1,5% en peso, carragenina en una cantidad de 0,1% a 0,4% en peso, uno o más tensioactivos en una cantidad de 0,1% a 0,2% en peso y agua en una cantidad de 10% a 15% en peso.
- 30 6. Cápsula mucoadhesiva según la reivindicación 5, en la que la cápsula comprende pululano en una cantidad de 86,3% en peso, cloruro de potasio en una cantidad de 1,32% en peso, carragenina en una cantidad de 0,27% en peso, tensioactivos seleccionados de ésteres de azúcar, monolaurato de sorbitano y combinaciones de los mismos en una cantidad de 0,15% en peso y agua en una cantidad de 12% en peso.
- 35 7. Cápsula mucoadhesiva según la reivindicación 5, en la que la formulación de relleno consiste esencialmente en un SPRM, lauroil polioxil- 32 glicéridos con un punto de fusión de 44 grados Celsius y un balance hidrófilo-lipófilo de 14 y un polímero de polietilenglicol, preferiblemente donde dichos lauroil polioxil-32 glicéridos están presentes entre un 50% y un 90% p/p de excipiente, preferentemente donde la formulación de relleno comprende un SPRM y excipientes que consisten en aproximadamente un 74,13% (p/p) de glicéridos poliglicolizados inertes anfífilos y aproximadamente un 25,87% de PEG 400.
- 40 8. Cápsula mucoadhesiva según la reivindicación 5, en la que la formulación de relleno consiste esencialmente en un SPRM y PEG 1000 y, opcionalmente, hidroxitolueno butilado.
- 45 9. Cápsula mucoadhesiva según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el SPRM es CDB-4124.
10. Cápsula mucoadhesiva según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la cápsula se administra una vez al día.
11. Cápsula mucoadhesiva según cualquiera de las reivindicaciones 6-8 y 10, en la que el SPRM es 17 β -acetoxi-11 β - (4-N,Ndimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona).

Figura 1

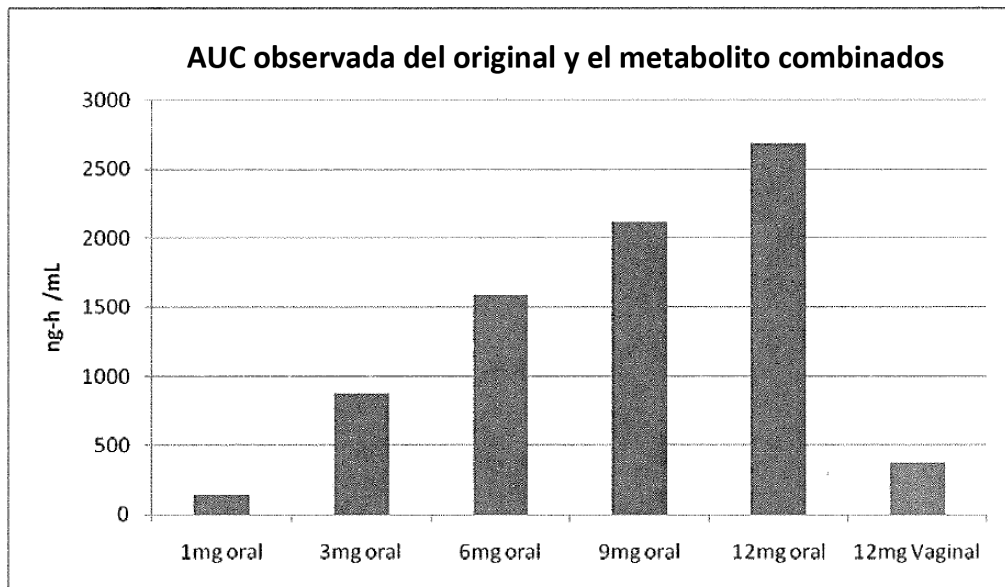


Figura 2

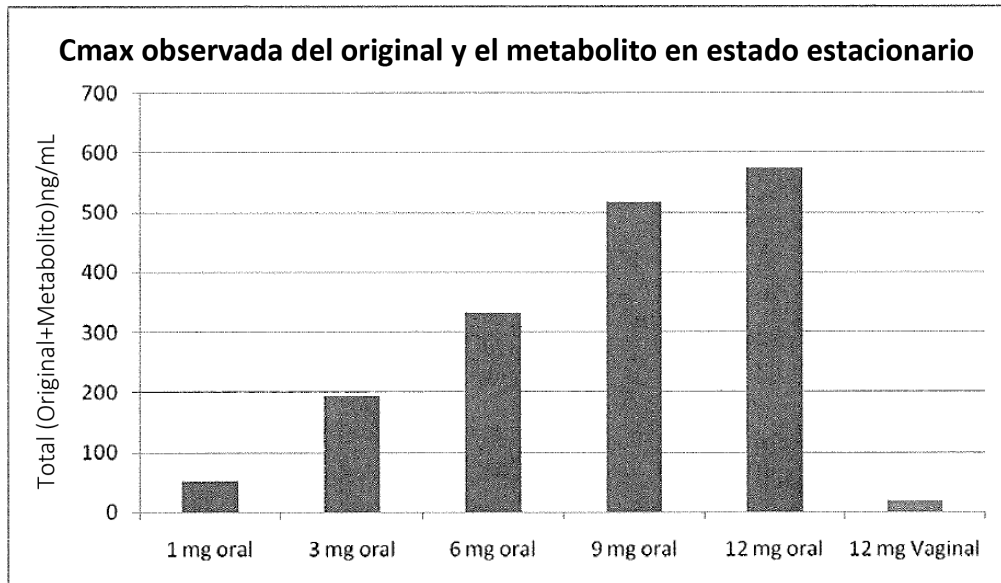


Figura 3

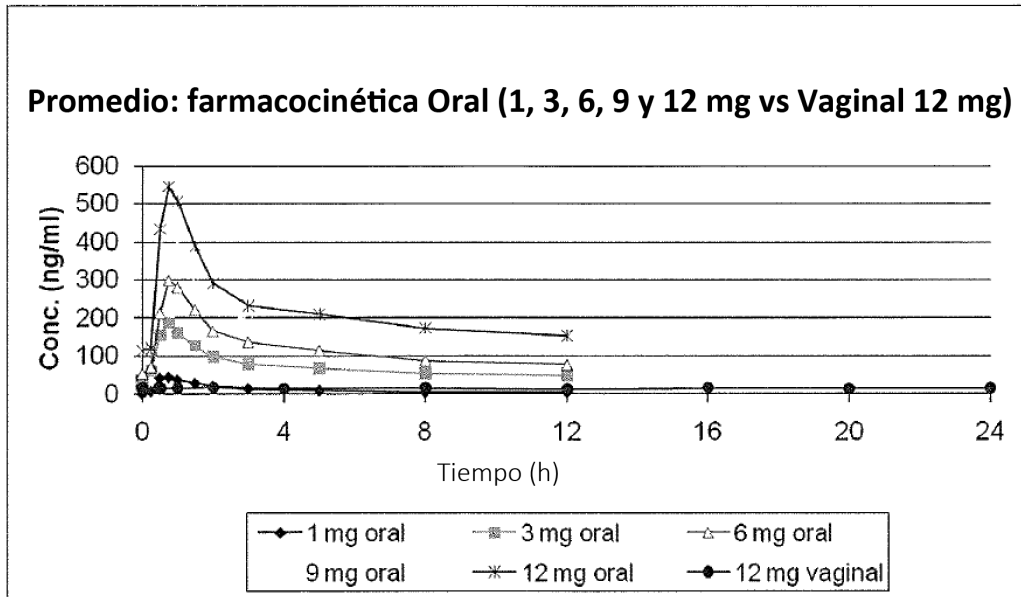
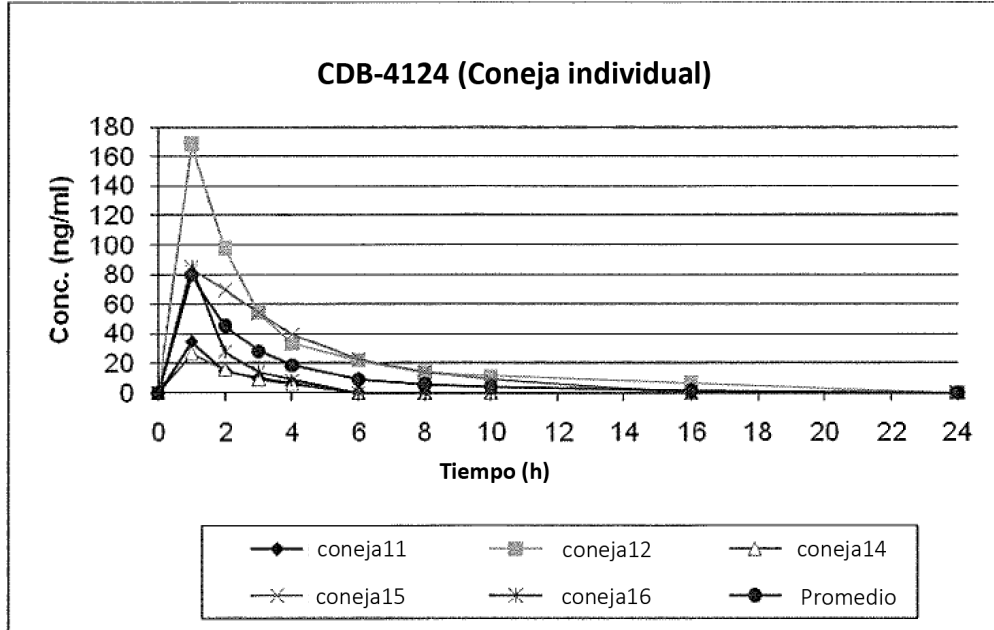


Figura 4

A



B

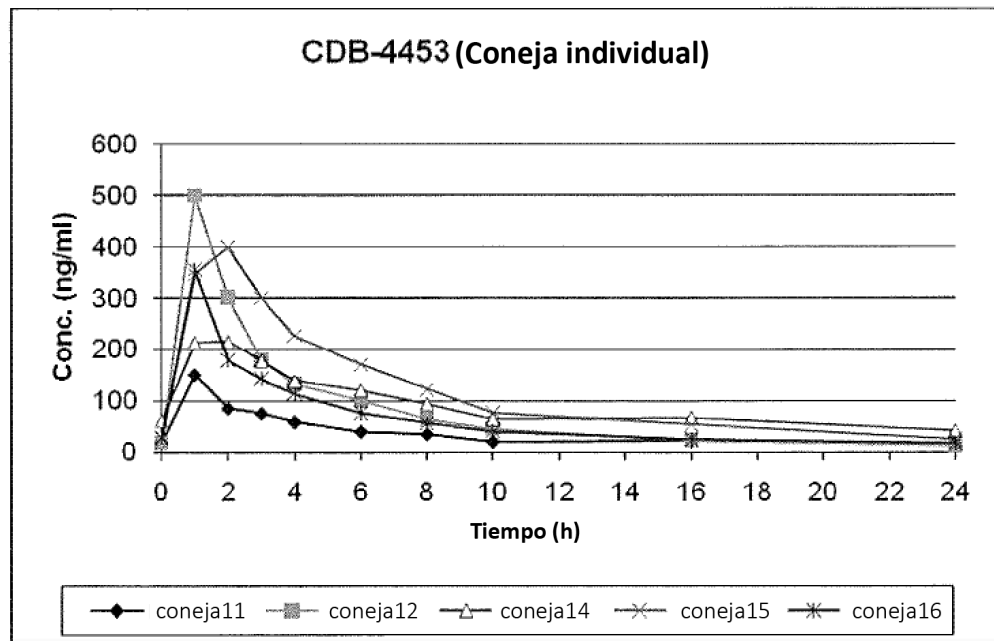


Figura 5

