(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 814 343**

(51) Int. CI.:

A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01)
A61P 5/34 (2006.01)
A61P 5/36 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2007 E 17184128 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3263112**

(54) Título: **Composiciones y métodos para suprimir las proliferaciones endometriales**

(30) Prioridad:

24.10.2006 US 862632 P
17.01.2007 US 885348 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2021

(73) Titular/es:

ALLERGAN PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)
Clonshaugh Business & Technology Park
Coolock, Dublin, D17 E400, IE

(72) Inventor/es:

PODOLSKI, JOSEPH S.

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

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

Composiciones y métodos para suprimir las proliferaciones endometriales

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para la supresión de la proliferación endometrial. Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden uno o más antagonistas de progesterona para suprimir la proliferación endometrial.

Antecedentes de la invención

Los estrógenos son un grupo de hormonas esenciales para una variedad de procesos fisiológicos incluyendo el desarrollo del útero y las mamas, el mantenimiento de la densidad ósea y la protección cardiovascular a través de su efecto positivo sobre los perfiles lipídicos. Los efectos del estrógeno están mediados a través de su unión a los receptores de estrógeno en el núcleo. Según el modelo clásico, el receptor de estrógeno desocupado en el núcleo, al unirse al estrógeno, adquiere la capacidad de interactuar con secuencias de ADN dentro de los promotores de genes sensibles al estrógeno. El receptor de estrógeno unido al ADN modula la transcripción de estos genes, ya sea positiva o negativamente.

Se sabe que el estrógeno tiene un efecto hiperproliferativo sobre el tejido mamario y uterino. Por ejemplo, se ha demostrado que la administración de estrógenos sin oposición a mujeres menopáusicas conduce tanto a hiperplasia de endometrio como a cáncer de endometrio. Por el contrario, la progesterona contrarresta de forma potente la proliferación endometrial dependiente de estrógenos y el desarrollo de cáncer. Por lo tanto, para contrarrestar los efectos del estrógeno sin oposición, la progestina se receta comúnmente como parte de una terapia de reemplazo hormonal (TRH). Sin embargo, un gran estudio clínico de Women's Health Initiative determinó recientemente que la combinación de estrógeno conjugado y acetato de medroxiprogesterona aumentaba el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, embolia pulmonar y cáncer de mama. Además, los datos experimentales en macacos sometidos a la menopausia quirúrgica han demostrado que un régimen de estrógeno y progesterona combinados condujo a niveles más altos de proliferación e hiperplasia mamaria que el estrógeno solo. La coadministración de progestina también se ha asociado con hemorragia intercurrente, lo que limita aún más su idoneidad como agente para contrarrestar los efectos hiperproliferativos del estrógeno.

Se conocen muchos compuestos en la técnica que afectan a la activación dependiente de estrógenos del receptor de estrógenos. Dependiendo de una variedad de factores, estos compuestos pueden ser completamente estrogénicos, ya que imitan al estrógeno, completamente antiestrogénicos, ya que bloquean los efectos del estrógeno, o pueden estar en algún punto intermedio. Los compuestos que presentan propiedades estrogénicas y antiestrogénicas mixtas se denominan moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE). Los MSRE ejercen sus efectos estrogénicos o antiestrogénicos de una manera específica de tejido. El mecanismo que subyace a esta especificidad tisular no está claro, pero puede involucrar, entre otros, el reclutamiento de proteínas correpresoras y coactivadoras cuyos niveles de expresión relativa varían entre los tipos de tejidos y la expresión específica tisular de las isoformas α y β del receptor de estrógeno. El receptor de estrógeno α es un activador, mientras que el receptor de estrógeno β puede inhibir la actividad del receptor de estrógeno α formando un heterodímero con él.

Las actividades duales de los MSRE proporcionan varias ventajas potenciales a las mujeres. Las propiedades estrogénicas de los MSRE pueden usarse para tratar o prevenir las enfermedades provocadas por la deficiencia de estrógenos como la osteoporosis, mientras se minimizan algunos de los efectos no deseados del estrógeno. A la inversa, las propiedades antiestrogénicas de los MSRE pueden usarse para prevenir o tratar las enfermedades como el cáncer de mama, en las que la actividad estrogénica no es deseable. No obstante, la hiperplasia de endometrio se ha asociado con la terapia con MSRE, lo que limita su utilidad.

Por ejemplo, se ha demostrado que el MSRE tamoxifeno es antiestrogénico en la mama, donde bloquea los efectos proliferativos del estrógeno y, en consecuencia, se ha favorecido como tratamiento para determinados tipos de cáncer de mama. Por otro lado, el tamoxifeno muestra efectos estrogénicos sobre los huesos y el útero y se ha asociado con una incidencia aumentada de hiperplasia de endometrio y cáncer de endometrio, lo que limita su utilidad como antiestrógeno.

Un estudio preliminar en primates pareció indicar que las antiprogestinas poseen efectos antiproliferativos sobre el endometrio. Sin embargo, existe la preocupación de que el tratamiento a largo plazo con antiprogestinas pueda dar como resultado hiperplasia de endometrio debido a la acción de los estrógenos sin oposición. Varias investigaciones recientes en mujeres adultas han revelado un engrosamiento del endometrio durante el tratamiento a largo plazo con dosis altas de antiprogestinas, presumiblemente una consecuencia de la actividad estrogénica sin oposición, que no parece ocurrir con dosis bajas. El documento WO 01/74840 A2 se refiere al tratamiento de la endometriosis con los compuestos reivindicados.

Sigue existiendo la necesidad de un régimen de tratamiento adecuado para la administración a largo plazo que se oponga a los efectos proliferativos del estrógeno al tiempo que mantiene los efectos beneficiosos del estrógeno sobre el cuerpo.

Sumario de la invención

La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento en el contexto de la invención 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.

La invención proporciona de [1] a [6]:

[1.] Un antagonista de progesterona seleccionado de 21-metoxi-17α-acetoxi-11β-(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (CDB-4124) o 17-α-acetoxi-11β-(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona para su uso en el tratamiento médico de endometriosis en una paciente, según una pauta de administración intermitente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de progesterona durante un periodo de administración durante el que el antagonista de progesterona se administra diariamente o cada dos días, durante un periodo de 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 meses, luego interrumpir dicha administración durante un periodo de interrupción por medio de una falta continua de tratamiento con el antagonista de progesterona durante un periodo de tiempo suficiente para que la mujer experimente la menstruación, siendo dicho periodo de tiempo menor que el número de días durante los que el antagonista de progesterona se administró previamente, luego administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de progesterona diariamente o cada dos días, durante un periodo de 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 meses, luego interrumpir dicha administración por medio de una falta continua de tratamiento con el antagonista de progesterona durante un periodo de tiempo suficiente para que la mujer experimente la menstruación, y repetir este tratamiento de administración intermitente para lograr el tratamiento de la endometriosis.

[2.] Antagonista de progesterona para su uso de [1], en el que el antagonista de progesterona se administra a una dosificación de desde aproximadamente 2 mg por día hasta aproximadamente 80 mg por día o cada dos días.

[3.] Antagonista de progesterona para su uso de [1], en el que el antagonista de progesterona es CDB-4124, y en el que dicho compuesto se administra a una dosificación de 12,5 mg, 25 mg o 50 mg por día.

[4.] Antagonista de progesterona para su uso de [1] o [2], en el que una progestina se administra durante dicho al menos un periodo de interrupción para inducir la menstruación en la mujer.

[5.] Antagonista de progesterona para su uso de [4], en el que una progestina se selecciona del grupo que consiste en: medrogestona, medroxiprogesterona, megestrol, noretindrona, progesterona, hidroxiprogesterona, acetoxipregnenolona, alilestrenol, ciproterona, desogestrel, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, gestadeno y linestrenol.

[6.] Antagonista de progesterona para su uso según [1], en el que el antagonista de progesterona se administra diariamente durante un periodo de administración de cuatro meses, seguido por un periodo de interrupción de duración suficiente para que la mujer menstrúe, seguido por otro periodo de administración de cuatro meses y así sucesivamente.

La presente divulgación proporciona métodos para suprimir la proliferación endometrial que comprende administrar a una paciente que lo necesita, una cantidad de un antagonista de progesterona eficaz para suprimir la proliferación en tejido endometrial. La paciente que lo necesita puede ser una mujer con endometriosis. El antagonista de progesterona puede ser una antiprogestina pura o un modulador selectivo de los receptores de la progesterona (MSRP). En una realización preferida, el antagonista de progesterona tiene baja afinidad para el receptor de glucocorticoides. En otra realización preferida, la administración del antagonista de progesterona a una mujer reduce niveles de progesterona en fase luteínica en la mujer. En aún otra realización preferida, la administración del antagonista de progesterona a una mujer no reduce sustancialmente los niveles de estrógeno en la mujer.

En aún otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos de uso de antagonistas de progesterona en terapias de estrógeno y MSRE para impedir un estado dependiente de estrógeno. Más específicamente, la presente divulgación emplea antagonistas de progesterona en dosificaciones suficientes para suprimir la proliferación endometrial en mujeres que se someten a regímenes de tratamiento que comprenden la administración de un estrógeno o MSRE. Por ejemplo, la paciente puede ser una mujer menopáusica o posmenopáusica que se somete a terapia de reposición hormonal. En aún otro aspecto, la divulgación proporciona métodos para prevenir el desarrollo de hiperplasia de endometrio y/o cáncer de endometrio usando antagonistas de progesterona en terapias de estrógeno y MSRE. El antagonista de progesterona puede ser una antiprogestina o un modulador selectivo de los receptores de la progesterona (MSRP) siempre y cuando el antagonista de progesterona se use en una cantidad eficaz para suprimir la proliferación endometrial.

En aún otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos de uso de antagonistas de progesterona en el

tratamiento del dolor asociado con endometriosis. Los antagonistas de progesterona pueden usarse durante un tratamiento de larga duración de dolor asociado con endometriosis.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que representa el efecto de los moduladores selectivos de los receptores de la progesterona sobre el cortisol sérico en ratas.

La figura 2 es un gráfico que representa el efecto dependiente de la dosis de CDB-4124 sobre el cortisol sérico en ratas.

Descripción detallada de la invención

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

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

Los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas, en los que el objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado. Para los propósitos de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejoría o atenuación del estado de enfermedad y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. “Tratamiento” también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen el estado o trastorno, así como aquellos propensos a tener el estado o trastorno o aquellos en los que el estado o trastorno debe prevenirse.

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

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

El término “suprimir” o “suprime” o “que suprime” usado en el presente documento en referencia a la proliferación de tejido endometrial significa que la proliferación mitótica de tejido endometrial se suprime tras la administración de un antagonista de progesterona en relación con el tejido endometrial no tratado en condiciones idénticas y debe distinguirse de la muerte celular a través de, por ejemplo, apoptosis. La actividad de un antagonista de progesterona en la supresión de la proliferación mitótica endometrial puede someterse a prueba, por ejemplo, en una línea celular uterina, por ejemplo, comparando la incorporación de bromodesoxiuridina (BrdU) en células tratadas con un antagonista de progesterona con respecto a células de control (no tratadas).

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

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

La presente divulgación se refiere al uso de antagonistas de progesterona en dosis eficaces para suprimir la proliferación endometrial. Los métodos surgen del hallazgo inesperado de que determinados antagonistas de progesterona presentan un efecto dependiente de la dosis inverso sobre la proliferación endometrial, mientras que mantienen los niveles de estrógeno dentro del intervalo normal. Específicamente, se ha encontrado que la administración prolongada de una alta dosificación de la antiprogestina/MSRP CDB-4124 suprime la proliferación endometrial mientras que dosis menores no pueden suprimir la proliferación endometrial e incluso tienden a promover la proliferación endometrial, a pesar de los niveles similares de estrógeno observados a altas y bajas dosificaciones. Esto es particularmente sorprendente en vista de la incapacidad de la antiprogestina/MSRP RU 486 para suprimir la proliferación endometrial a una alta dosificación, demostrada a continuación, y varios informes recientes de que la administración prolongada de altas dosis de antiprogestinas promueve la proliferación endometrial, presumiblemente

debido a los efectos de estrógeno sin oposición. La presente divulgación también demuestra que los antagonistas de progesterona son inesperadamente útiles en el tratamiento del dolor asociado con la endometriosis.

La supresión de la proliferación endometrial durante un régimen de tratamiento que comprende la administración diaria de una cantidad eficaz de un antagonista de progesterona a lo largo de un periodo de seis meses, descrita a continuación, demuestra la utilidad de tales antagonistas de progesterona en los que se desea la administración prolongada/de larga duración. A este respecto, se describen métodos que pueden comprender administrar una composición que comprende una cantidad de un antagonista de progesterona suficiente para suprimir la proliferación endometrial durante un periodo 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. La composición también puede administrarse durante un periodo de administración de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más meses. La composición también puede administrarse durante un periodo de administración de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más años. Durante el periodo de administración, la composición puede administrarse diaria o periódicamente tal como cada dos días, cada dos meses, y similares. La composición también puede administrarse de manera intermitente. Por ejemplo, la composición puede administrarse durante un periodo de administración de 1, 2, 3, 4, 5 o más meses, seguido por un periodo de interrupción, seguido por un periodo de administración de 1, 2, 3, 4, 5 o más meses, y así sucesivamente.

Por “administración intermitente” se entiende un período de administración de una dosis terapéuticamente eficaz de antagonista de progesterona, seguido de un período de tiempo de interrupción, que luego es seguido por otro período de administración y así sucesivamente.

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

La composición se administra de manera intermitente de manera que el sujeto experimente la menstruación durante al menos un período de interrupción. Se espera que este enfoque evite los efectos adversos asociados con un endometrio engrosado o estancado que pueden acompañar al tratamiento prolongado con antagonistas de la progesterona, como oligometrorragia, hemorragia intercurrente, hiperproliferación endometrial o cáncer de endometrio. Al menos uno, y preferiblemente cada período de interrupción, tiene una duración suficiente para que el sujeto experimente la menstruación. Más preferiblemente, el sujeto experimenta la menstruación durante cada período de interrupción. En una realización particularmente preferida, la composición se administra diariamente durante un período de administración de cuatro meses, seguido por un período de interrupción durante el cual el sujeto experimenta la menstruación, seguido por otro período de administración de cuatro meses y así sucesivamente.

Opcionalmente, puede administrarse un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) durante el período de interrupción para acelerar el desprendimiento y la renovación del endometrio. Los ejemplos no limitativos de agonistas de GnRH incluyen nafarelina, buserelina, leuprorelina, triptorelina, goserelina, [DLys^{6}] GnRH, [DAla^{6}] GnRH y similares. Los ejemplos no limitativos de antagonistas de GnRH incluyen histrelina, abarelix y los encontrados en las patentes estadounidenses n.^{os} 4.409.208, 4.547.370, 4.565.804, 4.569.927 y 4.619.914, incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad.

Opcionalmente, puede administrarse una progestina durante el período de interrupción para obtener una menstruación normal en la paciente. La administración de una progestina da como resultado preferiblemente un perfil de progesterona que imita el aumento y la disminución naturales de los niveles de progesterona durante la menstruación. Tales regímenes de tratamiento son bien conocidos en la técnica. La administración de una progestina durante el período de interrupción también puede proporcionar oposición a los efectos del estrógeno además de los recibidos por la administración del antagonista de progesterona y, por tanto, puede ayudar a tratar estados dependientes de estrógenos como el engrosamiento del endometrio. Los ejemplos no limitativos de progestinas incluyen medrogestona, medroxiprogesterona, megestrol, noretindrona, progesterona, hidroxiprogesterona, acetoxipregnenolona, alilestrenol, ciproterona, desogestrel, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, gestadeno, linestrenol y similares.

A una paciente con endometriosis se le administra una composición que comprende un antagonista de progesterona en una cantidad eficaz para suprimir la proliferación endometrial. Una composición que comprende un antagonista de la progesterona se administra a una mujer con endometriosis en una cantidad eficaz para tratar el dolor asociado con la endometriosis. Por ejemplo, la administración del antagonista de la progesterona puede reducir el dolor asociado con lesiones endometriales. El dolor es el síntoma más prevalente y debilitante de la endometriosis y es la indicación principal para el tratamiento médico y quirúrgico de la enfermedad. El dolor puede manifestarse como dismenorrea, dolor pélvico, dolor de espalda, dolor abdominal, dolor de mama, dispareunia y similares. La administración del antagonista de progesterona también puede reducir el tamaño de las lesiones endometriales. Los regímenes actuales para el tratamiento de la endometriosis incluyen agonistas de GnRH que inducen un estado de pseudomenopausia al inhibir la secreción de estrógenos ovárica y, por tanto, no son útiles para la administración a largo plazo debido a la

pérdida de densidad ósea, pérdida de calcio corporal total y otros efectos secundarios similares a la osteoporosis. Las composiciones de la presente divulgación pueden administrarse a largo plazo sin una disminución sustancial de los niveles de estrógeno.

En otra realización, la presente divulgación proporciona métodos para tratar un estado dependiente de estrógenos asociado con las terapias hormonales actuales que emplean compuestos estrogénicos tales como estrógenos o MSRES mediante la coadministración de una cantidad de un antagonista de progesterona eficaz para suprimir la proliferación endometrial. Los estados dependientes de estrógenos asociados con las terapias hormonales actuales con estrógenos/MSRE incluyen, sin limitación, hiperplasia de endometrio y cáncer de endometrio. A este respecto, el antagonista de progesterona puede administrarse antes, durante o después de los estrógenos o MSRES como parte de un régimen de terapia hormonal combinada.

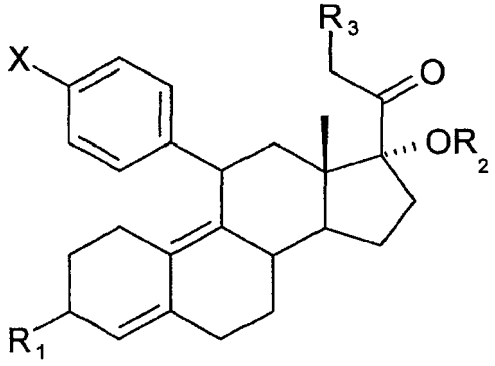
En aún otra realización, la presente divulgación proporciona un método de reposición hormonal que comprende administrar a una mujer menopáusica o posmenopáusica una cantidad eficaz de un antagonista de progesterona y un compuesto estrogénico, en el que la cantidad de un agonista de progesterona es eficaz para suprimir un estado dependiente de estrógeno. El compuesto estrogénico puede ser un estrógeno o un MSRE. El compuesto estrogénico puede administrarse antes, después o puede coadministrarse con el antagonista de progesterona. El estado dependiente de estrógeno puede ser, sin limitación, proliferación endometrial, hiperproliferación endometrial o cáncer de endometrio.

En una realización preferida de cada método de la invención, la administración del antagonista de progesterona a una mujer no reduce sustancialmente los niveles de estrógeno en la mujer. Por tanto, la presente invención proporciona una ventaja sobre las terapias actuales para el tratamiento de la endometriosis que a menudo emplean agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) tales como Lupron® (acetato de leuprolida).

En otra realización preferida de cada método de la invención, la administración del antagonista de progesterona a una mujer no aumenta sustancialmente los niveles de progesterona en la mujer. Más preferiblemente, la administración del antagonista de progesterona a una mujer reduce los niveles de progesterona en la mujer, particularmente los niveles de progesterona en la fase luteínica.

En aún otra realización preferida de cada método de la invención, el antagonista de progesterona presenta una afinidad reducida por el receptor de glucocorticoides. Más preferiblemente, la afinidad de unión del antagonista de progesterona por el receptor de progesterona es al menos 1,5 veces mayor que la afinidad de unión del antagonista de progesterona por el receptor de glucocorticoides.

Cualquier antagonista de progesterona conocido con características de los compuestos descritos anteriormente puede usarse por un experto en la práctica de la presente divulgación. Los compuestos particularmente útiles incluyen los divulgados en la patente estadounidense n.º 6.900.193, así como los divulgados en la patente estadounidense n.º 6.861.415, que son 19-norpregnanos 21 sustituidos con una fórmula general:



en la que:

X puede ser, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidrógeno, halo, monoalquilamino o dialquilamino, tal como N,N-dimetilamino;

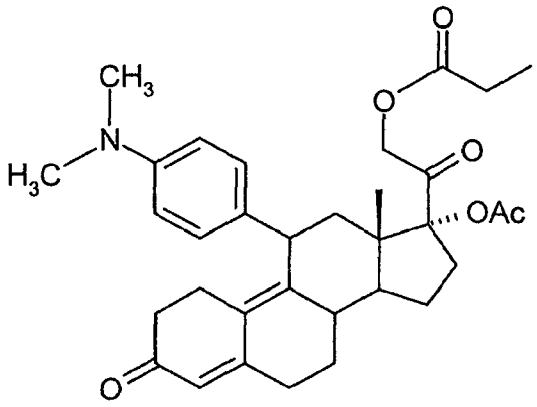
R_1 puede ser, por ejemplo, O, NOH o NO-metilo;

R_2 puede ser, por ejemplo, hidrógeno o acetilo; y

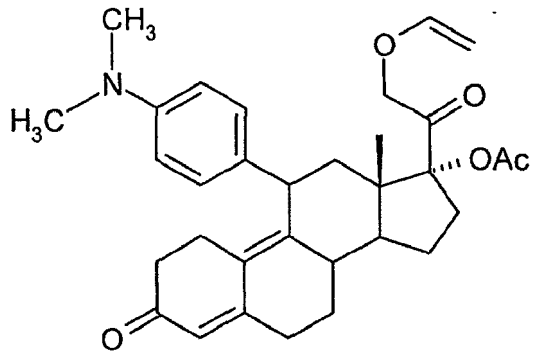
R_3 puede ser, por ejemplo, metiloxilo, formiloxilo, acetoxilo, aciloxilo, S-alcoxilo, acetilteonilo, glicimato, vinil éter, acetiloximetilo, carbonato de metilo, halógenos, metilo, hidroxilo y etiloxilo.

Los ejemplos de 19-norpregnanos 21-sustituidos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes 24 compuestos divulgados a continuación.

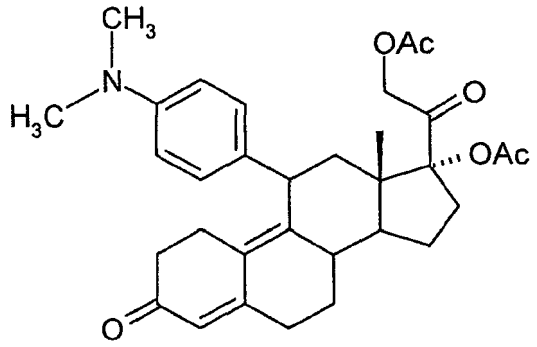
1. CDB-4247 (21-propio[[1]]niloxi-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



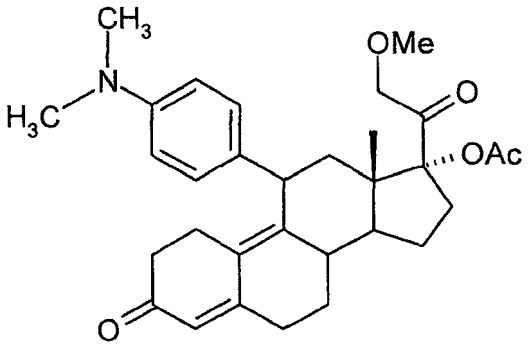
2. CDB-4361 (21-vinil éter-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



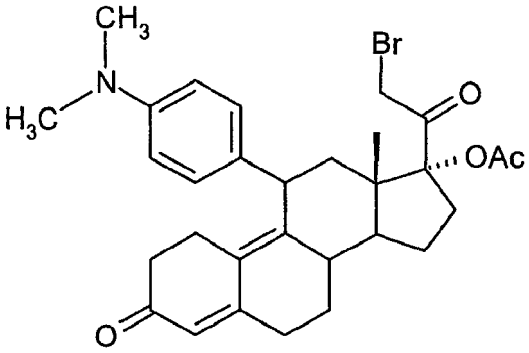
3. CDB-4059 (21-acetoxi-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



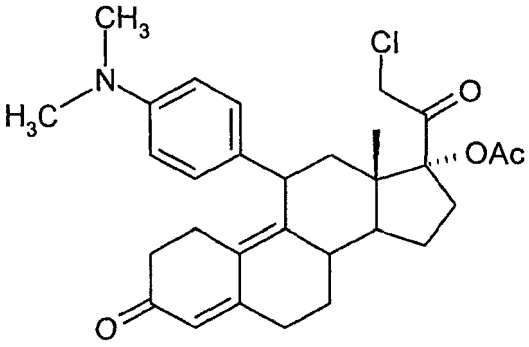
4. CDB-4124 (21-metoxi-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



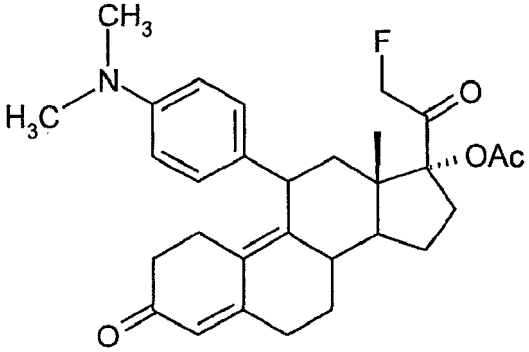
5. CDB-4031 (21-bromo-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



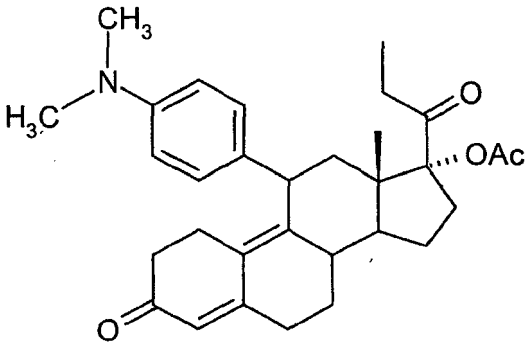
6. CDB-3876 (21-cloro-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



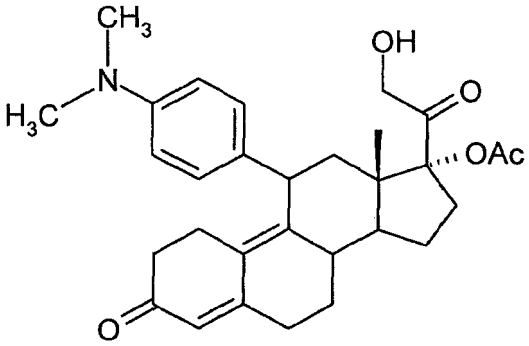
7. CDB-4058 (21-flourin-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



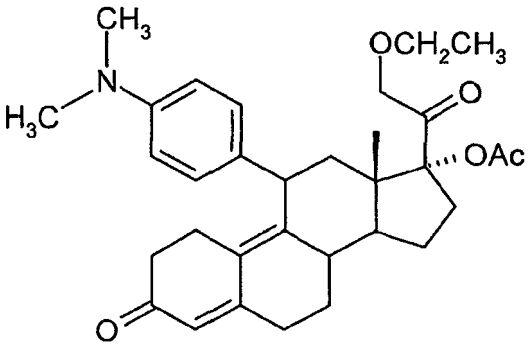
8. CDB-4030 (21-metil-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



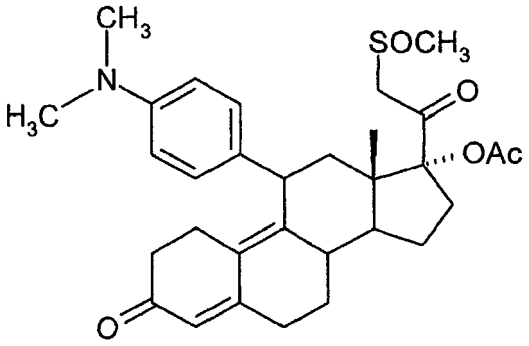
9. CDB-4152 (21-hidroxi-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



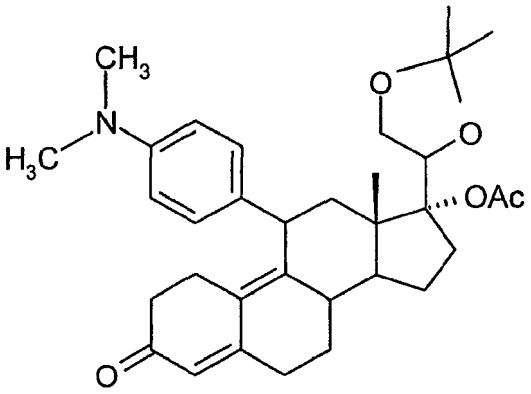
10. CDB-4167 (21-etiloxi-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



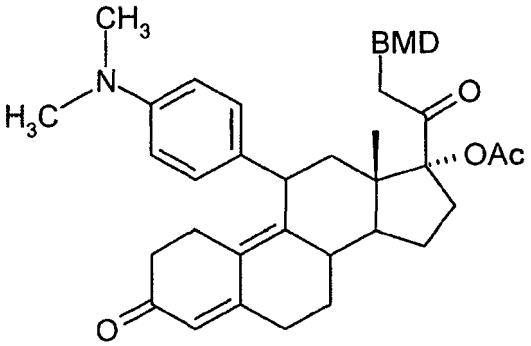
11. CDB-4101 (21-metoxitio-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



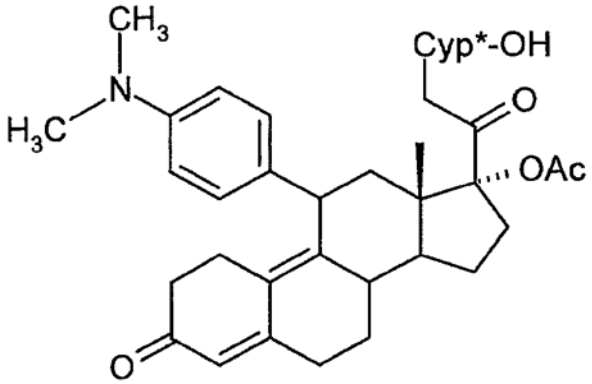
12. CDB-4110 (21-acetonida-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



13. CDB-4111 (21-BMD-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:

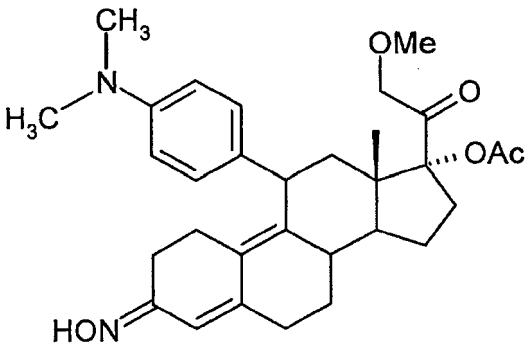


14. CDB-4125 (21-(Cyp*-hidroxi)-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:

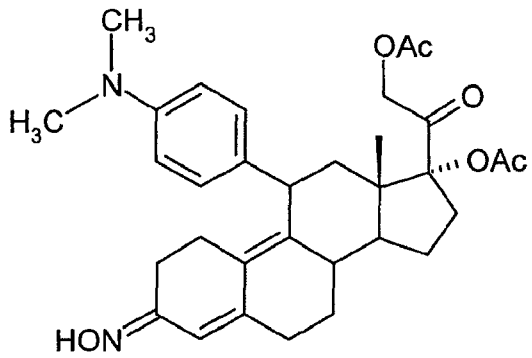


***Cyp = 3-Ciclopentilpropioniloxi-**

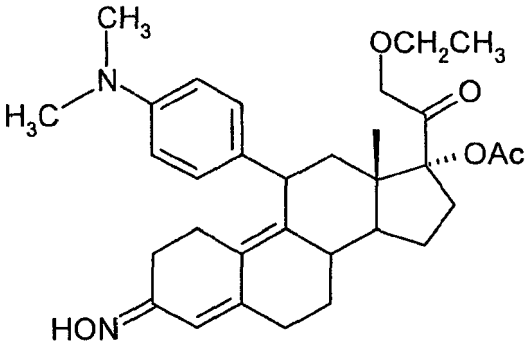
15. CDB-4205 (3-hidroxiamino-21-metoxi-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



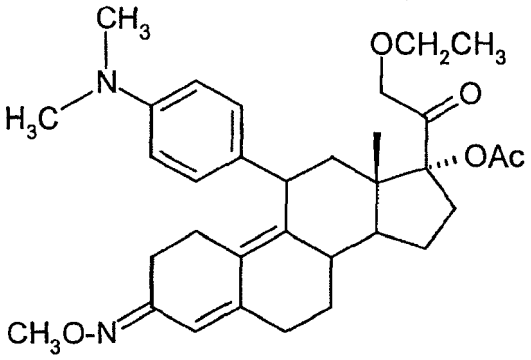
16. CDB-4206 (3-hidroxiamino-21-acetoxi-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



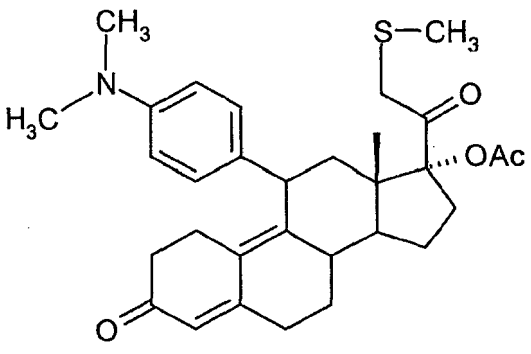
17. CDB-4226 (3-hidroxiamino-21-etiloxi-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



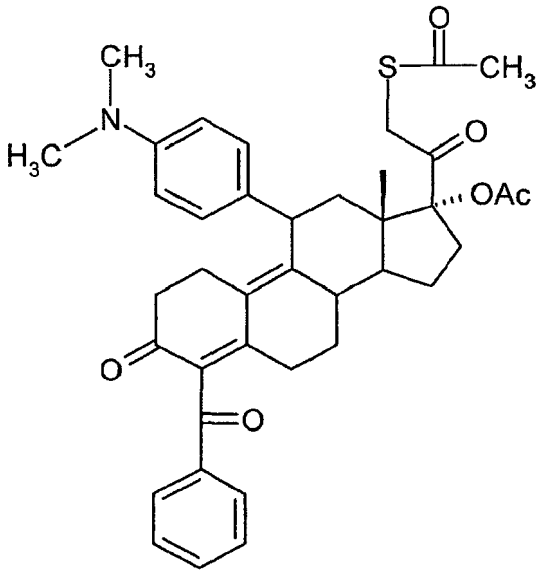
18. CDB-4262 (3-metoxiamino-21-etitoxi-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



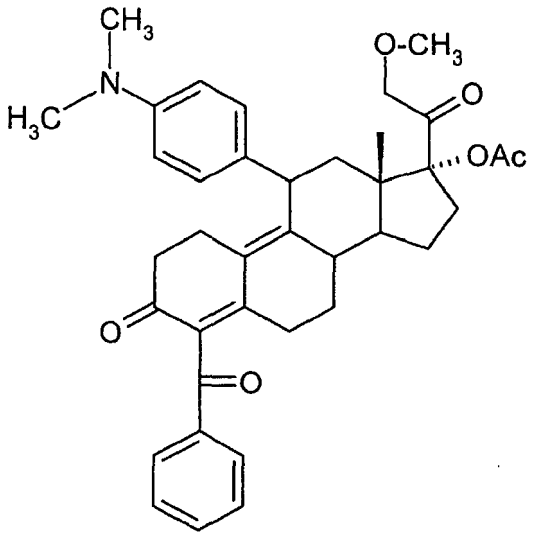
19. CDB-4223 (21-metiltio-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



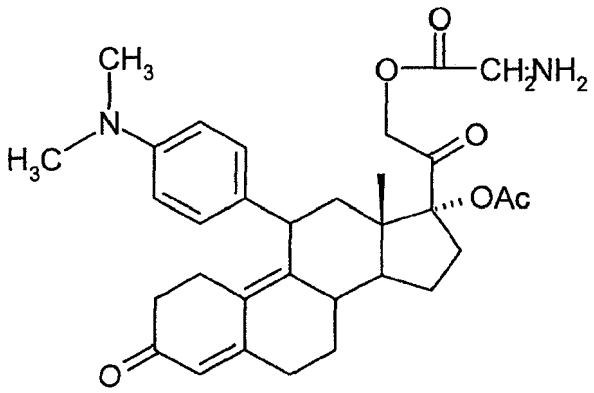
20. CDB-4119 (4-benzoin-21-acetiltio-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



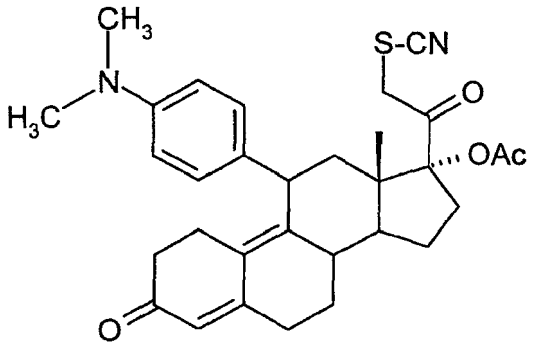
21. CDB-4239 (4-benzoin-21-metoxi-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



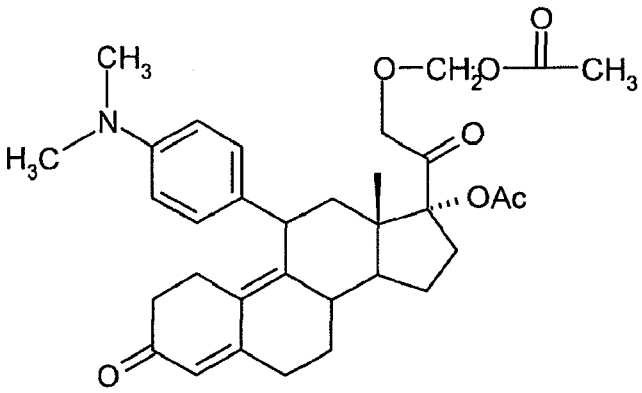
22. CDB-4306 (21-glicinato-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



23. CDB-4352 (21-cianotio-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



24. CDB-4362 (21-metoxiacetil-17α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



Los derivados 11β-monodesmetilados de los 24 compuestos divulgados anteriormente (es decir, aquellos en los que X es N-metilamino) también son particularmente útiles en la práctica de la presente invención. A este respecto, CDB-4453 (21-metoxi-17α-acetoxi-11β-(4-N-metilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona), un derivado monodesmetilado de CDB-4124, se ha demostrado que posee una actividad anti-glucocorticoide incluso menor que el compuesto original. Attardi *et al.*, 2002, Mol. Cell. Endocrin. 188: 111-123.

Aunque se prefieren los compuestos de la fórmula general anterior y sus derivados monodesmetilados, puede usarse cualquier antagonista de progesterona en la práctica de la presente divulgación por su efecto antagonista sobre el receptor de progesterona. Preferiblemente, el antagonista de progesterona tiene una o más de las siguientes características: baja actividad antiglucocorticoide, actividades estrogénicas y antiestrogénicas mínimas, y no eleva sustancialmente los niveles de progesterona.

Las antiprogestinas que pueden ser útiles en la presente divulgación incluyen, sin limitación, 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 otros compuestos descritos en los

documentos DE 43 32 283 y DE 43 32 284; CDB-2914 (17α-acetoxi-11β-(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) y otros compuestos descritos en Stratton *et al.*, 2000, Hu. Reprod. 15:1092-1099; JNJ-1250132 y otros compuestos descritos en Allan *et al.*, 2006, Steroids 71:949-954; 5-Aril-1,2-dihidrocromeno[3,4-f]quinolinas descritas en Zhi *et al.*, 1998, J. Med. Chem. 41:291-302; 1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-onas descritas en las patentes estadounidenses n.os: 6.509.334, 6.566.358 y 6.713.478 concedidas a Zhang *et al.;* 1,3-dihidro-indol-2-onas descritas en la patente estadounidense n.º 6.391.907 concedida a Fensome *et al.;* 2,3-dihidro-1H-indoles descritos en la patente estadounidense n.º 6.417.214 concedida a Ulrich *et al.;* bencimidazolonas y análogos de las mismas descritos en la patente estadounidense n.º 6.380.235 concedida a Zhang *et al.;* 2,2-dióxidos de 2,1-bencisotiazolina descritos en la patente estadounidense n.º 6.339.098 concedida a Collins *et al.;* ciclocarbamatos y ciclo-amidas descritos en las patentes estadounidenses n.os: 6.306.851 y 6.441.019 concedidas a Santilli *et al.;* derivados de urea cíclica y amida cíclica descritos en la patente estadounidense n.º 6.369.056 concedida a Zhang *et al.;* y derivados de quinazolinona y benzoxazina descritos en la patente estadounidense n.º 6.358.948 concedida a Zhang *et al.*

Otras antiprogestinas que pueden ser útiles en la presente divulgación incluyen, sin limitación, (6α,11β,17β)-11-(4-dimetilaminofenil)-6-metil-4',5'-dihidrospiro[estra-4,9-dieno-17,2'(3'H)-furan]-3-ona (ORG-31710) y otros compuestos descritos en la patente estadounidense n.º 4.871.724; (11β,17α)-11-(4-acetilfenil)-17,23-epoxi-19,24-dinorcola-4,9,20-trien-3-ona (ORG-33628); (7β,11β,17β)-11-(4-dimetilaminofenil-7-metil]-4',5'-dihidrospiro[estra-4,9-dieno-17,2'(3'H)-furan]-3-ona (ORG-31806) y otros compuestos descritos en la patente estadounidense n.º 4.921.845; ZK-112993 y otros compuestos descritos en Michna *et al.*, 1992, J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 41:339-348; 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; y ZK-137316.

Todavía otras antiprogestinas que pueden ser útiles en la divulgación incluyen, sin limitación, mifepristona (11β-[p-(dimetilamino)fenil]-17β-hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona; RU 486) y otros compuestos descritos en las patentes estadounidenses n.os: 4.386.085, 4.447.424, 4.519.946 y 4.634.695; los análogos de mifepristona de cadena lateral 17β que contiene fósforo descritos en Jiang *et al.*, 2006, Steroids 71:949-954; onapristona (11β-[p-(dimetilamino)fenil]-17α-hidroxi-17-(3-hidroxipropil)-13α-estra-4,9-dien-3-ona) y otros compuestos descritos en la patente estadounidense n.º 4.780.461; lilopristona (((Z)-11β-[(4-dimetilamino)fenil]-17-β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-1-propenil)estra-4,9-dien-3-ona) y otros compuestos descritos en la patente estadounidense n.º 4.609.651; los 19-noresteroides 11β-sustituidos, tales como 11β-(4-metoxifenil)-17β-hidroxi-17α-etinil-4,9-estradien-3-ona descritos en Belagner *et al.*, 1981, Steroids 37:361-382; los 11β-aril-4-estrenos tales como (Z)-11β-[(4-dimetilamino)fenil)]-17β-hidroxi-17α-(3-hidroxi-1-propenil)estr-4-en-3-ona descritos en la patente estadounidense n.º 5.728.689; los derivados de 11β-aril-estreno descritos en las patentes estadounidenses n.os: 5.843.933 y 5.843.931; los derivados de 11-benzaldoxima-estradieno tales como 4-[17β-metoxi-17α-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído-1-(E)-oxima descritos en la patente estadounidense n.º 5.693.628; los derivados de 11-benzaldoxima-17β-metoxi-17α-metoximetil-estradieno tales como 4-[17β-metoxi-17α-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etilamino)carbonil]oxima descritos en la patente estadounidense n.º 5.576.310; los tiolésteres de ácido 11β-benzadoxima-estra-4,9-dieno-carbónico S-sustituidos tales como 4-[17β-metoxi-17α-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etiltio)carbonil]oxima, descritos en el documento WO 99/45023; los ésteres de esteroides tales como (Z)-6'-(4-cianofenil)-9,11α-dihidro-17β-hidroxi-17α-[4-(1-oxo-3-metilbutoxi)-1-butenil]4'H-nafto[3',2',1';10,9,11]estr-4-en-3-ona descritos en los documentos DE 19652408, DE 4434488, DE 4216003, DE 4216004 y WO 98/24803; los esteroides de cadena 17α-alquílica fluorados tales como 11β-(4-acetilfenil)-17β-hidroxi-17α-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona descritos en el documento WO 98/34947; los esteroides de 17-spirofuran-3'-ilideno tales como 11beta-(4-acetilfenil)-19,24-dinor-17,23-epoxi-17alfa-cola-4,9,20-trien-3-ona descritos en la patente estadounidense n.º 5.292.878; (Z)-11beta, 19-[4-(3-piridinil)-o-fenileno]-17beta-hidroxi-17α-[3-hidroxi-1-propenil]-4-androsten-3-ona y otros compuestos descritos en la patente estadounidense n.º 5.439.913; los gonanos de 13-alquil-11-beta-fenilo tales como 11beta-[4-(1-metiletenil)fenil]-17α-hidroxi-17beta-(3-hidroxipropil)-13α-estra-4,9-dien-3-ona descritos en la patente estadounidense n.º 5.446.036; los 11-arilesteroides tales como 4',5'-dihidro-11beta-[4-(dimetilamino)fenil]-6beta-metilspiro[estra-4,9-dien-17beta,2'(3'H)-furan]-3-ona descritos en la patente estadounidense n.º 4.921.845; los 11-beta-aril-estradienos descritos en las patentes estadounidenses n.os: 4.829.060, 4.814.327 y 5.089.488; los 11-beta-aril-4,9 gonadienos y 11-beta-aril-13-alquil-4,9-gonadienos descritos en las patentes estadounidenses n.os: 5.739.125, 5.407.928 y 5.273.971; los esteroides de 11-beta-aril-6-alquilo (o alquenilo o alquinilo) descritos en el documento EP 289073; los esteroides en puente 10-beta,11-beta descritos en la patente estadounidense n.º 5.093.507; los 11-beta-aril-14-beta-esteroides descritos en la patente estadounidense n.º 5.244.886; los esteroides en puente 19,11-beta descritos en las patentes estadounidenses n.os: 5.095.129, 5.446.178, 5.478.956 y 5.232.915; las 1-arilsulfonil, arilcarbonil y 1-arilfosfonil-3-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridazinas descritas en la patente estadounidense n.º 5.684.151; los derivados de 1-arilsulfonil, arilcarbonil y ariltiocarbonilpiridazino descritos en la patente estadounidense n.º 5.753.655; los derivados de 1,2-dihidro-[1,2-g]quinolina y derivados de 1,2-dihidro-cromeno-[3,4-f]quinolina descritos en las patentes estadounidenses n.os: 5.688.808, 5.693.646, 5.693.647, 5.696.127, 5.696.130 y 5.696.133; los oxa-esteroides 6 derivados de (8S, 13S, 14R)-7-oxa-estra-4,9-dieno-3,17-diona 1 descritos en Kang *et al.*, 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15:907-910; y los 7-oxa-esteroides 4 descritos en Kang *et al.*, 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2531-2534.

En la realización preferida, el antagonista de la progesterona es la antiprogestina/MSRP CDB-4124 (21-metoxi-17 α-acetoxi-11β-(4N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona). El ejemplo 10 demuestra que la administración de CDB-4124 a una dosis alta (50 mg/día) suprime la proliferación endometrial en mujeres adultas, pero no suprime la proliferación endometrial a dosis más bajas (25 mg/día y 12,5 mg/día).

Las composiciones de antagonistas de progesterona de la presente invención pueden administrarse a pacientes que se someten a cualquier terapia hormonal asociada con un mayor riesgo o incidencia de hiperplasia de endometrio o cáncer de endometrio. Estos tratamientos pueden incluir, pero no se limitan a, la administración de estrógenos o la administración de MSRE. Las composiciones de antagonistas de progesterona de la presente invención también pueden administrarse a pacientes que se someten a tratamientos antiestrogénicos porque las pacientes pueden beneficiarse de los efectos antiproliferativos que ejercen los compuestos antagonistas de progesterona en el tejido endometrial del útero.

Los MSRE se administran actualmente para tratar diversos trastornos que incluyen cáncer de mama, osteoporosis, cáncer de colon, enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, atrofia vaginal y obesidad. Sin embargo, la terapia con MSRE se asocia con hiperplasia de endometrio y cáncer de endometrio. Por ejemplo, el tratamiento del cáncer de mama con tamoxifeno da como resultado una incidencia de aproximadamente el 20% de hiperplasia con atipia en mujeres con útero sano. Los pacientes con muestras de endometrio que presentan atipia tienen una probabilidad del 25% de progresar a carcinoma. Los compuestos de la presente invención se administran en dosis suficientes para oponerse a la hiperplasia que acompaña al tratamiento con MSRE. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con MSRE para el tratamiento de cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente.

Los estrógenos se administran actualmente como parte de la terapia de reposición hormonal (HRT) a mujeres posmenopáusicas que ya no producen estrógenos. Sin embargo, la terapia sólo con estrógenos se considera insegura para las mujeres menopáusicas con útero sano debido a la hiperplasia de endometrio que la acompaña. La coadministración de progestina está frecuentemente prohibida para oponerse a los efectos hiperproliferativos de los estrógenos; sin embargo, la adición de progestina se ha relacionado con el cáncer de mama en los estudios de WHI y puede provocar una hemorragia intercurrente. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con estrógenos como parte de un régimen de reposición hormonal.

Los compuestos divulgados para su uso en la presente invención pueden actuar como antagonistas de progesterona en el útero. Los compuestos para su uso de la presente invención pueden ser adecuados para el uso prolongado requerido en pacientes menopáusicas que se someten a terapia de reposición hormonal, como para otras indicaciones. Cuando se considera tal uso, los compuestos tienen preferiblemente sólo una baja actividad de unión al receptor de glucocorticoides y, por tanto, los compuestos no interfieren sustancialmente con las funciones del receptor de glucocorticoides. Por tanto, la aplicación de los compuestos puede tener efectos secundarios reducidos, tales como inestabilidad emocional, fatiga y pérdida de peso, que se encuentran normalmente cuando se usan antiprogestinas con una alta afinidad por el receptor de glucocorticoides.

En otra realización, la presente divulgación enseña métodos que pueden usarse para identificar compuestos que poseen actividad de unión selectiva al receptor de progesterona. Estos métodos incluyen la unión al receptor y bioensayos *in vivo* tales como actividades anti-McGinty, anti-Clauberg, glucocorticoides, estrogénicas, androgénicas, antiglucocorticoides (AG), antiestrógenos y antiandrógenos, así como actividades poscoitales y antiovulatorias en las que se encuentran los principales compuestos de la presente invención se usan como referencia.

Los posibles MSRP también pueden analizarse para determinar su efecto sobre la actividad transcripcional en células humanas. Cuando los MSRP divulgados en la presente invención se usan como referencia, este análisis puede proporcionar información sobre (1) la interacción de MSRP con el receptor, (2) la interacción del receptor activado con otros factores de transcripción, (3) la activación de un complejo transcripcional en un elemento de respuesta de progesterona (PRE); y finalmente su efecto sobre la expresión génica. En estos experimentos, el plásmido que expresa hPR-B puede cotransfectarse con cualquier indicador conocido por un experto en la técnica pertinente bajo el promotor dependiente de PRE en células HeLa, HepG2 o T47D. Los indicadores pueden incluir, pero no se limitan a, luciferasa, beta-galactosidasa, proteína verde fluorescente, proteína roja fluorescente o proteína amarilla fluorescente. Después de la transfección, las células se tratan con un compuesto de prueba o uno de los MSRP divulgados en esta solicitud que sirve como control positivo. Después del tratamiento, las células se analizan para determinar la expresión del indicador.

Los MSRP prospectivos pueden someterse a prueba para determinar su capacidad para oponerse a la muerte celular inducida por dexametasona en la línea celular linfocítica humana CEM-7 y compararse con los efectos de los MSRP divulgados en la presente memoria descriptiva. En estos experimentos, puede añadirse dexametasona a una concentración que dé como resultado la muerte celular. A continuación, las células se tratan con o bien RU486, uno de los MSRP de la presente invención o un compuesto de prueba a concentraciones entre 10^{-6} y 10^{-8} M.

Los compuestos antagonistas de progesterona que pueden usarse según la presente invención pueden sintetizarse usando técnicas de síntesis química conocidas en la técnica tales como las divulgadas en la patente estadounidense

n.º 6.861.415. Debe entenderse que determinados grupos funcionales pueden interferir con otros reactantes o reactivos en las condiciones de reacción y, por tanto, pueden necesitar protección temporal. El uso de grupos protectores se describe en “Protective Groups in Organic Synthesis”, 2ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1991).

En una realización, las composiciones de la invención comprenden uno o más antagonistas de progesterona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dependiendo de las condiciones del procedimiento, el compuesto de sal obtenido puede estar en forma neutra o salina. Las formas de sal incluyen hidratos y otros solvatos y también polimorfos cristalinos. Tanto la base libre como las sales de estos productos finales pueden usarse según la invención.

Las sales de adición de ácido pueden transformarse de una manera conocida per se en la base libre usando agentes básicos tales como álcali o mediante intercambio iónico. La base libre obtenida también puede formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

En la preparación de sales de adición de ácido, se usan preferiblemente tales ácidos que forman sales farmacéuticamente aceptables de manera adecuada. Los 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 alogenbencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido galactárico, ácido galacturónico o ácido naftalenosulfónico. Todos los polimorfos de forma cristalina pueden usarse según la invención.

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

Para los propósitos mencionados anteriormente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un paciente a través de cualquier vía convencional en la que el antagonista de progesterona sea activo. Por ejemplo, un antagonista de progesterona de la presente invención puede administrarse por vía oral, parenteral, sublingual, transdérmica, rectal, transmucosa, tópica, a través de inhalación, a través de administración bucal o combinaciones de las mismas. La administración parenteral incluye, pero no se limita a, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratecal, intraarticular, intracisternal e intraventricular. La forma de administración puede ser un comprimido, una cápsula, una píldora, nebulización nasal, un aerosol, un gránulo, un implante (u otro depósito) y similares.

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

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

825 μg/kg, aproximadamente 850 μg/kg , aproximadamente 875 μg/kg, aproximadamente 900 μg/kg, aproximadamente 925 μg/kg, aproximadamente 950 μg/kg, aproximadamente 975 μg/kg o aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal.

Las composiciones de la presente invención pueden contener desde aproximadamente el 25 hasta aproximadamente el 90% del principio activo en combinación con el portador, más habitualmente entre aproximadamente el 5% y el 60% en peso.

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

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

Los pacientes que se someten a tratamientos con las composiciones de la presente invención deben monitorizarse de manera rutinaria para determinar sus niveles séricos de estrógenos y glucocorticoides.

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

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

Para obtener tabletas para practicar la presente invención, los siguientes componentes pueden prensarse juntos en una prensa de comprimidos:

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

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

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

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

10,0 mg	de raloxifeno
50,0 mg	de CDB-4124
125,0 mg	de lactosa
50,0 mg	de almidón de maíz

2,5 mg	de poli-N-vinilpirrolidona 25
2,0 mg	de Aerosil
0,5 mg	de estearato de magnesio

Para obtener preparaciones oleosas para la práctica de la presente invención, por ejemplo, los siguientes componentes pueden mezclarse y cargarse en ampollas:

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

Ejemplo 2. Los compuestos de la presente invención pueden tener sólo una débil actividad de unión al receptor de antiglucocorticoides.

Se sometieron a prueba determinadas antiprogestinas en ensayos de unión a receptor para determinar su capacidad para unirse al receptor de progesterona (rbPR) y al receptor de glucocorticoides (rbGR) de conejo. En resumen, se preparó citosol que contenía PR o GR en tampón TEGMD (Tris 10 mM, pH 7,2, EDTA 1,5 mM, molibdato de sodio 0,2 mM, glicerol al 10%, DTT 1 mM) a partir de útero o timo, respectivamente, de conejos inmaduros preparados con estradiol. Para determinar la unión al PR, se incubó el citosol con 1,2-[^{3}H]progesterona 6 nM (50,0 Ci/mmol) y se añadieron competidores a concentraciones desde 2 hasta 100 nM. Para determinar la unión al GR, se incubó el citosol con 6,7-[^{3}H]-dexametasona 6 nM (40 Ci/mmol) y se añadieron compuestos de prueba a concentraciones desde 20 hasta 100 nM. Después durante la noche incubación a 4ºC, se separaron los [^{3}H] esteroides unidos y no unidos mediante adición de carbón vegetal recubierto con dextrano y centrifugación a 2100 x g durante 15 min a 4ºC. Se decantaron los sobrenadantes que contenían complejos receptores de [^{3}H]-esteroides en viales que contenían 4 ml de Optifluor (Packard Instrument Co.), se agitó con vórtex, se equilibró en un contador de centelleo líquido durante 30 minutos y luego se contaron durante 2 minutos. Se determinó la CE_{50} (concentración efectiva) para cada curva patrón y cada una de las curvas de los compuestos introduciendo los datos del recuento en un programa informático sigmoidal de cuatro parámetros (programa de reducción de datos de inmunoensayo RiaSmart®, Packard Instrument Co., Meriden, Conn.). Se calculó la afinidad de unión relativa (RBA) para cada compuesto usando la siguiente ecuación: CE_{50} del patrón/CE_{50} del compuesto de prueba x 100. Los patrones para los ensayos de PR y GR eran progesterona y dexametasona sin marcar, respectivamente. Los resultados de estos experimentos se resumen en la tabla 1, como una razón de las afinidades de unión relativas de cada compuesto para los receptores de rbPR y rbGR (rbPR/rbGR). Este diferencial refleja la actividad relativa de un compuesto en una célula o un tejido que posee los dos receptores y los cofactores transcripcionales necesarios.

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

Las antiprogestinas sometidas a prueba se clasificaron sobre la base de la selectividad de cada compuesto para el PR de conejo sobre el GR de conejo, tal como se enumera en la tabla 1. Las antiprogestinas también se clasificaron sobre la base de la actividad biológica en el útero del conejo. Los datos presentados en la tabla 1 muestran que la afinidad de los compuestos principales por el receptor de progesterona fue al menos 1,5 veces mayor que su afinidad por el receptor de glucocorticoides.

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

TABLA 1.-UNIÓN A LOS RECEPTORES Y ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE MSRP

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

Ejemplo 3. Medición de cortisol.

Varios sistemas experimentales diferentes apoyan la conclusión de que RU 486 aumenta el cortisol porque RU 486 tiene fuertes propiedades antiglucocorticoides en humanos y primates.

Sin embargo, tal como se muestra en la figura 1, las ratas tratadas con RU 486 a 10 mg/kg no mostraron diferencias significativas en los niveles de cortisol. En cambio, las ratas tratadas con CDB-4124 o CDB-4059 a los mismos niveles de dosis tenían niveles significativamente más altos de cortisol sérico que las ratas de un grupo de control.

Estos niveles más altos estaban en el intervalo de 3-4 ug/dl (30-40 ng/ml). Los efectos fueron dependientes de la dosis porque dosis crecientes de CDB-4124 condujeron a cortisol aumentado (figura 2).

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

Ejemplo 4. Medición de corticosterona.

La corticosterona es el glucocorticoide más abundante en ratas. Los efectos de los MSRP sobre el cortisol mostrados en las figuras 1 y 2 pueden ser secundarios a efectos fuertes sobre la corticosterona. Para explorar mejor este fenómeno, se midieron los niveles de corticosterona en grupos, que mostraron los cambios más fuertes en los niveles de cortisol, como los grupos tratados con CDB-4124 a 20 mg/kg o 10 mg/kg. A modo de comparación, también se analizaron los siguientes grupos: un grupo que recibió 20 mg/kg de CDB-4124 más 10 mg/kg de progesterona, un grupo que recibió 10 mg/kg de CDB-4124 más 10 mg/kg de progesterona, un grupo que recibió 10 mg/kg de RU 486, un grupo que recibió 10 mg/kg de progesterona sola, un grupo de control. Los niveles de corticosterona fueron de 10 a 40 veces más altos que los niveles de cortisol. Sin embargo, casi no se observaron diferencias entre los grupos con respecto a los niveles medios de corticosterona. No hubo diferencias entre los grupos antes del tratamiento ($p = 0,43$, prueba de Kruskal-Wallis), después de 21 días de tratamiento ($p = 0,57$, prueba de Kruskal-Wallis), o después de 28 días de tratamiento y en el sacrificio ($p = 0,061$, prueba de Kruskal-Wallis).

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

También se examinó la relación entre el cortisol sérico y la corticosterona sérica en cada grupo. Hubo una fuerte correlación lineal positiva entre los dos para CDB-4124 a 20 mg/kg ($r^2= 0,78$), para CDB-4124 a 10 mg/kg ($r^2= 0,82$) y para RU 486 ($r^2= 0,85$). La adición de progesterona a los dos primeros grupos CDB-4124 hizo que la relación fuera mucho menos fuerte ($r^2= 0.34$ para el grupo 10 y $r^2= 0,37$ para el grupo 11, respectivamente). La progesterona en sí misma no mostró una relación tan positiva ($r^2= -1,0$). El grupo de control no demostró relación entre los dos glucocorticoides ($r^2= 0,064$). Por tanto, los niveles aumentados de cortisol en los grupos que reciben CDB-4124 se correlacionan con los niveles de corticosterona, debido quizás a la conversión de corticosterona que de alguna manera aumenta. Esto es consistente con un efecto de CDB-4124 visto anteriormente: un efecto sobre las enzimas metabólicas responsables de los niveles de progesterona y cortisol.

Aunque no se encontró un efecto fuerte de CDB-4124 sobre el glucocorticoide primario de la rata, no obstante, por razones de seguridad, los pacientes a los que se les administró CDB-4124 o CDB-4059 en ensayos clínicos de fase I deben monitorizarse por posibles efectos antiglucocorticoides incluyendo un posible aumento en cortisol, corticosterona o ACTH séricos.

Ejemplo 5. Prueba de efectos antiproliferativos de MSRP en células uterinas.

Puede usarse cualquier línea de células uterinas. La proliferación se mide en placas de microtitulación de 96 pocillos. Se añaden $5X10^3$ células a cada pocillo. El medio de cultivo y las disoluciones de fármaco se añaden a los pocillos con un dispositivo Perkin Elmer Cetus PRO/PETTE. El medio de cultivo es IMEM complementado con suero bovino fetal al 5%. Se someten a prueba ocho concentraciones de fármaco, por duplicado, desde 0,078 uM hasta 10 uM. Las muestras incluyen tamoxifeno solo y cada uno de los compuestos divulgados en la presente memoria descriptiva en combinación con tamoxifeno.

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

Ejemplo 6. CDB-4124 reduce la progesterona en fase luteínica en macacos cangrejeros

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

	Disminución de la progesterona en la fase luteínica	Sin disminución de la progesterona en la fase luteínica
Controles	1	13

Lupron®	13	1
RU 486	9	5
CDB-4124	8	6

Ejemplo 7. CDB-4124 no reduce el estrógeno en la fase folicular en macacos cangrejeros

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

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

Ejemplo 8. CDB-4124 y Lupron® pero no RU 486 suprimen la proliferación en epitelio endometrial de macacos cangrejeros.

En la semana 36, se les inyectó a tres animales de cada grupo del ejemplo 6 dentro de las 24 horas posteriores al sacrificio el análogo de timidina bromodesoxiuridina (BrdU), un marcador de células en proliferación y su progenie, para evaluar la proliferación tisular. Se tiñeron secciones uterinas de espesor completo y se examinaron microscópicamente en busca de evidencia de proliferación en lo que se refiere al % de células positivas para la incorporación de BrdU:

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

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

Se evaluó la apoptosis en tejido de los mismos animales en portaobjetos mediante la técnica de marcado de extremos de mella de dUTP-biotina mediada por desoxinucleotidiltransferasa terminal (TUNEL). El porcentaje de células apoptóticas se presenta a continuación:

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

Ejemplo 10. CDB-4124 suprime la proliferación en epitelio endometrial humano de una manera dependiente de la

dosis

Treinta y nueve mujeres adultas premenopáusicas diagnosticadas con endometriosis fueron objeto de un estudio de seis meses de Proellex™ (CDB-4124) en el tratamiento de la endometriosis. El estudio incluyó tres niveles de dosis de CDB-4124, así como un brazo de control positivo. El control positivo fue Lucrin®, un agonista de GnRH, usado comúnmente para el tratamiento de la endometriosis (también conocido como Lupron®). Se administró el CDB-4124 en forma de enmascaramiento doble como una cápsula oral diaria en dosificaciones de 12,5 mg/día (n = 2), 25 mg/día (n = 3) y 50 mg/día (n = 3). A otro grupo (n = 4) se les inyectó una formulación de liberación lenta de Lucrin® una vez al mes como control positivo.

Todas las dosis de CDB-4124, así como la dosis de Lucrin®, en promedio redujeron la angustia relacionada con el dolor durante el transcurso de los seis meses de exposición al fármaco, y la dosis de 50 mg de CDB-4124 redujo tanto la duración como la intensidad del dolor de manera más eficaz que las dosis de 12,5 mg o 25 mg y es significativamente mejor (p = 0,0012) que Lucrin® en la reducción del número de días de dolor durante el transcurso del estudio. La reducción del dolor también se produjo más rápidamente que con el control activo, Lucrin®. La respuesta del dolor al tratamiento en este estudio se analizó de dos formas. Los pacientes del estudio mantuvieron diarios de dolor diarios para registrar la gravedad y la frecuencia del dolor. Además, en cada visita al consultorio, los pacientes completaron encuestas de síntomas de endometriosis que incluían un cuestionario que evaluaba la intensidad del dolor en un mal día en una escala de 0 a 10, siendo 10 la mayor intensidad. Los diarios de dolor diarios indicaron que, en promedio, las mujeres que tomaban Lucrin® experimentaron 19,4 días de dolor a lo largo de los primeros tres meses. Las mujeres que tomaban 50 mg de CDB-4124 mostraron menos de 1 día de dolor a lo largo del mismo período. Las mujeres que recibieron 25 mg y 12,5 mg de CDB-4124 mostraron más días de dolor que el registrado por las mujeres que recibieron la dosis más alta de CDB-4124 o Lucrin®. Parecía haber un efecto dependiente de la dosis sobre la reducción del dolor. A lo largo del período de tratamiento de 180 días, los diarios de dolor indicaron que las mujeres que tomaban la dosis de 50 mg de CDB-4124 tenían 170 o el 96% de días sin dolor (desviación estándar = 8,86 días). Esta disminución en la duración del dolor fue estadísticamente mejor (p = 0,0012) que los 117,8 (74%; desviación estándar 51,4 días) días sin dolor logrados con Lucrin®. La dosis de 50 mg de CDB-4124 también fue estadísticamente superior a las dosis de 25 mg y 12,5 mg con respecto a los días sin dolor. Las pacientes que recibieron dosis de CDB-4124 de 12,5 mg y 25 mg tuvieron 115,9 (66%; desviación estándar 69,2 días) y 133,6 (75%; desviación estándar 27,4 días) días sin dolor, respectivamente. Estos resultados apoyan claramente una respuesta a la dosis de CDB-4124. Las dosis de 25 mg y 12,5 mg de CDB-4124 no fueron estadísticamente diferentes de Lucrin®. Al final del primer mes de tratamiento, hubo una reducción estadísticamente significativa de los días de dolor en el grupo de 50 mg de Proellex (p = 0,031) en comparación con el valor inicial, pero no en los otros tres grupos de tratamiento. La intensidad del dolor fue evaluada por la pregunta: “En una escala del 1 al 10, donde 0 es sin dolor y 10 es dolor extremo, ¿cuál fue la intensidad del dolor en un mal día?”. Las puntuaciones medias de la intensidad del dolor al inicio del estudio fueron 6,3 para los grupos de CDB-4124 y 6,1 para el grupo de Lucrin®. El alivio estadísticamente significativo del dolor fue evidente durante el primer mes en los grupos de Proellex de 25 mg y 50 mg. En el tercer mes, los cuatro grupos de tratamiento activo tuvieron una reducción del dolor estadísticamente significativa en comparación con el valor inicial, con las siguientes puntuaciones: 3,7 (p = 0,03) para 12,5 mg de CDB-4124, 3,2 (p = 0,03) para 25 mg de CDB-4124, 1,6 (p = 0,015) para 50 mg de CDB-4124 y 1,5 (p = 0,016) para Lucrin®. Estas reducciones relacionadas con la dosis continuaron hasta el mes seis, cuando los valores de intensidad del dolor fueron 2,0 (p = 0,008), 2,8 (p = 0,023), 0,6 (p = 0,004) y 0,7 (p = 0,016), respectivamente. Dos meses después de interrumpir el tratamiento, el dolor volvió y fue de intensidad similar en los cuatro grupos de tratamiento.

Las mujeres que recibieron Lucrin® en el estudio, en promedio, experimentaron una reducción de los niveles de estrógeno a niveles posmenopáusicos (<20 pg/ml) al tercer mes y esto se mantuvo hasta el sexto mes de tratamiento. Este resultado se asoció con un aumento estadísticamente significativo (p = 0,023) en los biomarcadores de resorción ósea en comparación con los valores iniciales en el tercer mes y, por tanto, un mayor riesgo de disminución de la masa ósea. En el sexto mes, así como en la visita de seguimiento al mes, este aumento en los marcadores de resorción ósea todavía estaba presente en las mujeres tratadas con Lucrin®. Todas las dosis de CDB-4124 mantuvieron las concentraciones de estrógeno significativamente por encima de las observadas con Lucrin® y permanecieron en el intervalo normal bajo (media > 40 pg/ml). Es importante destacar que no hubo cambios significativos en los biomarcadores de resorción ósea en ninguno de los brazos de dosis de CDB-4124 a los tres y seis meses de tratamiento. Se ha demostrado que las mujeres con niveles posmenopáusicos de estrógeno tienen un mayor riesgo de disminución de la masa ósea y otros estados médicos. Lucrin®, por tanto, no está indicado para tratamientos que duren más de seis meses.

Los efectos secundarios de CDB-4124 fueron generalmente leves y ningún sistema de órganos individual se vio involucrado de manera sistemática. Aunque éste fue un estudio pequeño y no se pueden sacar conclusiones definitivas a partir de los datos de seguridad, no se observó una sola señal de seguridad.

Las mujeres del estudio fueron monitorizadas de cerca para detectar cambios en la estructura del endometrio. Los datos de estos exámenes sugieren un efecto dependiente de la dosis inverso de CDB-4124 sobre el espesor del endometrio en el período de tres meses. Se hicieron comparaciones con las mediciones ecográficas del espesor endometrial tanto al inicio como a la visita una. Después de tres meses de tratamiento, ninguna de las mujeres que recibieron la dosis de 50 mg de CDB-4124 (n = 3) presentó un endometrio engrosado y en realidad mostraron una

tendencia hacia la reducción del espesor del endometrio en comparación con el valor inicial. Una mujer que recibió la dosis de 25 mg de CDB-4124 (n = 4) y dos mujeres que recibieron la dosis de 12,5 mg de CDB-4124 (n = 4) presentaron un endometrio engrosado. Las cinco mujeres que recibieron Lucrin® no presentaron engrosamiento del endometrio debido a un estado estrogénico bajo. Los resultados se presentan a continuación:

	Endometrio (mm)		
	Selección	1ª dosis	3 meses
Lupron	7,9	7,5	2,75
CDB-4124 (12,5 mg)	7,5	8,0	20,33
CDB-4124 (25 mg)	8,4	11,7	19,6
CDB-4124 (50 mg)	8,0	10,8	7,7

En dos casos en los que se observaron oligometrorragia y hemorragia no menstruales en pacientes con engrosamiento endometrial excesivo en los grupos de 12,5 mg y 25 mg de CDB-4124, se realizó un procedimiento de dilatación y legrado (D&C) para detener la hemorragia. No se observó un evento similar con la dosis de 50 mg durante la fase de tratamiento. Se produjo una hemorragia mayor de lo normal en dos pacientes del grupo de 50 mg de CDB-4124 después de que se detuvo el tratamiento y se realizó una D&C en uno y el otro se manejó con éxito de manera conservadora.

REIVINDICACIONES

1. Antagonista de progesterona seleccionado de 21-metoxi-17α-acetoxi-11β-(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (CDB-4124) o 17α-acetoxi-11β-(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona para su uso en el tratamiento médico de endometriosis en una paciente, según una pauta de administración intermitente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de progesterona durante un periodo de administración durante el que el antagonista de progesterona se administra diariamente o cada dos días, durante un periodo de 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 meses, luego interrumpir dicha administración durante un periodo de interrupción por medio de una falta continua de tratamiento con el antagonista de progesterona durante un periodo de tiempo suficiente para que la mujer experimente la menstruación, siendo dicho periodo de tiempo menor que el número de días durante los que el antagonista de progesterona se administró previamente, luego administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de progesterona diariamente o cada dos días, durante un periodo de 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 meses, luego interrumpir dicha administración por medio de una falta continua de tratamiento con el antagonista de progesterona durante un periodo de tiempo suficiente para que la mujer experimente la menstruación, y repetir este tratamiento de administración intermitente para lograr el tratamiento de la endometriosis.

2. Antagonista de progesterona para su uso según la reivindicación 1, en el que el antagonista de progesterona se administra a una dosificación de desde aproximadamente 2 mg por día hasta aproximadamente 80 mg por día o cada dos días.

3. Antagonista de progesterona para su uso según la reivindicación 1, en el que el antagonista de progesterona es CDB-4124, y en el que dicho compuesto se administra a una dosificación de 12,5 mg, 25 mg o 50 mg por día.

4. Antagonista de progesterona para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que una progestina se administra durante dicho al menos un periodo de interrupción para inducir la menstruación en la mujer.

5. Antagonista de progesterona para su uso según la reivindicación 4, en el que la progestina se selecciona del grupo que consiste en: medrogestona, medroxiprogesterona, megestrol, noretindrona, progesterona, hidroxiprogesterona, acetoxipregnenolona, alilestrenol, ciproterona, desogestrel, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, gestadeno y linestrenol.

6. Antagonista de progesterona para su uso según la reivindicación 1, en el que el antagonista de progesterona se administra diariamente durante un periodo de administración de cuatro meses, seguido por un periodo de interrupción de duración suficiente para que la mujer menstrúe, seguido por otro periodo de administración de cuatro meses y así sucesivamente.

FIGURA 1

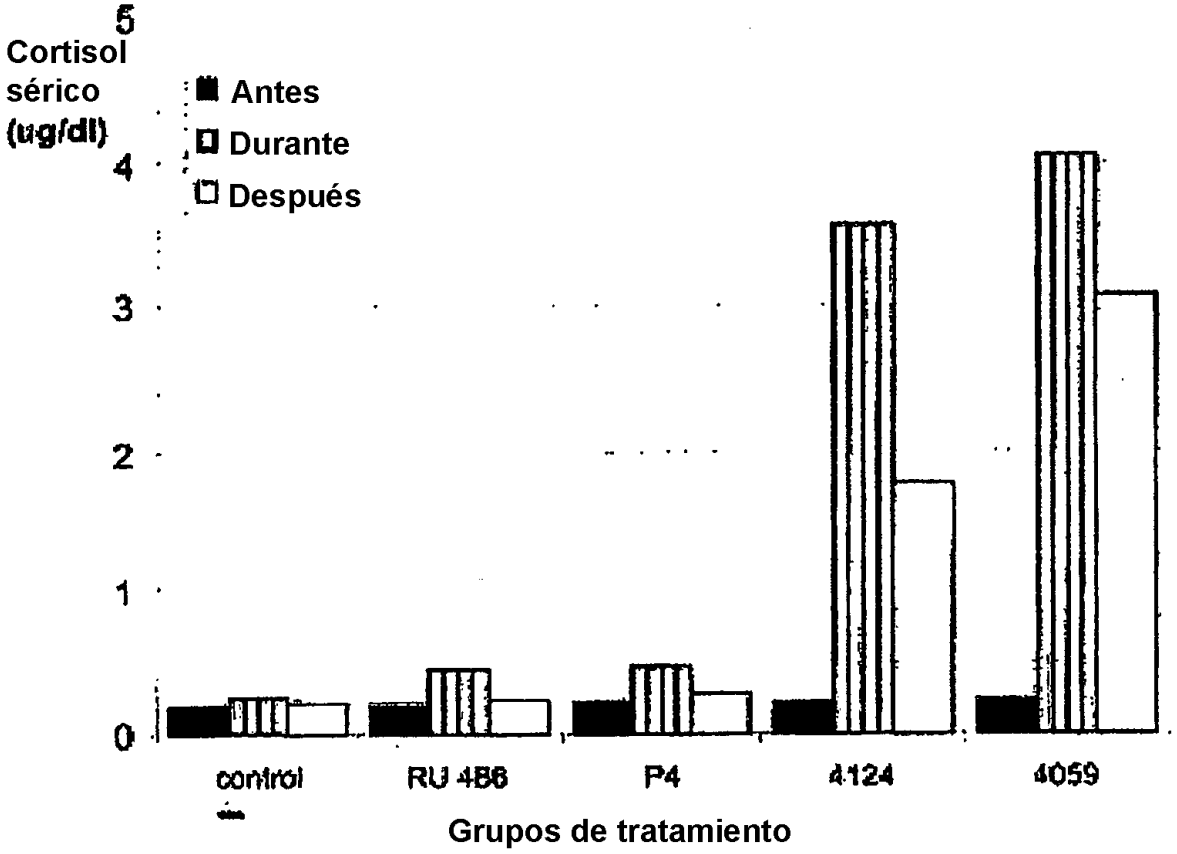
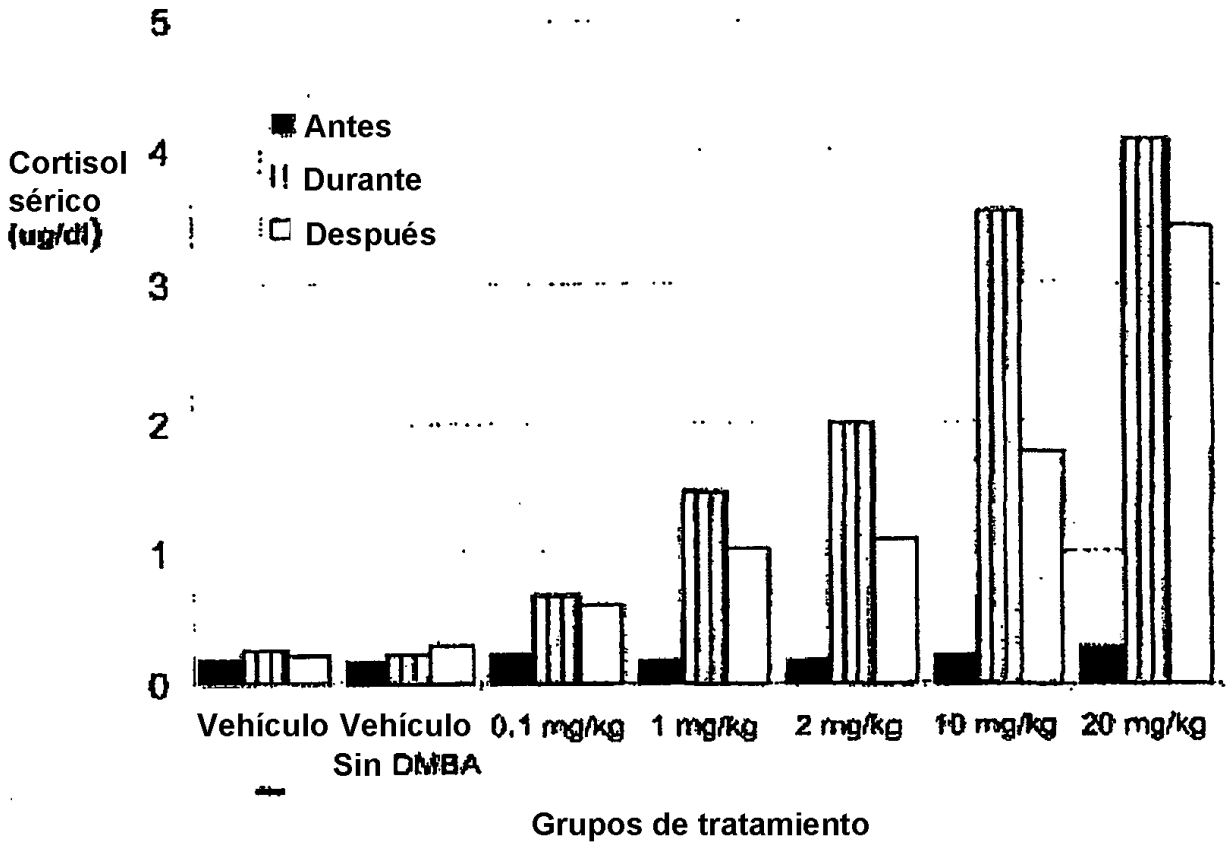

Cortisol sérico (ug/dl)
5
4
3
2
1
0
Antes
Durante
Después
control
RU 486
P4
4124
4059
Grupos de tratamiento

FIGURA 2


Cortisol sérico (ug/dl)
5
4
3
2
1
0
Antes
Durante
Después
Vehículo Sin DMBA
Vehículo
0.1 mg/kg
1 mg/kg
2 mg/kg
10 mg/kg
20 mg/kg
Grupos de tratamiento