



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 292 814**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/5375 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 38/08 (2006.01)

A61K 31/557 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02772562 .1**

(86) Fecha de presentación : **28.10.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1450813**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2004**

(54) Título: **Antagonistas de los receptores EP2 y/o EP4 de la prostaglandina para el tratamiento de la menorragia.**

(30) Prioridad: **31.10.2001 GB 0126094**
09.08.2002 US 402864 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

(73) Titular/es: **MEDICAL RESEARCH COUNCIL**
20 Park Crescent
London W1B 1AL, GB

(72) Inventor/es: **Jabbour, Henry, N. y**
Critchley, Hilary, O., D.

(74) Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

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

Antagonistas de los receptores EP2 y/o EP4 de la prostaglandina para el tratamiento de la menorragia.

La presente invención se refiere al tratamiento de la menorragia.

La menorragia es super abundante en la menstruación.

La menorragia afecta a muchas mujeres, particularmente en el mundo occidental, y representa un problema de salud significativo. En el Reino Unido, al menos una de cada 20 mujeres entre 34 y 49 años de edad consultará a sus especialistas en medicina interna debido a problemas menstruales. Estas mujeres representan más de una de cada diez, de todas las remisiones ginecológicas y le cuestan a la Seguridad Social Británica (NHS) más de 7 millones £ al año, solo por concepto de prescripciones médicas. Se considera que el sangramiento vaginal anormal percibido representa el 70% de las al menos 70000 histerectomías realizadas cada año.

Actualmente, los tratamientos usados para la menorragia incluyen el ácido tranexámico o el ácido mefenámico. En casos graves el tratamiento consiste en la histerectomía (vaginal o abdominal), pero esta es una operación importante con morbilidad seria y cierto riesgo de muerte. Una revisión de los tratamientos para la menorragia es Stirrat (1999) The Lancet 353, 2175-2176. Es conveniente el desarrollo de otras terapias y terapias alternativas.

Los inventores proponen ahora que un método alternativo para tratar la menorragia consiste en utilizar antagonistas del receptor EP2 y/o EP4 de la prostaglandina. Se considera que es más posible que este enfoque sea efectivo en más mujeres que los tratamientos con otros medicamentos. Los antagonistas del receptor EP2 y/o EP4 son enviables al útero.

La prostaglandina E₂ ejerce sus efectos autocrino/paracrino sobre las células objetivo mediante la interacción con los receptores acoplados a la proteína G de la transmembrana. Hasta la fecha se han identificado cuatro subtipos principales de receptores PGE₂ sobre la base de respuestas a los agonistas y a los antagonistas. Los mismos se dividen farmacológicamente en EP1, EP2, EP3 y EP4 que utilizan vías de señalización, intracelulares alternas y, en algunos casos, opuestas. El EP2 y EP4 aumentan los niveles de AMPc a través de G_{as}.

Se conoce que los receptores EP2 y EP4 se expresan en el endometrio humano no embarazado. No se detectó ninguna diferencia en la expresión del ARNm del receptor EP2 en el tejido recogido a lo largo del ciclo menstrual; sin embargo, la expresión del ARNm del receptor EP4 fue significativamente más elevada en la etapa proliferativa final que en el endometrio en la etapa secretora temprana, media y final (Milne y otros (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86. 4453-4459. Ahora los inventores demuestran que los receptores EP2 y EP4 se expresan en exceso en mujeres con menorragia, y que podría ser beneficioso en las mujeres con menorragia el tratamiento con antagonistas del receptor para bloquear la vía de señalización y, en última instancia, transcribir los genes objetivo que pueden mediar la función/disfunción vascular y el sangramiento excesivo.

La WO 01/72302 se refiere a los antagonistas del receptor EP4 y a su uso para el tratamiento del dolor de cabeza.

La WO 01/10426 se refiere a los antagonistas del receptor EP4 y a su uso para el tratamiento del dolor neuropático y del cáncer de colon.

La GB 2 330 307 se refiere a los antagonistas del receptor EP4 y a su uso para el tratamiento de las enfermedades óseas.

La patente US No 6,197,327 B1 se refiere a un dispositivo intravaginal y a un método para el tratamiento de la dismenorrea.

Un primer aspecto de la invención prevé el uso de un antagonista de un receptor EP2 y/o EP4 de la prostaglandina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la menorragia.

Es posible tener a la vez menorragia y dismenorrea y el medicamento se puede utilizar para tratar ambas condiciones en una misma paciente.

La paciente puede ser cualquier paciente que esté padeciendo de menorragia o una paciente que esté en riesgo de padecer esta condición. Cualquier mujer premenopáusica o perimenopáusica está en riesgo de padecer la menorragia; sin embargo, la menorragia es más común al principio y al final de la vida reproductiva de una mujer, por lo que, por lo general, existe un mayor riesgo cuando la mujer tiene su primera menstruación y en mujeres mayores de 40 años de edad. La paciente a tratar puede ser cualquier individuo femenino que pudiera beneficiarse con dicho tratamiento. La paciente a tratar es general y preferentemente una hembra humana. Sin embargo, los métodos de la invención se pueden utilizar para tratar mamíferos femeninos, tales como las hembras de las siguientes especies: vacas, caballos, cerdos, ovejas, gatos y perros. Por tanto, los métodos tienen aplicación tanto en la medicina humana como en la veterinaria.

El antagonista del receptor EP2 de la prostaglandina puede ser cualquier antagonista adecuado del receptor EP2. De igual manera, el antagonista del receptor EP4 de la prostaglandina puede ser cualquier antagonista adecuado del receptor EP4. Con el término “adecuado” queremos decir que el antagonista puede ser administrado a la paciente. Los antagonistas del receptor son moléculas que se enlazan a sus respectivos receptores, compiten con el ligando natural (PGE₂) e inhiben la iniciación de las vías específicas de transducción de la señal mediadas por el receptor. Por lo general, los antagonistas del receptor son selectivos del receptor particular y tienen una afinidad de enlace más elevada con el receptor que con el ligando natural. Aunque se prefieren los antagonistas con una afinidad más elevada con el receptor que con el ligando natural, también se pueden utilizar los antagonistas con una afinidad más baja, pero puede que sea necesario utilizarlos en concentraciones más elevadas. Preferentemente, los antagonistas se enlazan reversiblemente a su receptor cognado. Por lo general, los antagonistas son selectivos para un receptor particular y no afectan al otro receptor; así, por lo general, un antagonista del receptor EP2 se enlaza al receptor EP2 pero no se enlaza substancialmente al receptor EP4, mientras que un antagonista del receptor EP4 se enlaza al receptor EP4 pero no se enlaza substancialmente al receptor EP2. Preferentemente, el antagonista del receptor EP2 ó EP4 es selectivo para el subtipo particular del receptor. Esto significa que el antagonista tiene una afinidad de enlace para el subtipo particular del receptor que es al menos diez veces más elevada que para al menos uno de los otros subtipos del receptor EP. Así, los antagonistas selectivos del receptor EP4 tienen al menos una afinidad diez veces más elevada para el receptor EP4 que cualquiera de los subtipos del receptor EP1, EP2 ó EP3.

Se prefiere particularmente que el antagonista del receptor EP2 ó EP4 sea selectivo para su receptor cognado.

Por lo general, los antagonistas del receptor EP2 ó EP4 se administran en una cantidad eficaz para combatir la menorragia. Por tanto, los medicamentos que contienen el antagonista se pueden utilizar para aliviar síntomas (es decir, se utilizan paliativamente) o se pueden utilizar para tratar la condición. El antagonista se puede administrar profilácticamente (y con el término “tratamiento” incluimos el tratamiento profiláctico). El antagonista se puede administrar por cualquier vía adecuada, y en cualquier forma adecuada. Es conveniente administrar una cantidad de antagonista del receptor EP2 ó EP4 que sea eficaz en la prevención o el alivio o el mejoramiento o la cura de la menorragia.

Los antagonistas del receptor EP2 incluyen AH6809 (Pelletier y otros (2001) Br. J. Pharmacol. 132, 999-1008).

Los antagonistas del receptor EP4 incluyen AH23848B (desarrollado por Glaxo) y AH22921X (Pelletier y otros (2001) Br. J. Pharmacol. 132, 999-1008. El nombre químico del AH23848B es (ácido-[1 α (z),2 β ,5 α]-(+/-)-7-[5-[(1,1'-bifenil)-4-il]metoxi]-2-(4-morfolinil)-3-oxo-ciclopentil]-4-ácido heptenoico) (véase a Hillock y Crankshaw (1999) Eur. J. Pharmacol. 28, 99-108). EP4RA (Li I (2000) Endocrinology 141, 2054-61) es un ligando selectivo de EP(4) (Machwate y otros (2001) Mol. Pharmacol. 60: 36-41). Los derivados omega-substituidos de la prostaglandina E descritos en la WO 00/15608 (EP 1 114 816) (Ono Pharm Co Ltd) se enlazan selectivamente a receptores EP4 y pueden ser antagonistas del receptor EP4.

Los péptidos descritos en la WO 01/42281 (Hospital Sainte-Justine) por ejemplo: IFTSYLECL, IFASYECL, IFTSAECL, IFTSYEAL, ILASYECL, IFTSTDCL, TSYEAL (con 4-bifenilanalina), TSYEAL (con homofenilanalina) también se describen como antagonistas del receptor EP4, al igual que algunos de los compuestos descritos en la WO 00/18744 (Fujisawa Pharm Co Ltd). Los derivados de la 5-tia-prostaglandina E descritos en la WO 00/03980 (EP 1 097 922) (Ono Pharm Co Ltd) pueden ser antagonistas del receptor EP4.

Los antagonistas del receptor EP4 también se describen en la WO 01/10426 (Glaxo), WO 00/21532 (Merck) y GB 2 330 307 (Glaxo).

La WO 00/21532 describe los siguientes compuestos como antagonistas del receptor EP4:

sal potásica de 5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-(3-cloro-2-tiofenocarbonil)sulfamoíl]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-(2-metil-3-furoíl)sulfamoíl]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-(3-metil-2-tiofenocarbonil)sulfamoíl]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-(2-tiofenocarbonil)sulfamoíl]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-[2-(metipirrol)carbonil)sulfamoíl]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona.

La GB 2 330 307 describe el ácido [1 α (Z),2 β ,5 α]-($\pm$)-7-[5-[(1,1'-bifenil)-4-il]metoxi]-2-(4-morfolinil)-3-oxociclopentil]-4-heptenoico y el ácido [1R [1 α (Z),2 β ,5 α]](-)-7-[5-[(1,1'-bifenil)-4-il]metoxi]-2-(4-morfolinil)-3-oxociclopentil]-4-heptenoico.

ES 2 292 814 T3

La WO 00/18405 (Pharmagene) describe los antagonistas del receptor EP4 AH22921 y AH23848 (que también se describen en la GB 2 028 805 y la US 4,342,756). La WO 01/72302 (Pharmagene) describe otros antagonistas del receptor EP4, particularmente los de la fórmula general (I) mostrada en la página 8 y siguiente.

5 Se apreciará que se pueden administrar a la paciente uno o más antagonistas del receptor EP2, o uno o más antagonistas del receptor EP4. También se apreciará que se puede administrar a la paciente una combinación de uno o más antagonistas del receptor EP2 ó EP4. Preferentemente, se administra a la paciente un antagonista del receptor EP4.

10 Los antagonistas del receptor EP2 ó EP4 ya mencionados, o una formulación de los mismos, pueden ser administrados por cualquier método convencional incluyendo por vía oral o por inyección parenteral (por ejemplo, subcutánea o intramuscular). El tratamiento puede consistir en una sola dosis o en una pluralidad de dosis durante un tiempo.

15 Aunque es posible que un compuesto de la invención sea administrado solo, se prefiere presentarlo como formulación farmacéutica, junto con uno o más portadores aceptables. El (los) portador(es) debe(n) ser “aceptable(s)” en el sentido de ser compatibles con el compuesto de la invención y no deletéreo para los recipientes del mismo. Por lo general, los portadores serán agua o solución salina que será estéril y libre de pirógenos.

20 Las formulaciones se pueden presentar adecuadamente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar utilizando cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte farmacéutico. Tales métodos incluyen el paso de asociar el antagonista con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con los portadores líquidos o los portadores sólidos divididos finamente o ambos y luego, si fuera necesario, moldeando el producto.

25 Las formulaciones de acuerdo con la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de un polvo o gránulos; de una solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o de una emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar en forma de bolo, remedio o pasta.

30 Una tableta se puede hacer mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un aglutinante (por ejemplo, povidona, gelatina, celulosa de hidroxipropilmetilo), lubricante, diluyente inerte, preservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio, povidona cruzada, celulosa cruzada de carboximetilo de sodio), agentes tensoactivos o de dispersión. Las tabletas moldeadas pueden ser hechas moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, las tabletas pueden ser revestidas o marcadas y se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo utilizando, por ejemplo, de hidroxipropil-metil-celulosa en proporciones que varían para proporcionar el perfil deseado de liberación.

40 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas que contienen el ingrediente activo en una base saboreada, generalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que contienen el ingrediente activo en un portador líquido adecuado. También se prefiere la administración bucal.

50 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes de espesamiento. Las formulaciones se pueden presentar en dosis unitaria o envases multidosis, por ejemplo, ampollas y frascos sellados, y se pueden almacenar en una condición liofilizada que solo requiere la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de usarlas. Se pueden preparar soluciones inyectables y suspensiones improvisadas a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito anteriormente.

55 Las formulaciones preferidas de dosis unitaria son aquellas que contienen una dosis o unidad diaria, una subdosis diaria o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo.

60 Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados particularmente con anterioridad, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en el arte teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para la administración oral pueden incluir sustancias saborizantes y aromáticas.

65 Ciertos antagonistas del receptor EP2 y EP4 son proteínas o péptidos. Las proteínas y los péptidos se pueden suministrar usando un sistema de entrega de un medicamento inyectable de liberación sostenida. Éstos se diseñan específicamente para reducir la frecuencia de inyecciones. Un ejemplo de dicho sistema es el Nutropin Depot que encapsula la hormona recombinante de crecimiento humano (rhGH) en microesferas biodegradables que, una vez inyectadas, liberan la rhGH lentamente durante un período sostenido.

La proteína y el péptido se pueden administrar a través de un dispositivo quirúrgico implantado que libere el medicamento directamente en el sitio requerido. Por ejemplo, Vitrasert libera ganciclovir directamente en el ojo para tratar la retinitis CMV. El uso de este agente tóxico directamente en el lugar de la enfermedad logra una terapia eficaz sin los efectos secundarios sistémicos significativos del medicamento.

Los sistemas de la terapia de electroporación (EPT) también se pueden emplear para la administración de proteínas y de péptidos. Un dispositivo que produce un campo eléctrico pulsado a las células aumenta la permeabilidad de las membranas celulares al medicamento, dando como resultado un significativo aumento de la entrega intracelular del medicamento.

Las proteínas y los péptidos se pueden suministrar por electroincorporación (EI). La EI ocurre cuando las partículas pequeñas de hasta 30 micrones de diámetro en la superficie de la piel experimentan pulsos eléctricos idénticos o similares a los usados en la electroporación. En la EI, estas partículas se conducen a través del estrato córneo y hacia capas más profundas de la piel. Las partículas se pueden cargar o cubrir con medicamentos o genes o pueden actuar simplemente como “balas” que generen poros en la piel a través de los cuales pueden entrar los medicamentos.

Un método alternativo de entrega de la proteína y del péptido es el sistema inyectable ReGel que es termo-sensible. Por debajo de la temperatura corporal, ReGel es un líquido inyectable, mientras que a la temperatura corporal forma inmediatamente un depósito de gel que se erosiona y disuelve lentamente en polímeros conocidos, seguros y biodegradables. El antagonista del receptor EP2 ó EP4 se libera en cierto plazo a medida que se disuelven los biopolímeros.

Los productos farmacéuticos de proteína y péptido también se pueden suministrar por vía oral. El proceso emplea un proceso natural para el consumo oral de la vitamina B₁₂ en el cuerpo para suministrar a la vez proteínas y péptidos. Montados en el sistema de consumo de la vitamina B₁₂, la proteína o el péptido pueden moverse a través de la pared intestinal. Los complejos se sintetizan entre los análogos de la vitamina B₁₂ y el medicamento que conservan significativa afinidad al factor intrínseco (IF) en la porción de la vitamina B₁₂ en el complejo y significativa bioactividad de la porción del medicamento en el complejo.

Las proteínas y los polipéptidos se pueden introducir a las células a través de “péptidos Troyanos”. Éstos son una clase de polipéptidos llamados penetratinas que tienen propiedades de desplazamiento y son capaces de transportar compuestos hidrofílicos a través de la membrana plasmática. Este sistema permite dirigir los oligopéptidos directamente al citoplasma y al núcleo, y pueden ser no específicos del tipo de células y muy eficientes. Véase Derossi *et al* (1998), Trends Cell Biol 8, 84-87.

El antagonista se administra en una dosis (o en dosis múltiples) lo que produce un efecto terapéutico beneficioso en la paciente. El médico puede determinar las dosis adecuadas. La dosis a administrar se determina según la edad, el peso corporal, el modo de administración, la duración del tratamiento, y las propiedades farmacocinéticas y toxicológicas del antagonista.

Se prefiere que el antagonista se administre por vía oral. Se prefiere además que el antagonista se administre al sistema reproductivo femenino. Por ejemplo, el antagonista puede ser administrado adecuadamente para uso intravaginal, por ejemplo, un gel o una crema o un anillo o tampón vaginal. Ventajosamente, el antagonista también puede administrarse usando un dispositivo intrauterino.

Por lo general, el gel o la crema es una formula para ser administrada a la vagina. Puede ser a base de aceite o de agua. Por lo general, el antagonista está presente en la crema o el gel en una concentración suficiente de modo que una cantidad eficaz se administre en una sola aplicación (o en una aplicación repetida).

Por lo general, el anillo vaginal comprende un polímero en forma de “rosquilla” que cabe dentro de la vagina. El antagonista está presente dentro del polímero, generalmente como base, que puede disiparse a través del polímero y en la vagina y/o la cerviz de manera controlada. Los anillos vaginales son conocidos en el arte. El anillo vaginal puede ser colocado y retenido intravaginalmente durante la menstruación de la mujer y, por tanto, contiene suficiente antagonista como para ser liberado y efectivo durante la menstruación de la mujer. Alternativamente, el anillo vaginal se puede utilizar durante un intervalo de tiempo de alrededor de tres meses a un año, durante el cual libera suficiente antagonista para tener un efecto beneficioso durante ese período. Se apreciará que el polímero del cual se hace el anillo, el tamaño y la forma del anillo y el contenido del antagonista, así como otros parámetros, se pueden seleccionar teniendo como referencia si el anillo va a ser usado en un ciclo o para períodos más largos.

Por lo general, el tampón se impregna con el antagonista, hasta que el tampón contenga una cantidad suficiente de antagonista, teniendo en cuenta que usualmente en un día se utiliza más de un tampón, por ejemplo hasta 10 a 15 tapones en un solo día.

Por lo general, el dispositivo intrauterino se coloca por largos períodos de tiempo, por ejemplo entre uno y cinco años. Por lo general, el dispositivo intrauterino está compuesto por una estructura plástica, en forma de “T” y contiene suficiente antagonista que se liberará durante el tiempo de uso. Casi siempre el antagonista está presente dentro o integrado por un polímero de liberación lenta que forma parte del dispositivo, como por ejemplo en forma de una

“salchicha” del antagonista que se enrolla alrededor del brazo largo de la “T”, la cual se cubre por lo general con una membrana de liberación sostenida. Los dispositivos intrauterinos son conocidos en el arte.

La invención también proporciona combinaciones (tales como en una formulación farmacéutica) de uno o más antagonistas del receptor EP2 y/o EP4 y de uno o más agentes empleados actualmente para tratar la menorragia, tal como ácido tranexámico o ácido mefenámico.

A continuación se describe la invención más detalladamente tomando como referencia los siguientes Ejemplos no limitativos y la Figura.

La Figura 1 muestra secciones endometriales de mujeres menorrágicas y mujeres de control marcadas con anticuerpos para el receptor EP2 y el receptor EP4 como se describe en el Ejemplo 2.

Ejemplo 1

Expresión de los receptores EP2 y EP4 en el tejido uterino de mujeres con menorragia e comparación con mujeres sin menorragia

Por medio de una biopsia se recoge tejido uterino de mujeres con síntomas conocidos de menorragia y/o dismenorrea y mujeres con función uterina normal. Se evalúa la expresión de los receptores del EP incluyendo EP2 y EP4 en los tejidos. La evaluación se realiza empleando varias técnicas moleculares. Se evalúan las señales de estos receptores en respuesta al PGE₂. El tejido se cultiva durante varias horas en presencia o ausencia de PGE₂ y se mide el segundo AMPc mensajero en respuesta a estos tratamientos.

La expresión de los receptores de EP2 y/o EP4 se eleva en el tejido uterino de mujeres con una historia conocida de menorragia y/o dismenorrea. Por otra parte, los eventos de señalización en respuesta a PGE₂ aumentan en estas pacientes.

Por lo tanto en mujeres con estas condiciones, pudiera ser beneficioso tratarlas con los antagonistas del receptor para bloquear vía de señalización y en última instancia la transcripción de los genes objetivo que pueden mediar la función/disfunción vascular y el sangramiento excesivo.

Ejemplo 2

Expresión elevada de los receptores EP2 y EP4 en el endometrio de mujeres menorrágicas en comparación con las mujeres de control

Métodos

Las secciones del endometrio (5 µm) recogidas en dos mujeres clasificadas como control (con < 80 ml de pérdida de sangre por ciclo) o menorrágicas (con > 80 ml de pérdida de sangre por ciclo) fueron desparafinadas en xileno y rehidratadas empleando grados decrecientes de etanol. Después de enjuagar en PBS, se sofocó la actividad endógena de la peroxidasa con 3% de H₂O₂ en metanol. Se aplicó suero de cerdo no inmune (10% de suero en PBS) durante 20 minutos antes de someterlo a incubación durante la noche a 4°C con anticuerpo primario. Luego se aplicó un sistema de detección de la peroxidasa avidin-biotin (DAKO Ltd, UK) con 3,3'-diaminobenzidina (DAB) como cromógeno. Las secciones fueron coloreadas por contraste con hematoxilina de Harris antes de montarlas. Los anticuerpos primarios empleados en este estudio se elevaron en los conejos en comparación con las secuencias del péptido del receptor humano EP2 ó EP4 (Cayman Chemicals, USA). El anticuerpo se utilizó en una dilución de 1:250. Todos los tratamientos se realizaron a temperatura ambiente a menos que se haya especificado lo contrario.

Resultados

La coloración para los receptores EP2 y EP4 se localizó en las células epiteliales glandulares y las células endoteliales. Se observó una intensidad menor de coloración en las muestras endometriales recogidas de la mujer con el patrón normal de sangramiento con respecto al endometrio recogido de mujeres que sufren de menorragia. Esto indica un patrón más elevado de la expresión de los dos receptores en el último grupo de mujeres.

Los resultados se muestran en la Figura 1.

Ejemplo 3

Tratamiento de la menorragia con un antagonista del receptor EP2

Una mujer se presenta a su médico con síntomas de menorragia. El médico diagnostica menorragia. Le administran a la mujer una dosis efectiva de AH6809.

ES 2 292 814 T3

Ejemplo 5

Supositorio

5		<u>mg/supositorio</u>
	AH22921 (63 μm)*	250
	Grasa dura, BP (Witepsol H15-Dynamit Nobel)	1770
10		2020

* El antagonista AH22921 se emplea como polvo en el que al menos el 90% de las partículas tienen 63 μm de diámetro o menos

Un quinto del Witepsol H15 se derrite en una cacerola cubierta al vapor a 45°C de temperatura máxima. El ingrediente activo se tamiza a través de un tamiz de 200 μm y se agrega a la base derretida mezclándolos, empleando un silverson provisto de un cabezal cortante, hasta lograr una dispersión uniforme. Manteniendo la mezcla a 45°C, el Witepsol H15 restante se agrega a la suspensión y se revuelve para asegurar una mezcla homogénea. Toda la suspensión se pasa a través de un filtro de acero inoxidable de 250 μm y, revolviendo continuamente, se deja refrescar hasta 40°C. A una temperatura de 38°C a 40°C se rellenan 2,02 g de la mezcla en moldes plásticos adecuados. Los supositorios se dejan refrescar a temperatura ambiente.

Ejemplo 6

Pesarios

		mg/pesario
30	AH23848B	250
	Dextrosa de anhidrato	380
35	Almidón de papa	363
	Estearato de magnesio	7
		1000

Los ingredientes antes mencionados se mezclan directamente y se preparan los pesarios mediante compresión directa de la mezcla resultante.

Ejemplo 7

Anillo vaginal

Un anillo vaginal que contiene sal potásica de 5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-(3-cloro-2-tiofenocarbonil)sulfamoíl]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona; se produce mediante el empleo de la tecnología de coextrusión del núcleo.

Ejemplo 8

Dispositivo intrauterino

Un dispositivo intrauterino que contiene AH6809 se produce mediante el empleo de la tecnología estándar.

Ejemplo 9

Tampón

Un tampón para el tratamiento de la menorragia y/o la dismenorrea se produce impregnando un tampón estándar con una dosis efectiva de 5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-[2-(metipirrol)carbonil]sulfamoíl]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante ha sido confeccionada exclusivamente para conveniencia del lector y no forma parte integral del documento de patente europea. A pesar de que se puso sumo cuidado en la compilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO no asume ninguna responsabilidad en ese sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

WO 0172302 A [0008] [0024]

WO 0110426 A [0009] [0021]

GB 2330307 A [0010] [0021] [0023]

US 6197327 B1 [0011]

WO 0015608 A [0019]

EP 1114816 A [0019]

WO 0142281 A [0020]

WO 0018744 A [0020]

WO 0003980 A [0020]

EP 1097922 A [0020]

WO 0021532 A [0021] [0022]

WO 0018405 A [0024]

GB 2028805 A [0024]

US 4342756 A [0024].

Literatura no perteneciente a patentes citada en la descripción

STIRRAT. *The Lancet*, 1999, vol. 353, 2175-2176 [0004]

MILNE y otros. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, vol. 86, 4453-4459 [0007]

PELLETIER y otros. *Br. J. Pharmacol.*, 2001, vol. 132, 999-1008 [0018] [0019]

HILLOCK; CRANKSHAW. *Eur. J. Pharmacol.*, 1999, vol. 28, 99-108 [0019]

LI I. *Endocrinology*, 2000, vol. 141, 2054-61 [0019]

MACHWATO y otros. *Mol. Pharmacol.*, 2001, vol. 60, 36-41 [0019]

DEROSSI y otros. *Trends Cell Biol.*, 1998, vol. 8, 84-87 [0041].

REIVINDICACIONES

1. Uso de un antagonista de un receptor EP2 y/o EP4 de la prostaglandina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la menorragia en una paciente.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antagonista es un antagonista de un receptor EP2 de la prostaglandina.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antagonista es un antagonista de un receptor EP4 de la prostaglandina.

4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 3, donde la paciente es premenopáusica o perimenopáusica.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el medicamento contiene uno cualquiera, o más, entre AH6809, AH23848B, AH22921X, IFTSYLECL, IFASYECL, IFTSAECL, IFTSYEAL, ILASYECL, TFTSTDCL, TSYEAL (con 4-bifenilalanina), TSYEAL (con homofenilalanina), sal potásica de 5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-(3-cloro-2-tiofenocarbonil)sulfamoil]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona, 5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-(2-metil-3-furoil)sulfamoil]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona, 5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-(3-metil-2-tiofenocarbonil)sulfamoil]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona, 5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-(2-tiofenocarbonil)sulfamoil]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona, y 5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-[2-(metipirrol)carbonil]sulfamoil]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el antagonista del receptor EP2 es uno cualquiera, o más, de AH6809.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el antagonista del receptor EP4 es uno cualquiera, o más, entre AH23848B, AH22921X, IFTSYLECL, IFASYECL, IFTSAECL, IFTSYEAL, ILASYECL, IFTSTDCL, TSYEAL (con 4-bifenilalanina), TSYEAL (con homofenilalanina), sal potásica de 5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-(3-cloro-2-tiofenocarbonil)sulfamoil]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona, 5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-(2-metil-3-furoil)sulfamoil]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona, 5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-(3-metil-2-tiofenocarbonil)sulfamoil]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona, 5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-(2-tiofenocarbonil)sulfamoil]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona, y 5-butil-2,4-dihidro-4-[[2'-[N-[2-(metipirrol)carbonil]sulfamoil]bifenil-4-il]metil]-2-{2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-triazol-3-ona.

8. Un anillo vaginal o un tampón o un dispositivo intrauterino, que comprende un antagonista del receptor EP2 y/o IEP4.

9. Una combinación de uno cualquiera, o más, antagonistas del receptor de EP2 y/o EP4 y ácido tranexámico o ácido mefenámico.

10. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con la reivindicación 9 y un portador farmacéutico aceptable.

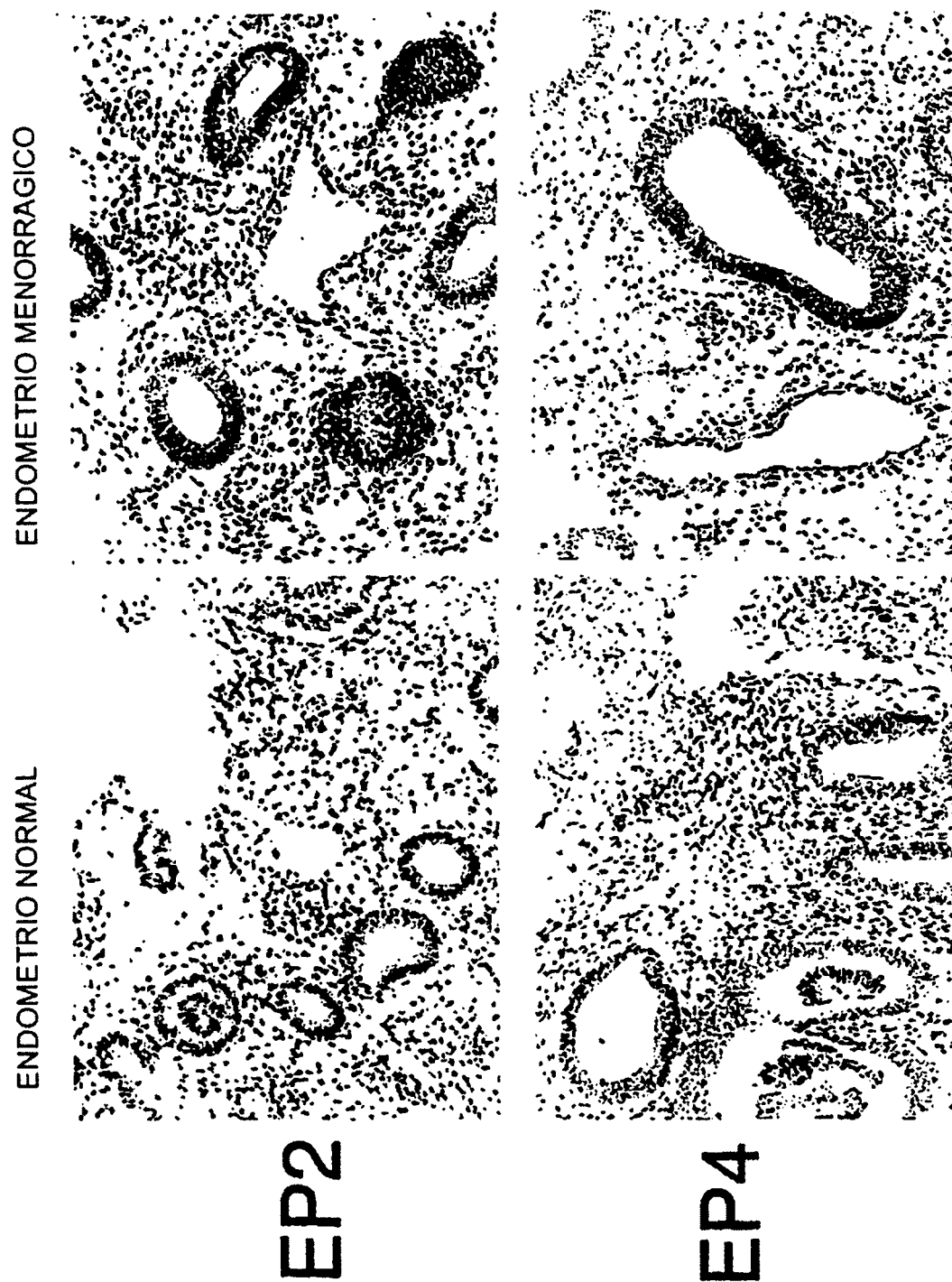


FIGURA 1