

(11) Número de Publicação: **PT 2252301 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/57** (2013.01) **A61P 5/36** (2013.01)  
**A61P 15/00** (2013.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2009.01.28**

(30) Prioridade(s): **2008.01.29 US 21610**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.11.24**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.12.11**  
**038/2014**

(73) Titular(es):

**LABORATOIRE HRA PHARMA**  
**15 RUE BERANGER 75003 PARIS** **FR**  
**THE U.S.A. AS REPRESENTED BY THE**  
**SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND**  
**HUMAN SERVICES** **US**

(72) Inventor(es):

**ANDRÉ ULMANN** **FR**  
**ERIN GAINER** **FR**  
**LYNNETTE NIEMAN** **US**  
**DIANA BLITHE** **US**

(74) Mandatário:

**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS**  
**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA** **PT**

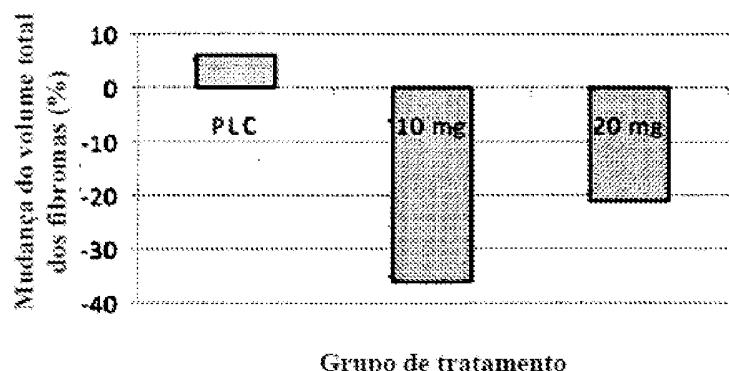
(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE ULIPRISTAL PARA TRATAR FIBROMAS UTERINOS**

(57) Resumo:

ESTE INVENTO REFERE-SE A UM MÉTODO PARA TRATAR FIBROMAS UTERINOS, MÉTODO ESSE QUE COMPREENDE A ADMINISTRAÇÃO A UM DOENTE QUE DISSO NECESSITE DE UMA QUANTIDADE EFICAZ DE 17-&#61537;-ACETOXI-11-&#914;-[4-N,N-DIMETILAMINO-FENIL]-19-NORPREGNA-4,9-DIENO-3,20-DIONA (ULIPRISTAL) E QUALQUER METABOLITO DESTA. MAIS PARTICULARMENTE, O MÉTODO É ÚTIL PARA REDUZIR OU PARAR A HEMORRAGIA NUM DOENTE SOFRENDO DE FIBROMAS UTERINOS E/OU PARA REDUZIR A DIMENSÃO DOS FIBROMAS UTERINOS.

**RESUMO****"UTILIZAÇÃO DE ULIPRISTAL PARA TRATAR FIBROMAS UTERINOS"**

Este invento refere-se a um método para tratar fibromas uterinos, método esse que compreende a administração a um doente que disso necessite de uma quantidade eficaz de  $17\alpha$ -acetoxi- $11\beta$ -[4-N,N-dimetilamino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (ulipristal) e qualquer metabolito desta. Mais particularmente, o método é útil para reduzir ou parar a hemorragia num doente sofrendo de fibromas uterinos e/ou para reduzir a dimensão dos fibromas uterinos.



**DESCRIÇÃO****"UTILIZAÇÃO DE ULIPIRISTAL PARA TRATAR FIBROMAS UTERINOS"**

É descrito um método para tratar fibromas uterinos, também designados por leiomiomata, ou tumores derivados destes.

Os leiomiomata são tumores fibróides pélvicos comuns que ocorrem em até 20% das mulheres com mais de 30 anos de idade. Os leiomiomata representam uma das indicações mais frequentes de procedimento cirúrgico em mulheres em idade reprodutiva. Estudos mostram que até 77% das mulheres possuem fibromas uterinos microscópicos ou macroscópicos na altura da menopausa (Cramer et al, 1990). Os leiomiomata podem ter de 1 mm a 20 cm de diâmetro.

Os leiomiomata são tumores de resposta à hormona sexual, monoclonais, de células miometriais, com matriz de colagénio extracelular abundante. A aparência histológica é semelhante à do miométrio normal envolvido por uma pseudocápsula de miométrio comprimido, embora áreas de fibrose e de calcificação (que se pensa representa degeneração) possam estar presentes. Os leiomiomata são quase sempre benignos em mulheres pré-menopáusicas mas podem não ser distinguíveis dos meiomiosarcomas, um tumor muito comum em mulheres pós-menopáusicas.

Embora estes tumores possam ser assintomáticos, estes têm frequentemente manifestações clínicas, tais como hemorragia uterina excessiva, dor ou pressão pélvica crónica ou dismenorreia, especialmente quando grande. O aborto e a infertilidade estão associados também aos fibromas (Somigliana et al, 2007). Contudo, é a localização, em vez da dimensão do fibroma, que parece relacionada com estes dois problemas clínicos. O tratamento dos leiomiomata depende dos sintomas, localização e dimensão do tumor e da idade da mulher. O tratamento vigilante é recomendado para mulheres assintomáticas e o tratamento médico de menorragia para aquelas com hemorragia excessiva. Dado que os elevados níveis de estradiol provocam o crescimento do tumor, outras aproximações incluem a temporização até à menopausa, quando os níveis esteróideos gonodais caiem. Noutros estudos, a indução de uma "menopausa médica" com baixos níveis de estradiol e progesterona através de agonistas de GnRH conduz a uma rápida retração dos tumores. Contudo, a terapia com medicamentos com agonistas de GnRH provocam rubores quentes e osteoporose (esta última quando administrados por mais de seis meses), pelo que estes são recomendados apenas para uso até seis meses. A mifepristona moduladora do receptor seletivo de progesterona também reduziu a dimensão do fibroma de modo dependente da dose (Murphy 1995, Zeng 1998).

Dado que não há terapias médicas de longo prazo

seguras e eficazes para os leiomiomata, a extirpação cirúrgica por histerectomia ou miomectomia permanece a maior opção terapêutica para a mulher assintomática e foram contabilizadas 300 000 histerectomias e 20 000 miomectomias em 1997 nos Estados Unidos (Farquhar 2002). Nos Estados Unidos, o custo anual destes procedimentos foi de mais de dois milhares de milhões de dólares em 1997 (relatório AHRQ 2001). Deste modo, o impacto desta condição na saúde pública e nos custos dos cuidados de saúde é significativo.

O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) definiu condições sob as quais a histerectomia é uma terapia adequada do leiomioma para mulheres que não querem manter a fertilidade (ACOG Practice Bulletin 1994). Estas incluem hemorragia excessiva, desconforto pélvico ou aumento da frequência urinária ou alargamento uterino superior à dimensão da gestação de 12 semanas o que é um problema para o doente. As miomectomias laparoscópicas ou histeroscópicas podem ser uma alternativa à laparotomia ou histerectomia dependendo da perícia do laproscopista e do facto de os fibromas serem submucosais e poderem ser acedidos através do histeroscópio (ACOG Practice Bulletein 2000). A ablação endometrial para destruir o endométrio tem como alvo a fonte da hemorragia endometrial e pode ser eficaz quando este é o sintoma principal. Um certo número de pequenos estudos com um seguimento limitado sugere que a embolização da artéria uterina pode diminuir o fluxo sanguíneo para o útero e reduzir a dimensão do leiomioma e do útero. Contudo, o

procedimento pode ser doloroso e pode provocar infecção e hemorragia o que conduz a cirurgia. Por causa dos danos no fornecimento de sangue ao útero e aos ovários, não é recomendado para mulheres pré-menopáusicas interessadas em preservar a fertilidade. A gravidez a seguir a este procedimento não está bem estudada.

O pedido de patente internacional WO 2007/038796 refere-se a composições farmacêuticas compreendendo um glicérido poliglicosilado tal como gelucire® e um esteróide, em particular o derivado da 19-norprogesterona I, que pode ser utilizado no tratamento de várias doenças endocrinológicas ou outras condições em tecidos sensíveis aos esteróides.

O pedido de patente EP 1 602 662 refere-se a um método para preparar acetato de ulipristal. Este documento refere que o acetato de ulipristal é útil em indicações terapêuticas e contraceptivas ginecológicas e para o tratamento do síndrome de Cushing e do glaucoma.

Attardi et al. (Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2004, 88, 277-288 descreve as actividades farmacológicas *in vitro* de antiprogestinas e seus metabolitos em relação à atividade antiprogestacional/antiglucocorticóide e à afinidade de ligação ao recetor da progestina e do recetor do glucocorticóide.

drugs, 2007, 859-866) refere-se à avaliação do fármaco de acetato de ulipristal. Em relação a isto, Orihuela refere que uma experiência apoiada pela NIHCD é a de recrutar doentes para uma experiência de fase II de modo a avaliar a eficácia do acetato de ulipristal na redução da dimensão de fibromas uterinos.

Os pedidos de patente internacional WO 2008/129396 e WO 2008/083192 compreendem o estado da técnica do pedido de patente relacionado com o artigo 54(3) EPC. O documento WO 2008/129396 refere-se ao uso de antagonistas de progesterona e moduladores do recetor de progesterona selectivos para controlar as hemorragias uterinas anormais devido a doenças de coagulação graves. O documento WO 2008/083192 refere-se a composições farmacêuticas para melhorar a biodisponibilidade de antiprogestinas. Estas composições são descritas como sendo potencialmente úteis no tratamento de várias doenças incluindo fibromas uterinos.

#### **SUMÁRIO DO INVENTO**

É descrito um método para tratar os fibromas uterinos ou tumores que derivem destes, método esse que compreende a administração a um doente que disso necessite de uma quantidade eficaz de ulipristal ou de um seu metabolito.

Num primeiro aspetto, o doente é administrado com

um comprimido compreendendo ulipristal ou um seu metabolito.

Surpreendentemente, os inventores mostraram que uma baixa dosagem, por exemplo, uma dosagem diária de 5 a 15 mg, preferencialmente 10 mg, de ulipristal era a mais eficaz.

É assim, deste modo, proposto administrar ulipristal ou um seu metabolito com uma dosagem diária de 5 a 15 mg, preferencialmente 10 mg.

O doente pode ser administrado com uma dose oral de ulipristal ou de um seu metabolito durante um período de cerca de 2 até cerca de 4 meses, período esse que pode ser repetido uma vez por ano.

O ulipristal ou um seu metabolito é particularmente eficiente para reduzir ou parar a hemorragia num doente que sofra de fibroma uterino ou para reduzir a dimensão dos fibromas uterinos.

O ulipristal ou um seu metabolito pode ser útil como contraceptivo ao mesmo tempo que trata os fibromas uterinos ou tumores derivados deste.

Num aspeto particular o doente sofre de leiomioma metastático, também designado por leiomiomatose metastática ou metastatizante.

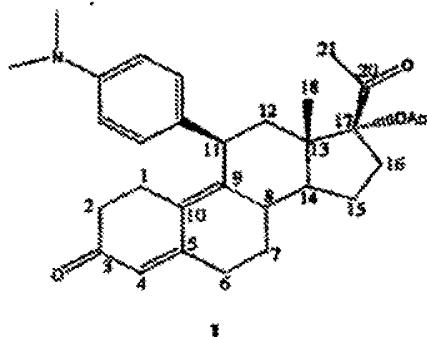
É também descrito um método para tratar a leiomiomatose metastatizante, método esse que compreende a administração a um doente que disso necessite de uma quantidade eficaz de  $17\alpha$ -acetoxi- $11\beta$ -[4-N,N-dimetilamino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (ulipristal) ou um seu metabolito.

#### BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 é um gráfico que mostra a alteração relacionada com o tratamento no volume do fibroma após 3 meses de administração de ulipristal (CDB-2914). PLC = placebo; T1 = 10 mg CDB-2914; T2 = 20 mg CDB-2914;  $p = 0,01$  para T1 ou T2 vs. PLC.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

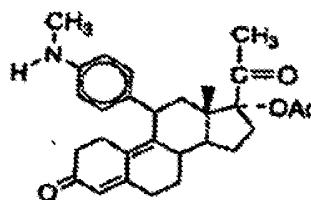
Acetato de ulipristal, geralmente conhecido por CBD-2914, é a  $17\alpha$ -acetoxi- $11\beta$ -[4-N,N-dimetilamino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, representada pela fórmula I:



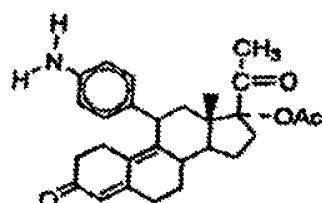
É um esteroide bem conhecido, mais especificamente uma 19-norprogesterona, que possui atividade

antiprogestacional e antiglucocorticoidal. Este composto e métodos para a sua preparação, são descritos nas patentes U.S. Nos. 4.954.490, 5.073.548 e 5.929.262 e os pedidos de patente internacional WO 2004/065405 e WO 2004/078709. As propriedades deste composto são ainda mais descritas em Blithe et al, 2003.

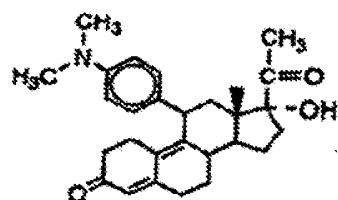
Os metabolitos do CDB-2914, incluem aqueles descritos em Attardi et al, 2004, por exemplo, CDB-2914 monodesmetilado (CDB-3877); CDB-2914 didesmetilado (CDB-3963); 17-alfa-hidroxi CDB-2914 (CDB-3236); derivado com anel A aromático do CDB-2914 (CDB-4183).



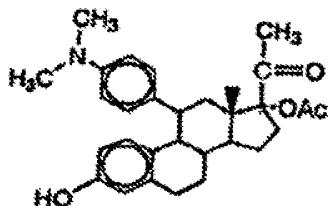
**CDB-2914 monodesmetilado**



**CDB-2915 didesmetilado**



**17α-hidroxi CDB-2914**



**derivado com anel A aromático do CDB-2914**

É agora proposta a utilização do acetato de ulipristal ou de um seu metabolito para tratar fibromas uterinos, mais particularmente para reduzir ou parar a hemorragia num doente que sofra de fibroma uterino, reduzindo a dimensão dos fibromas uterinos e/ou reduzindo o volume uterino.

Mais particularmente, os inventores mostraram numa experiência aleatória, controlada com placebo, duplamente cega, paralela, que o ulipristal reduzia significativamente o volume após 3 meses, e parava a hemorragia.

O ulipristal ou um seu metabolito alivia os sintomas dos fibromas uterinos, incluindo hemorragia, dor pélvica, pressão.

O ulipristal ou um seu metabolito é útil para evitar ou tratar a anemia em doentes que sofram de fibromas uterinos.

É também útil para evitar ou tratar leiomiosarcomas e para evitar a disseminação de fibromas uterinos a outros órgãos.

Os inventores mostraram ainda que o ulipristal ou um seu metabolito é eficiente contra as lesões pélvicas e do pulmão na leiomiomatose metastizante após três meses.

Mais geralmente, é descrito um método para tratar tumores que derivam dos leiomiomata, incluindo tumores benignos ou malignos, por exemplo, leiomiosarcomas, leiomiomatose ou leiomiomatose metastizante. A leilmiomatose metastizante é originada por um leiomioma antecedente do útero em virtualmente todos os casos. Parece que o tumor se metastiza para os pulmões ou outros tecidos extrauterinos através de via hematogenosa. Contudo, a origem do tumor permanece controversa.

Administração do fármaco:

O ulipristal ou um seu metabolito pode ser administrado através de qualquer via adequada, incluindo oral, bucal, parentérica, transdérmica, vaginal, uterina, retal, etc.

Para uma breve revisão dos métodos presentes para administração do fármaco, ver, Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990), que é aqui incorporado como referência. Os métodos para preparar compostos administráveis são conhecidos ou são evidentes para os especialistas na matéria e são descritos com mais detalhe em, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Science*, 17<sup>a</sup> ed., Mack

Publishing Company, Easton, Pa. (1985), que é aqui a seguir referido como "Remington".

Para composições sólidas, podem ser utilizados portadores sólidos não tóxicos convencionais que incluem, por exemplo, graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, talco, celulose, glicose, sacarose, carbonato de magnésio e semelhantes. Para administração oral, uma composição não tóxica farmaceuticamente aceitável é formada incorporando qualquer um dos excipientes normalmente empregues, tais como os portadores previamente listados.

Formas de dosagem sólidas orais são, preferencialmente, comprimidos ou cápsulas. Os comprimidos podem conter qualquer um dos excipientes descritos atrás que são diluentes para aumentar o volume do acetato de ulipristal de forma a que a produção de um comprimido de dimensão prática seja possível. Ligantes, que são agentes que conferem qualidades de coesão a materiais em pó são também necessários. Amido, gelatina, açúcares tais como lactose ou dextrose, e gomas naturais e sintéticas são usados. Os desintegrantes são necessários nos comprimidos para facilitar a rotura do comprimido. Os desintegrantes incluem amidos, argilas, celuloses, alginas, gomas e polímeros reticulados. Por fim, pequenas quantidades de materiais conhecidos como lubrificantes e agentes de deslizamento são incluídas nos comprimidos para evitar a adesão do material do comprimido às superfícies no processo de fabrico e para

melhorar as características do material em pó durante o fabrico. O dióxido de silício coloidal é correntemente utilizado como agente de deslizamento e compostos tais como o talco ou ácidos esteáricos são muito correntemente empregues como lubrificantes. Os procedimentos para a produção e o fabrico de comprimidos são bem conhecidos pelos especialistas na matéria (ver Remington).

As cápsulas são formas de dosagem sólidas que utilizam preferencialmente um invólucro de gelatina dura ou mole como recipiente da mistura de acetato de ulipristal ou um seu metabolito e ingredientes inertes. Os procedimentos para a produção e o fabrico de cápsulas de gelatina dura e mole elástica são bem conhecidos na técnica (ver Remington).

Formas ou dispositivos bucais são também úteis, tais como as descritas no pedido de patente U.S. 20050208129, aqui incorporado como referência. O pedido de patente U.S. 20050208129 descreve um sistema terapêutico mucosal bioadesivo de liberação prolongada contendo, pelo menos, um princípio ativo, com um teste de dissolução do princípio ativo de mais de 70% ao longo de 8 horas e a um método para a sua preparação. O referido sistema terapêutico bioadesivo comprehende quantidades de proteínas naturais representando, pelo menos, 50% em peso de princípio ativo e, pelo menos, 20% em peso do referido comprimido, entre 10% e 20% de polímero hidrofílico e excipientes de compressão, e compreendendo entre 4% e 10%

de um alquilsulfato de metal alcalino para reforçar a biodisponibilidade local do princípio ativo e entre 0,1% e 1% de açúcar mono-hidratado.

Para administração parentérica, formas de dosagem unitárias fluidas são preparadas utilizando os compostos e um veículo estéril, sendo água preferido. O acetato de ulipristal ou um seu metabolito, dependendo do veículo e da concentração usada, pode ser quer suspenso quer dissolvido no veículo. Ao preparar as soluções o composto pode ser dissolvido em água para injeção e filtrado esterilmente antes de encher um frasco ou ampola adequados e ser fechado. Com vantagem, auxiliares tais como anestésico local, conservante e agentes de tamponamento podem ser dissolvidos no veículo. Para aumentar a estabilidade, a composição pode ser congelada após enchimento do frasco e a água removida sob vácuo. O pó liofilizado seco é então fechado no frasco e um outro frasco com água para injeção é fornecido para reconstituir o líquido antes de uso. Suspensões parentéricas podem ser preparadas substancialmente da mesma maneira exceto que os compostos são suspensos no veículo em vez de serem dissolvidos e a esterilização não pode ser conseguida por filtração. O composto pode ser esterilizado por exposição a óxido de etileno antes de suspender no veículo estéril. Com vantagem, um tensioativo ou agente de molhabilidade é incluído na composição para facilitar a distribuição uniforme de acetato de ulipristal.

Adicionalmente, pode ser empregue um supositório para administrar o acetato de ulipristal. O composto ativo

pode ser incorporado em qualquer uma das bases de supositório conhecidas através de métodos conhecidos na técnica. Exemplos de tais bases incluem a manteiga de cacau, polietilenoglicóis (carboceras), monoestearato de polietileno-sorbitan e misturas destes com outros materiais compatíveis para modificar o ponto de fusão ou a velocidade de dissolução. Estes supositórios podem pesar de cerca de 1 a cerca de 2,5 g.

Sistemas de administração transdérmica compreendem um melhorador de penetração e uma parte traseira oclusiva são utilizados para administrar acetato de ulipristal ou um seu metabolito. Exemplos de melhoradores de penetração incluem sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida e dimetilformamida.

Sistemas compreendendo dispositivos poliméricos que libertam lentamente ou são lentamente erodidos e libertam dentro do corpo para proporcionar um fornecimento contínuo de acetato de ulipristal são também de utilizar. Sistemas de administração adequados incluem dispositivos subcutâneos ou implantes tais como os rotineiramente utilizados para administrar norgestrienona ou progestina R2323 e outros medicamentos.

Para se calcular a dosagem para indivíduos tem que se ter em consideração o peso do indivíduo e o modo de administração. As linhas de orientação seguintes proporcionam níveis de ulipristal que são clinicamente eficazes.

Presumindo um peso médio de 120 libras ou 53 quilogramas, a dosagem unitária diária de ulipristal é preferencialmente de 5 a 15 mg por dia. Surpreendentemente, a redução do volume do fibroma é mais importante com uma dose oral de 10 mg, em comparação a 20 mg. Uma dose oral de 10 mg por dia é, neste modo, muito preferida. Uma dosagem maior está também contemplada, por exemplo, entre 1 mg e 10 mg diariamente, preferencialmente entre 5 a 10 mg diariamente. A via oral é preferida. Outras vias de administração podem ser adequadas em comparação com as vias orais, usando níveis no sangue para proporcionar sucesso clínico.

Preferencialmente a quantidade de ulipristal ou de um seu metabolito é eficaz para aliviar os sintomas de leiomiomata uterinos sem atividade antiglucocorticóide clinicamente significativa.

Numa forma de concretização particular, o doente pode ser administrado com uma dosagem oral de ulipristal durante um período de cerca de 2 até cerca de 4 meses.

Num aspeto preferido a presente descrição proporciona um método para tratar leiomiomata ou tumores que derivam deste em mulheres compreendendo a administração de uma dosagem diária entre 5 e 15 mg de ulipristal ou um seu metabolito oralmente administrado em forma micronizada.

Uma vez que os tumores leiomiomata tenham respondido completamente, uma dosagem de manutenção de cerca de 5 mg pode ser administrada durante um longo período, por exemplo, mais de 12 meses.

O método aqui descrito compreende ainda um período de tratamento durante o qual uma dosagem diária de ulipristal ou um seu metabolito é administrada, em que a referida dosagem é administrada a menos de metade da dosagem diária de tratamento inicial.

Num aspeto particular, o período de tratamento pode ser repetido uma vez por ano ou a cada dois anos.

O doente:

O doente pode ser qualquer mulher mas pode ser também uma fêmea mamífera não humana.

O doente pode ser administrado com ulipristal ou um seu metabolito em qualquer altura quando necessário.

Contudo, pode ser de interesse particular administrar ulipristal ou um seu metabolito antes de sofrer cirurgia do útero ou remoção ou destruição minimamente invasiva dos fibromas.

Na verdade, o tratamento com ulipristal ou um seu metabolito pára todas as hemorragias e torna o doente amenorreico, o que melhora a hemóstase e a condição geral do doente antes da cirurgia. Além disso, este favorece a remoção ou a destruição minimamente invasiva dos fibromas, em relação à cirurgia invasiva como a miomectomia, hysterectomia. As intervenções cirúrgicas e a embolização da artéria uterina podem ser realizadas através de um laparoscópio ou transvaginalmente preferencialmente. Tratamento por ultrassons ou térmico pode ser também suficiente para destruir os fibromas remanescentes. Um dispositivo ExAblate® pode ser útil a esse respeito. Este dispositivo proporciona uma alternativa sobresselente do útero para mulheres que é um tratamento não invasivo. Este combina dois sistemas - um equipamento de imagiologia de ressonância magnética (MRI,) para visualizar a anatomia do doente, mapeia o volume do tecido do fibroma a ser tratado e monitoriza a temperatura do tecido do útero após aquecimento e um feixe de ultrassons focalizado que aquece e destrói o tecido do fibroma utilizando alta frequência, ondas sonoras de alta energia.

Os exemplos seguintes são proporcionados como ilustração apenas e de nenhum modo como uma limitação. Os especialistas na matéria reconhecerão rapidamente uma variedade de parâmetros não críticos que podem ser alterados ou mofidicados para dar origem a resultados essencialmente semelhantes.

**EXEMPLOS:**

**EXEMPLO 1: Ensaio Paralelo, Duplamente Cego, Controlado por Placebo, Randomizado, do Modulador Seletivo do Recetor de Progesterona, Acetato de Ulipristal (CDB-2914)**

**Materiais e Métodos:**

Mulheres saudáveis com idades de 33-50 anos com fibromas sintomáticos e ciclos menstruais regulares foram considerados para arrolamento.

Os critérios de inclusão incluíram ciclos regulares e uso contraceptivo e fibromas sintomáticos tal como definido em ACOG practice bulletin 1994:

- excessiva hemorragia uterina evidenciada por qualquer um dos seguintes: profunda hemorragia com sangue solto ou coágulos ou períodos repetitivos durando mais de 8 dias; ou anemia devido a perda de sangue grave ou crónica;
- ou desconforto pélvico provocado por leiomiomata, quer pressão abdominal inferior ou das costas inferior grave, severa ou crónica, quer pressão na bexiga com frequência urinária não devida a infecção do trato urinário.

Os critérios de exclusão incluíram gravidez, hemoglobina <10 g/dl, terapia hormonal, útero com aumento

de volume rápido e FSH > 20 IU/ml. Imagens de MR foram obtidas para registar o número, localização e volume dos fibromas antes de se iniciar o estudo com o fármaco e no espaço de 2 semanas da cirurgia. As mulheres tomaram acetato de ulipristal com uma dose oral de 10 ou 20 mg, ou placebo (PLC: celulose microcristalina) durante 3 ciclos ou 90 dias antes de ficarem anovulatórias. A percentagem de mudança do volume total do fibroma foi comparada. O teste de Wilcoxon e o t-teste foram usados como necessário.

**RESULTADOS:**

22 mulheres estavam dentro dos critérios de inclusão e 18 mulheres (72% negras, 28% brancas) completaram o estudo. As seis que receberam PL tinham uma idade média semelhante e BMI para o grupo de acetato de ulipristal.

Os dados completos em relação à mudança global no volume dos fibromas foram determinados por imagiologia de MR com base nas 18 que completaram o estudo. Durante o intervalo de estudo de três meses, o volume total dos fibromas aumentou em 6% entre as que receberam PLC; as que receberam 10 mg e 20 mg demonstraram uma redução de 36% e de 21% do volume dos fibromas, respetivamente (ver Figura 1). Quando os dois grupos de CDB-2914 foram combinados em comparação com o do PLC, houve uma redução significativa no volume total dos fibromas após três meses de terapia (PLC: 6%; CDB-2914: -29%; p = 0,01).

Análises adicionais avaliaram as diferenças relacionadas com o tratamento na função menstrual. As mulheres que receberam PLC tinham períodos mensais ao longo do intervalo de estudo. Ao contrário, houve apenas um episódio de fluxo menstrual que ocorreu num sujeito que recebeu 10 mg; nenhuma mulher que recebeu 20 mg teve qualquer fluxo (ver Figura 2). Quando comparado com PLC, o CDB-2914 estava associado a uma redução significativa dos períodos com evidência de um efeito dependente da dose ( $p<0,01$ ).

Uma doente teve hiperplasia endometrial complexa sem atipia na cirurgia.

**Conclusões:**

Em comparação com o placebo, o acetato de ulipristal a 10 ou 20 mg por dia reduziu significativamente a dimensão dos fibromas em 36% e 21% respetivamente, após 90 dias e induziu amenorreia.

**EXEMPLO 2: ESTUDO DO PERFIL DA EXPRESSÃO DOS GENES****Materiais e métodos:**

Mulheres pré-menopáusicas com fibromas sintomáticos receberam acetato de ulipristal (10 ou 20 mg; n = 12)

ou placebo (PL) (n = 6) numa distribuição cega, aleatória, durante 90 dias, antes da histerectomia. Não foi administrada outra terapia hormonal. O tecido fibróide e o miométrio adjacente foram recolhidos por cirurgia e processados em RNAlater (para isolamento do ARN). O tecido fibróide foi também processado para embutimento em parafina (para imuno-histoquímica (IHC) e ensaio TUNEL). O ARN total foi usado num micro dispositivo Affymetrix com o chip U133 Plus 2.0 humano. A transcrição diferencial dos genes de interesse foi confirmado por análise de RT-PCR. O ensaio TUNEL e UHC para Ki67 e histona 3 fosforilada (fosfo H3) foram aplicados a secções de tecido embebidas em parafina e a percentagem de células coradas positivamente foi anotada para avaliar a apoptose e a proliferação. Os resultados de RT-PCR e os ensaios de proliferação foram analizados usando um teste t de Student com duas caudas; o teste de Krustal-Wallis foi usado para avaliar os resultados do ensaio TUNEL;  $P < 0,05$  foi considerado significativo.

**Resultados:** Os fibromas expostos ao acetato de ulipristal aumentaram as medições da apoptose e diminuíram as medições de proliferação, em comparação com PL. A análise genómica com base com um "cut-off" duplo e  $P < 0,02$  identificou 314 genes expressos diferencialmente entre o acetato de ulipristal e PL. Oito genes de interesse foram escolhidos por causa dos seus potenciais papéis na proliferação ou apoptose e a presença de um elemento de resposta à progesterona no promotor. RT-PCR validou a

expressão diferencial da Clusterina (Clu), a molécula inibidora apoptótica Fas 2 (FAIM2), a proteína da doença de Norrie (NDP), a família do local de integração MMTV do tipo sem asa, o membro 5A (Wnt5A), leucemia de célula B/linfoma 2 (Bcl2), motivo estéril-alfa e cinase contendo fecho de leucina AZK (ZAK), proteína proteolípida 1 (PLP1) (ver a tabela abaixo).

**Número de mudanças do produto de gene RT-PCR em tratamento com acetato de ulipristal em comparação com placebo**

Nome do gene	Nº mudanças	Valor <i>P</i>
Clu	-2,1	0,019
FAIM	-1,8	0,017
NDP	-5,6	0,001
Wnt5A	-2,3	0,008
Bcl2	-1,5	0,224
ZAK	1,5	0,014
PLP1	9,2	0,006

**Conclusão:** A retração do fibroma associado ao tratamento com acetato de ulipristal é acompanhado por um aumento da apoptose e diminuição da proliferação e mudanças transcripcionais que potencialmente sustentam estas observações.

**EXEMPLO 3: TRATAMENTO DO LEIOMIOMA METASTÁTICO  
BENIGNO**

Uma mulher com um conhecido estado de leiomioma metastático benigno após cirurgia abdominal que confirmou nódulos múltiplos foi tratada com acetato de ulipristal (dose oral diária de 10-20 mg) num protocolo compassível. O tratamento conduziu a resolução de uma efusão da pleura direita, diminuição num nódulo no fígado e alguma diminuição em dois fibromas uterinos. Mais importante, os testes da sua função pulmonar melhoraram de 50% do previsto até 103% do previsto após 3 meses de tratamento. Ela sentia-se melhor.

**Referências**

- Attardi et al, Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2004, 88: 277-288
- Blithe DL, Nieman LK, Blye RP, Stratton P, Passaro M. Steroids. 2003;68(10-13):1013-7.
- Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. Am J Clin Pathol. 1990;94(4):435-8.
- Farquhar CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. Obstet Gynecol. 2002;99(2):229-34.
- Murphy AA, Morales AJ, Kettel LM, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata to the antiprogestrone RU486: dose-response effect. Fertil Steril. 1995;64(1):187-90.

Langer R. New Methods of Drug Delivery. Science 1990;249:1527-33.

Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. Hum Reprod Update. 2007;13(5):465-76.

Zeng C, Gu M, Huang H. [A clinical control study on the treatment of uterine leiomyoma with gonadotrophin releasing hormone agonist or mifepristone]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 1998;33(8):490-2.

Lisboa, 19 de fevereiro de 2014

**REIVINDICAÇÕES**

1. Acetato de ulipristal ( $17\alpha$ -acetoxi- $11\beta$ -[4-N,N-dimetilamino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) ou qualquer metabolito selecionado do grupo constituído por CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 e CDB-4183, para utilização na redução ou na paragem das hemorragias num doente que sofra de fibromas uterinos.

2. Acetato de ulipristal ou qualquer metabolito selecionado do grupo constituído por CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 e CDB-4183, para utilização na redução ou na paragem das hemorragias num doente que sofra de fibromas uterinos de acordo com a reivindicação 1 que é para ser administrado através de via oral.

3. Acetato de ulipristal ou qualquer metabolito selecionado do grupo constituído por CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 e CDB-4183, para utilização na redução ou na paragem das hemorragias num doente que sofra de fibromas uterinos de acordo com a reivindicação 1 que é para ser administrado sob a forma de comprimido.

4. Acetato de ulipristal ou qualquer metabolito selecionado do grupo constituído por CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 e CDB-4183, para utilização na redução ou na paragem das hemorragias num doente que sofra de fibromas uterinos de acordo com as reivindicações 1-3 em que é para ser administrado com uma dosagem diária de 5 a 15 mg.

5. Acetato de ulipristal ou qualquer metabolito selecionado do grupo constituído por CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 e CDB-4183, para utilização na redução ou na paragem das hemorragias num doente que sofra de fibromas uterinos de acordo com a reivindicação 4 que é para ser administrado com uma dosagem diária de 10 mg.

6. Acetato de ulipristal ou qualquer metabolito para utilização na redução ou na paragem das hemorragias num doente que sofra de fibromas uterinos.

7. Acetato de ulipristal ou qualquer metabolito selecionado do grupo constituído por CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 e CDB-4183, para utilização na redução ou na paragem das hemorragias num doente que sofra de fibromas uterinos de acordo com a reivindicação 1 que é para ser administrado sob a forma de dosagem oral durante um período de cerca de 2 até cerca de 4 meses.

8. Acetato de ulipristal ou qualquer metabolito selecionado do grupo constituído por CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 e CDB-4183, para utilização na redução ou na paragem das hemorragias num doente que sofra de fibromas uterinos de acordo com a reivindicação 7 que é repetida uma vez por ano.

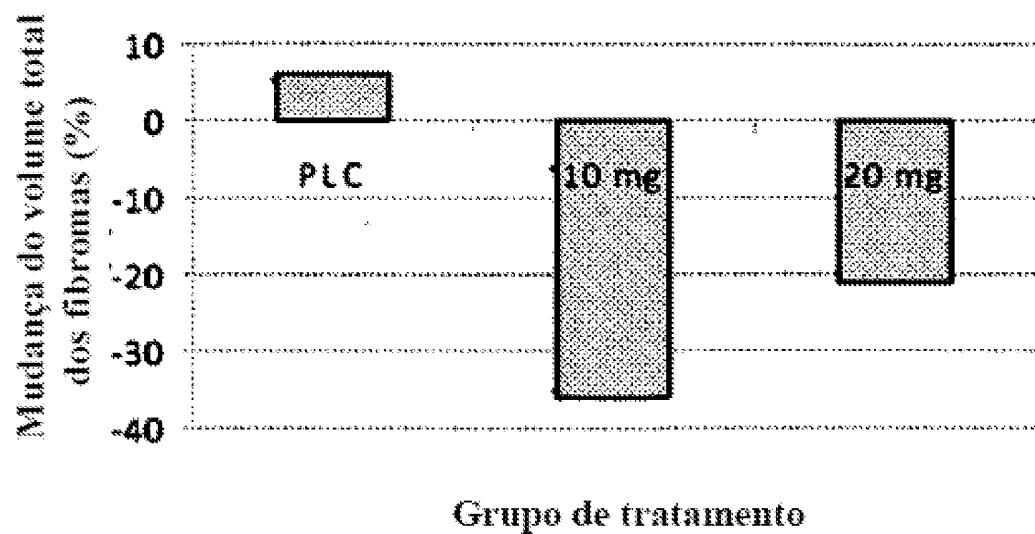
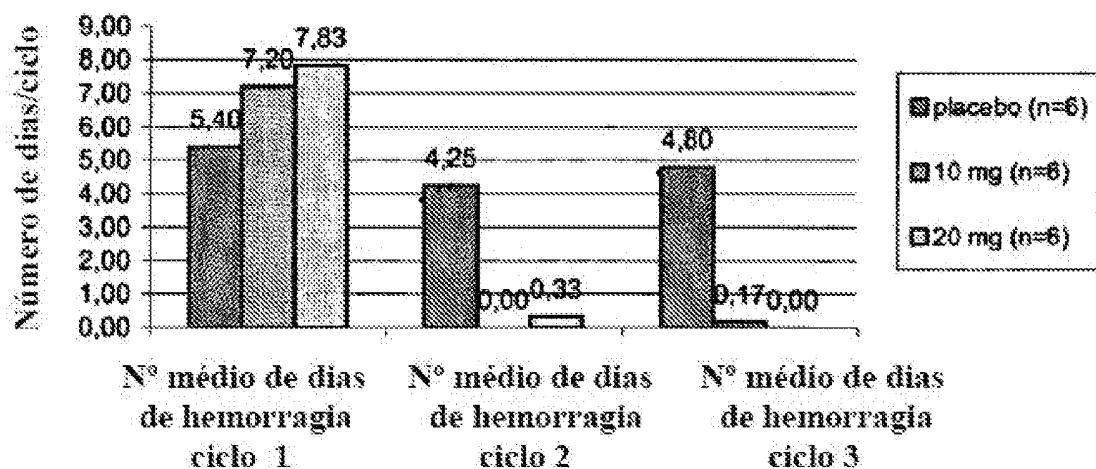
9. Acetato de ulipristal ou qualquer metabolito selecionado do grupo constituído por CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 e CDB-4183, para utilização na redução ou na

paragem das hemorragias num doente que sofra de fibromas uterinos de acordo com a reivindicação 1 que é administrado ao referido doente antes de sofrer cirurgia do útero.

10. Acetato de ulipristal ou qualquer metabolito selecionado do grupo constituído por CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 e CDB-4183, para utilização na redução ou na paragem das hemorragias num doente que sofra de fibromas uterinos de acordo com a reivindicação 1 em que o acetato de ulipristal ou o referido metabolito atua ainda como contraceptivo.

11. Acetato de ulipristal ou qualquer metabolito selecionado do grupo constituído por CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 e CDB-4183, para utilização na redução ou na paragem das hemorragias num doente que sofra de fibromas uterinos de acordo com a reivindicação 1 em que o referido doente sofre ou é susceptível de sofrer anemia.

12. Acetato de ulipristal ( $17\alpha$ -acetoxi- $11\beta$ -[4-N,N-dimetilamino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) ou qualquer metabolito seleccionado do grupo constituído por CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 e CDB-4183, para utilização na redução ou na paragem das hemorragias num doente que sofra de fibromas uterinos de acordo com a reivindicação 1 para utilização ainda na prevenção ou no tratamento da anemia no referido doente.

**Figura 1****Figura 2**

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

- WO 2007038798 A
- EP 1602862 A
- WO 2008129398 A
- WO 2008083182 A
- US 49544905 A
- US 073548 A
- US 5929282 A
- WO 2004065405 A
- WO 2004078709 A
- US 20050268129 A
- US 19901997 B

**Literatura que não é de patentes citada na Descrição**

- ATTARDI et al. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2004, vol. 88, 277-289
- ORIHUELA. *Current Opinion in Investigational drugs*, 2007, 869-886
- LANGER. *Science*, 1990, vol. 249, 1527-1533
- Remington's Pharmaceutical Science. Mack Publishing Company, 1985
- BLITHE DL ; NIEMAN LK ; BLYE RP ; STRATTON P ; PASSARO M. *Steroids*, 2003, vol. 68 (10-13), 1013-7
- CRAMER SF ; PATEL A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol*, 1990, vol. 94 (4), 435-8
- *Obstet Gynecol*, 2002, vol. 99 (2), 229-34
- MURPHY AA ; MORALES AJ ; KETTEL LM ; YEN SS. Regression of uterine leiomyomata to the anti-progesterone RU486: dose-response effect. *Fertil Steril*, 1995, vol. 64 (1), 187-90
- LANGER R. *New Methods of Drug Delivery*. *Science*, 1990, vol. 248, 1527-33
- SOMIGLIANA E ; VERCCELLINI P ; DAGUATI R ; PASIN R ; DE GIORGI O ; CROSGNANI PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update*, 2007, vol. 13 (6), 465-78
- ZENG C ; GU M ; HUANG H. A clinical control study on the treatment of uterine leiomyoma with gonadotrophin releasing hormone agonist or mifepristone. *Zhonghua Fu Chen Ke Za Zhi*, 1996, vol. 33 (8), 490-2