



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 299 730**

51 Int. Cl.:
A61K 31/565 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03764245 .1**
86 Fecha de presentación : **11.07.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1526856**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.05.2005**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende derivados de estetrol para el uso en la terapia del cáncer.**

30 Prioridad: **12.07.2002 EP 02077812**
14.02.2003 EP 03075435

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2008

73 Titular/es: **Pantarhei Bioscience B.V.**
P.O. Box 464
3700 AL Zeist, NL

72 Inventor/es:
Coelingh Bennink, Herman, Jan, Tijmen y
Bunschoten, Evert, Johannes

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 299 730 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende derivados de estretol para el uso en la terapia del cáncer.

5 La presente invención se refiere a un método para tratar o impedir tumores sensibles al estrógeno en un mamífero por la administración en una cantidad eficaz de un componente estrogénico especial para dicho mamífero. El método es particularmente adecuado para tratar o impedir el cáncer de mama y el cáncer endométrico.

Antecedentes de la invención

10 El cáncer de mama es una de las causas principales de mortalidad por cáncer entre las mujeres occidentales, y se ha predicho que será una causa principal de muerte por cáncer en las mujeres orientales de países como Japón en un futuro cercano. La asociación americana contra el cáncer considera que 1 de cada 9 mujeres se enfrentan en su vida al riesgo de esta enfermedad, que tendrá un desenlace fatal para aproximadamente una cuarta parte de las afectadas por la enfermedad. Los tumores de mama al igual que algunos otros tumores (incluyendo el cáncer de útero, el cáncer de ovarios, endometrial, fibroides uterinos, hiperplasia prostática benigna y melanoma), son conocidos por ser sensibles al estrógeno, significando que la formación y el crecimiento de tumores de este tipo son estimulados por estrógenos tales como 17 β -estradiol. 17 β -estradiol es un estrógeno que es endógeno al cuerpo humano y que se encuentra tanto en mujeres como en hombres.

20 Los estrógenos son conocidos por aumentar el riesgo de p. ej. tumores de mama y endométricos induciendo un aumento mediado por el receptor de estrógeno en la frecuencia de la división celular (proliferación) de la mama y del endometrio. La división celular es esencial en el proceso complejo de la génesis del cáncer en los humanos puesto que aumenta *per se* el riesgo de error genético, particularmente errores genéticos tales como la inactivación de genes supresores de tumores.

25 Un elemento importante del tratamiento de tumores sensibles al estrógeno es la supresión o, si es posible, la eliminación de ciertos efectos inducidos por estrógenos. Para este propósito, es deseable bloquear sitios receptores estimulados por estrógenos y/o reducir la cantidad de estrógeno disponible para actuar en estos sitios.

30 Una terapia comúnmente usada para bloquear sitios receptores implica la administración de antiestrógenos. Los antiestrógenos son un tipo de productos químicos que inhiben a los estrógenos de provocar su respuesta completa en tejidos diana. Un componente antiestrogénico que está siendo actualmente utilizado en la quimioterapia de cánceres sensibles al estrógeno es el tamoxifeno. El tamoxifeno es un así llamado modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM), significando que la sustancia muestra tanto propiedades antagonistas como agonistas al estrógeno. Aunque los agonistas/antagonistas de este tipo mezclados tienen efectos beneficiosos en el tratamiento de estos cánceres, los efectos secundarios estrogénicos son también conocidos por tener efectos estimuladores en ciertas poblaciones de células cancerígenas en el útero y en consecuencia son contraproducentes en algunos casos. Sustancias SERMs que parecen no mostrar efectos agonísticos uterinos de este tipo son también conocidos en la técnica (p. ej. raloxifeno), pero adolecen del inconveniente de que pueden inducir dolencias climáticas tales como sofocos y sudoraciones. Además, este tipo de sustancias SERMs han sido asociadas a un riesgo mejorado de tromboembolia venosa, que es otro efecto agonístico estrogénico.

45 La reducción de concentraciones estrogénicas en el suero sanguíneo puede ser conseguida quirúrgicamente (ovariectomía, suprarrenalectomía, hipofisectomía) o farmacéuticamente a través de la administración en dosis altas de progestógeno, sustancias análogas a GnRH o inhibidores de la vía esteroide. No obstante, la supresión de la producción endógena de estrógenos a largo plazo llevará a hipoestrogenismo. Además, se observa que incluso en la ausencia total de esteroides sexuales, algunos receptores pueden ser activados. Ver Simard y Labrie, "Keoxifene shows pure antiestrogenic activity in pituitary gonadotrophs", Mol: Cell. Endocrinol. 39: 141-144, (1985), especialmente la página 144.

50 US 4,937,238 (Lemon) se refiere a un método para la prevención del cáncer de mama en hembras mamíferas que comprende las etapas de administrar un componente seleccionado del grupo de fármacos incluyendo (1) 4-OH estradiol; (2) d-equilenino; y (3) 17 α -etinil estriol. Una fórmula general está provista para describir un grupo de componentes (1) incluyendo 4-OH estradiol. Dicha fórmula comprende una variedad enorme de sustancias similares al estrógeno, incluyendo sustancias que pueden contener 4 o más grupos hidróxilo. Con la excepción de I4-OH estradiol no son cuestionados otros representantes de este gran grupo de sustancias.

55 US 5.340.584 (Spicer *et al.*) describe un método para impedir la concepción o el tratamiento de trastornos ginecológicos benignos comprendiendo la administración de una composición de GnRH durante un primer periodo temporal en una cantidad eficaz para suprimir la producción de estrógeno ovárico y de progesterona, administrando simultáneamente una composición estrogénica en una cantidad eficaz para prevenir síntomas de deficiencia estrogénica y administrando simultáneamente un progestógeno en una cantidad eficaz para mantener el nivel de suero de dicho progestógeno en un nivel eficaz para reducir la proliferación celular endométrica. La patente estadounidense se refiere principalmente a formulaciones de liberación lenta que son eficaces durante un periodo temporal extendido de al menos aproximadamente dos meses. En una lista larga de estrógenos que pueden ser usados en la invención reivindicada se menciona el estretol.

65 WO 94/26207 y US 5.340.585 describen un método de tratamiento de trastornos ginecológicos benignos en una patente en la que el riesgo de estimulación endométrica por composición estrogénica es minimizado o ausente, comprendiendo:

- la administración de una composición de hormona liberadora de gonadotropina durante un primer periodo de tiempo en una cantidad eficaz para mantener el nivel de suero de dicha composición de hormona liberadora de gonadotropina en una hembra mamífera a un nivel eficaz para suprimir el estrógeno ovárico y la producción de progesterona durante un periodo de tiempo; y

- simultáneamente la administración de una composición estrogénica en una cantidad eficaz para mantener el nivel de suero de dicha composición estrogénica durante dicho primer periodo de tiempo a un nivel eficaz para prevenir las señales y los síntomas de deficiencia estrogénica.

Tanto WO94/26207 como US 5.340.585 mencionan el estetrol como un ejemplo de composición estrogénica que puede ser empleada en el método mencionado.

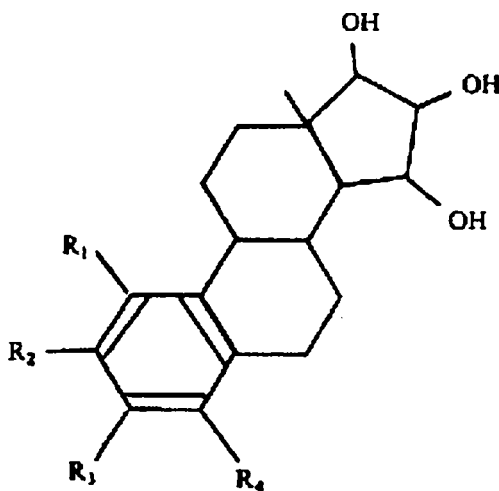
WO 02/094276, que fue publicada después de la fecha de depósito de la presente aplicación, describe el uso de estetrol en el tratamiento o prevención del hipoestrogenismo. En la página 10, las líneas 19-20 y la reivindicación 5 se menciona que el tratamiento puede ser aplicado de manera adecuada para tratar o prevenir el hipoestrogenismo resultante del tratamiento del cáncer de mama. El tratamiento del cáncer de mama, no obstante, no se menciona en ningún lugar.

WO 02/30355 (Kragie) describe un método de alivio de efectos secundarios adversos y/o de aumento de la eficacia provechosa de un inhibidor de aromatasas en un sujeto donde dicho método comprende la administración de una combinación de uno o más inhibidores de aromatasas con uno o más agentes de sustitución de la función estrogénica (EFR). Un conjunto amplio de agentes EFR son nombrados en la aplicación, incluidos los estrógenos. En una lista de estrógenos también se menciona el estetrol. Del método reivindicado se dice que es provechoso para tratar a sujetos que sufren de efectos secundarios y de beneficio terapéutico reducido de composiciones que comprenden un inhibidor de aromatasas administrado como terapia para una gran variedad de estadios de la enfermedad o indicaciones clínicas. En relación con el cáncer de mama, que se menciona como un ejemplo de un estadio de enfermedad, se observa que los inhibidores de aromatasas se utilizan para disminuir la producción de estrógenos en el sitio del tejido cancerígeno de la mama. Los agentes EFR selectivos como el raloxifeno y los metabolitos del estradiol se dice que son provechosos como agente EFR en la terapia tumoral. Con respecto a los metabolitos del estradiol se hace una referencia a un artículo por Lippert TH, *et al.* Steroids 2000. 65:357-69. Dicho artículo informa sobre los resultados de un estudio en los efectos de los metabolitos del estradiol del anillo A y anillo D, incluido el estetrol, en la proliferación de células endoteliales vasculares. Los resultados muestran que algunos metabolitos del anillo A son capaces de inhibir la proliferación de células endoteliales cultivadas en las venas del cordón umbilical humano. No se observó efecto significativo para el estetrol.

Los antagonistas estrogénicos producirán normalmente mejores resultados terapéuticos que la terapia que sólo inhibe la producción de estrógenos, p. ej. sustancias similares a GnRH, inhibidores de aromatasas y/o progestógenos. Consecuentemente, hay una necesidad de un fármaco que muestre una combinación más favorable de propiedades agonistas y antagonistas (o no agonistas) que los antiestrógenos y/o SERMs habitualmente disponibles. En particular, hay una necesidad de un fármaco que no tenga efectos proliferativos no deseados en la mama y/o tejido endometrial y que, al mismo tiempo, muestre una estrogénicidad suficiente para prevenir que su administración produzca hipoestrogenismo y/o dolencias climatéricas.

Resumen de la invención

Los inventores han descubierto de forma inesperada que los requisitos mencionados arriba se encuentran en las sustancias estrogénicas que están representadas por la fórmula siguiente



en la que R₁, R₂, R₃, R₄ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi con 1-5 átomos de carbono.

Un representante conocido de este grupo de sustancias estrogénicas es el 1,3,5 (10)-estratrien-3, 15 α , 16 α , 17 β -tetrol, también conocido por los nombres de estetrol, oestetrol y 15 α -hidroxiestriol. El estetrol es un estrógeno que es producido por el hígado fetal durante el embarazo humano. Los niveles de estetrol no conjugado en el plasma materno alcanzan un valor máximo de aproximadamente 1,2 ng/ml en un embarazo a término y son aproximadamente 12 veces más elevados en el plasma fetal que en el plasma materno (Tulchinsky *et Al.*, 1975. J. Clin. Endocrinol. Metab., 40, 560-567).

Es muy sorprendente que las sustancias estrogénicas presentes puedan ser usadas ventajosamente en el tratamiento de tumores sensibles al estrógeno puesto que el experto en la técnica esperaría que las sustancias estrogénicas potenciara la formación y el crecimiento de tumores de este tipo. Puesto que las sustancias estrogénicas presentes no parecen mostrar propiedades antagonistas del estrógeno, este resultado es realmente inesperado.

Aunque los inventores no quieren estar atados por la teoría, se cree que el efecto favorable del presente componente estrogénico (EC) es provocado por un mecanismo primario por el que dicho componente compite con otros estrógenos por unirse a los receptores de estrógenos citoplásmicos ("ER"). El complejo EC-ER resultante se cree que inhibe muchas de las actividades del estrógeno endógeno dentro de células tumorales. Los estrógenos endógenos, tales como 17 β -estradiol se enlazan con los ERs para promover actividades celulares tales como la transcripción génica mediada por estrógenos/ER, síntesis de ADN, crecimiento de células cancerígenas, y aumento de polipéptidos autocrinos tales como el crecimiento transformante del factor-alfa, el factor de crecimiento epidérmico, el factor II de crecimiento de tipo insulina, y otros factores de crecimiento que puedan estar implicados en la proliferación celular. La inhibición competitiva de la unión de estrógeno endógeno a ERs por el componente estrogénico presente reduce o impide tales actividades celulares inductoras del crecimiento del cáncer por los estrógenos endógenos. Debido a la falta de un impacto proliferativo en p. ej. el tejido de la mama, el componente estrogénico presente previene la transición de células cancerígenas de la mama de la fase G1 temprana a la fase G1 media del ciclo celular y muestra un efecto citostático en las células cancerígenas de la mama.

Se ha descubierto que las presentes sustancias estrogénicas muestran una afinidad relativamente alta para el receptor ER α o a la inversa una afinidad relativamente baja para el receptor ER β . Se cree que esta especificidad del receptor está de alguna manera asociada a la alta eficacia de las presentes sustancias en el tratamiento de tumores sensibles al estrógeno. No obstante, los mecanismos que gobiernan las vías de señalización de ER, que son responsables de esta eficacia, son hasta ahora poco entendidos, a pesar del considerable esfuerzo científico que está teniendo lugar en este área.

Es conocido que la mayoría de los estrógenos se enlazan con ambos ERs, los cuales, en presencia de coactivadores tejido-específicos y/o correpresores, se enlazan con un elemento de respuesta estrogénica en la región reguladora de genes o a otros factores de la transcripción. Dada la complejidad de la señalización de ER, junto con la expresión tejido-específica de ER α y ER β y sus cofactores, se ha reconocido ahora que los ligandos de ER pueden actuar como agonistas estrogénicos o incluso como antagonistas estrogénicos en una manera tejido-específica.

Es también ahora conocido que el estrógeno modula la farmacología celular a través de la expresión genética, y que el efecto estrogénico es mediado por los receptores de estrógenos. El efecto del receptor de estrógeno en la regulación genética puede ser mediado por una unión directa del ER al elemento de respuesta estrogénica, la unión del ER a otros factores de transcripción tales como NF- κ B, C/EBP β y a través de efectos no genómicos que comprenden los receptores de canales iónicos. Los progresos de los últimos años han mostrado que el ER se asocia con coactivadores (p. ej., SRC-1, CBP y SRA) y correpresores (p. ej., SMRT y N-CoR), que también modulan la actividad transcripcional del ER de una manera tejido-específica y ligando-específica. Además, la evidencia ahora sugiere que la mayoría de los genes regulados por estrógenos no tienen un elemento de respuesta estrogénica tradicional. En estos casos, el ER interactúa con los factores de la transcripción fundamentales para la regulación de estos genes. Los factores de la transcripción conocidos por ser modulados en su actividad por ER incluyen, por ejemplo, AP-1, NF- κ B, C/EBP y Sp-1.

Dada la complejidad de la señalización del ER al igual que los varios tipos de tejido que expresan el ER y su cofactores, se cree comúnmente que los ligandos del ER ya no están clasificados simplemente ni como antagonistas ni agonistas puros. Este punto de vista está apoyado por las conclusiones de Paech *et al.* (Science 277, 1508-1510, 1997) que han proporcionado que el 17 β -estradiol activa un sitio AP-1 en presencia de ER α , pero inhibe el mismo sitio en presencia de ER β . Por el contrario, los ligandos del ER, el raloxifeno (Eli Lilly & Co.) y el tamoxifeno y el ICI-182,780 (Zeneca Pharmaceuticals) estimulan el sitio AP-1 a través de ER β pero inhiben este sitio en presencia de ER α .

ER α y ER β son conocidos por tener ambos distribuciones de tejido diferentes y superpuestas, según ha sido analizado predominantemente por RT-PCR o hibridación *in situ*. Muy a menudo los tejidos expresan tanto ER α y ER β , pero los receptores están localizados en diferentes tipos de células.

En resumen, aunque los mecanismos por los que el presente componente estrogénico ejerce su efecto favorable son todavía desconocidos, es evidente que dicho componente estrogénico es distinto de las sustancias estrogénicas, tales como 17 β -estradiol y etinilestradiol, en las que muestra una afinidad relativamente alta para el receptor ER α en comparación con el receptor ER β . También está claro a partir de lo expuesto arriba que esta especificidad puede bien ser responsable de la eficacia inesperada del componente estrogénico presente en el tratamiento o en la prevención de tumores sensibles al estrógeno.

De forma similar a sustancias similares a los SERMs como el tamoxifeno, el presente componente estrogénico muestra efectos estrogénicos que permiten una administración a largo plazo sin la incidencia de dolencias climatéricas. El tamoxifeno, no obstante, tiene un efecto estrogénico indeseable en los tejidos uterinos y ha sido asociado a la hiperplasia endometrial y al carcinoma. El uso a largo plazo del tamoxifeno está asociado a un riesgo aumentado de cáncer endometrial, hasta un exceso multiplicado por cinco de riesgo con respecto a las mujeres no tratadas con terapia de tamoxifeno. En consecuencia, la aplicación de tamoxifeno a largo plazo para la prevención del cáncer de mama y como tratamiento a largo plazo del cáncer de mama tiene riesgos significativos asociados.

Otra desventaja asociada al tamoxifeno en mujeres premenopáusicas es el riesgo de hiperestimulación ovárica, conduciendo a una secreción excesiva de estrógeno. Será evidente que el resultante aumento en el nivel sérico del estrógeno es altamente indeseable en pacientes con tumores sensibles al estrógeno. Ésta es la causa por la que la ovariectomía es comúnmente aplicada en pacientes premenopáusicas que son tratadas con tamoxifeno. El presente componente estrogénico no parece tener tal impacto indeseable en los tejidos uterinos ni induce hiperestimulación ovárica, porque en realidad inhibe el crecimiento folicular y la ovulación.

Otro beneficio importante de las presentes sustancias estrogénicas está derivado de su insensibilidad relativa a las interacciones con otros fármacos (interacciones fármaco a fármaco). Es bien conocido que ciertos fármacos pueden reducir la eficacia de estrógenos y otros fármacos pueden potenciar su actividad, dando como resultado posibles efectos secundarios aumentados. De forma similar, los estrógenos pueden interferir con el metabolismo de otros fármacos. En general, el efecto de otros fármacos en los estrógenos se debe a la interferencia con la absorción, el metabolismo o la excreción de estos estrógenos, mientras que el efecto de los estrógenos en otros fármacos se debe a la competición por las vías metabólicas.

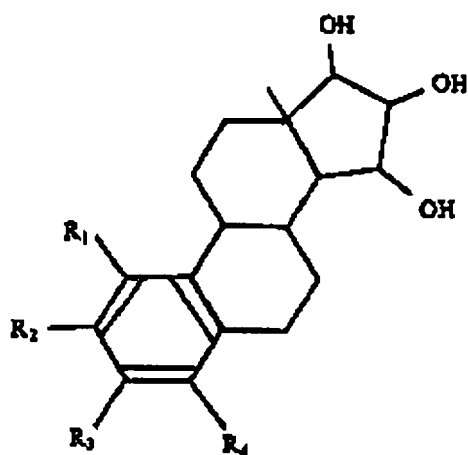
El grupo clínicamente más significativo de interacciones estrógeno-fármaco ocurre con los fármacos que pueden inducir enzimas hepáticas microsómicas, que pueden reducir los niveles estrogénicos en el plasma por debajo del nivel terapéutico (por ejemplo, agentes anticonvulsivos; fenitoína, primidona, barbitúricos, carbamazepina, etosuximida, y metosuximida; fármacos antituberculosos tales como rifampicina; fármacos de antifúngica tales como griseofulvina). Las sustancias estrogénicas presentes son menos dependientes del aumento y disminución de las enzimas hepáticas microsómicas (p. ej. P450s) y también son menos sensibles a la competición con otros sustratos P450. De forma similar, no interfieren significativamente en el metabolismo de otros fármacos.

Los conjugados de la mayoría de los estrógenos, como los formados en el hígado, son excretados en la bilis y pueden ser descompuestos por bacterias intestinales en el colon para liberar la hormona activa que puede luego ser reabsorbida (recirculación enterohepática). Hay informes clínicos que sostienen que la recirculación enterohepática de estrógenos disminuye en mujeres que toman antibióticos tales como ampicilina, tetraciclina, etc. Las formas conjugadas de las presentes sustancias estrogénicas son difícilmente excretadas en la bilis, significando que éstas son sustancialmente insensibles a fármacos que no influyen en la recirculación enterohepática de otros estrógenos.

Las observaciones anteriores sirven para explicar por qué las sustancias estrogénicas de la invención son particularmente adecuadas para tratar o impedir tumores sensibles al estrógeno.

Descripción detallada de la invención

Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto estrogénico en un método de tratamiento o prevención de tumores sensibles al estrógeno en un mamífero, comprendiendo dicho uso la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz a dicho mamífero y no comprendiendo la administración de una composición de GnRH, donde el compuesto estrogénico es seleccionado del grupo que consiste en: sustancias representadas por la fórmula siguiente,



ES 2 299 730 T3

en la que R₁, R₂, R₃, R₄ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi con 1-5 átomos de carbono; precursores capaces de liberar una sustancia según la fórmula mencionada cuando se usan en el presente método siendo dichos precursores derivados de estas sustancias estrogénicas, donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidróxilo ha sido sustituido por un radical acilo de un hidrocarburo carboxílico, ácido sulfónico o ácido sulfámico de OH 1-25 átomos de carbono, tetrahidrofuranilo; tetrahidropiranilo; 5 o un residuo glicosídico de cadena recta o ramificada que contiene 1-2a unidades glicosídicas por residuo; y mezclas de una o más de las sustancias y/o precursores de dichos tumores sensibles al estrógeno, que son seleccionados del grupo que consiste en el cáncer de mama, cáncer uterino, cáncer ovárico, endometriosis, fibroides uterinos, hiperplasia prostática benigna y melanoma.

10 Como se utiliza en este caso, el término "tumor" se refiere a un nuevo crecimiento de tejido donde la multiplicación de células es descontrolada y progresiva. El término tumor comprende tanto tumores malignos como benignos.

15 El término "tumores sensibles al estrógeno" se refiere a un tumor cuya formación y crecimiento es estimulado por estrógenos distintos de los componentes estrogénicos según la presente invención, especialmente los estrógenos seleccionados del grupo que consiste en 17 β -estradiol, etinil estradiol, al igual que precursores y metabolitos de los mismos.

20 El término "cáncer" se refiere a células que han sufrido una transformación maligna que las hace patológicas para el organismo huésped.

25 Las presentes sustancias estrogénicas son diferentes de los estrógenos biogénicos y sintéticos que son comúnmente utilizados en formulaciones farmacéuticas en las que el anillo dividido en 5 miembros en el esqueleto esteroide comprende 3 sustitutos de hidróxilo mejor que 0-2. En una forma de realización particularmente preferida, al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄ representa un grupo hidróxilo, significando que la sustancia estrogénica contiene al menos 4 grupos hidróxilo. Preferiblemente, el componente estrogénico aplicado como componente activo en la presente composición es un estrógeno llamado biogénico, es decir, un estrógeno que se origina naturalmente en el cuerpo humano, un precursor de un estrógeno biogénico o una mezcla del mismo. Como los estrógenos biogénicos están naturalmente presentes en el cuerpo fetal y femenino, no están previstos efectos secundarios, particularmente no lo están si los niveles de suero que resultan de la administración exógena de tales estrógenos no exceden sustancialmente las concentraciones de origen natural.

30 En una forma de realización preferida de la presente invención la sustancia estrogénica contiene 4 grupos hidróxilo. En otra forma de realización preferida, no más de 3 de R₁, R₂, R₃, R₄ son átomos de hidrógeno. También, en la fórmula mencionada, R₁ representa preferiblemente un átomo de hidrógeno. En dicha fórmula preferiblemente al menos 2, más preferiblemente al menos 3 de los grupos R₁, R₂, R₃, R₄ representan un átomo de hidrógeno.

35 Las sustancias estrogénicas según la fórmula comprenden varios enantiómeros, puesto que los átomos de carbono que llevan sustitutos de hidróxilo son quiralmemente activos. En una forma de realización preferida, la sustancia estrogénica presente es 15 α hidroxil sustituida. En otra forma de realización preferida la sustancia es 16 α -hidroxil sustituida. En aún otra forma de realización preferida, la sustancia es 17 β -hidroxil sustituida. En la forma más preferida, las sustancias estrogénicas son 15 α , 16 α , 17 β -trihidroxil sustituidas. Los otros átomos de carbono quiralmemente activos en el esqueleto esteroide de los presentes componentes estrogénicos preferiblemente tienen la misma configuración que los átomos de carbono correspondientes a 17 β -estradiol y otros estrógenos biogénicos.

40 En una forma de realización preferida de la presente invención R₃ representa un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi. En otra forma de realización preferida los grupos R₁, R₂, y R₄ representan átomos de hidrógeno, en los que la sustancia es 1,3,5(10)-estratrien-3 15,16,17-tetrol 10). Un isómero preferido de la última sustancia es 1,3,5(10)-estratrien-3,15 α ,16 α ,17 β -tetrol (estetrol).

45 La invención también comprende el uso de precursores de las sustancias estrogénicas que constituyen el componente activo en el presente método. Estos precursores son capaces de liberar las sustancias estrogénicas mencionadas cuando se usan en el presente método, p. ej. como resultado de la conversión metabólica. Estos precursores son seleccionados del grupo de derivados de las presentes sustancias estrogénicas, donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidróxilo ha sido sustituido por un radical acilo de un hidrocarburo carboxílico, ácido sulfónico o ácido sulfámico de 1-25 átomos de carbono; tetrahidrofuranilo; tetrahidropiranilo; o un residuo glicosídico en cadena recta o ramificada que contiene 1-20 unidades glicosídicas por residuo. Ejemplos típicos de precursores que pueden ser usados de manera adecuada conforme a la invención son ésteres que pueden ser obtenidos al reaccionar los grupos hidróxilo de las sustancias estrogénicas con sustancias que contienen uno o más grupos carboxi (M⁺ -OOC-), donde 50 M⁺ representa un catión de hidrógeno o de metal alcalino. Por lo tanto, en una forma de realización particularmente preferida, los precursores son derivados de las sustancias estrogénicas, donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidróxilo en dicha fórmula ha sido sustituido por -CO-R, donde R es un radical hidrocarburo que comprende de 1-25 átomos de carbono. Preferiblemente R es hidrógeno, o un radical alquilo, alqueno o arilo que comprende de 1-20 átomos de carbono.

65 El método según la presente invención puede ser usado de manera adecuada para tratar mamíferos tales como ganado bovino, animales domésticos y particularmente seres humanos. El método puede ser usado para tratar tanto a hembras como machos (p. ej. hiperplasia prostática), obteniéndose los mejores resultados en las hembras. El método

ES 2 299 730 T3

puede ser aplicado ventajosamente en mujeres premenopáusicas, perimenopáusicas y postmenopáusicas. Como el presente método, a diferencia de SERMs tales como el tamoxifeno, no está asociado al riesgo de hiperestimulación ovárica, es especialmente adecuado para el tratamiento de hembras pre- y perimenopáusicas. El presente método puede ser usado ventajosamente para tratar tumores sensibles al estrógeno y también para prevenir la incidencia de tumores de este tipo.

El método presente es particularmente eficaz cuando la administración es continuada durante un periodo de tiempo prolongado. Normalmente, el método comprende la administración ininterrumpida del componente estrogénico durante un periodo de al menos 5 días. Preferiblemente la administración ininterrumpida es continuada durante al menos 30 días, más preferiblemente durante al menos 90 días.

El presente método puede emplear de manera adecuada la administración enteral o parenteral del componente estrogénico. El término "administración parenteral", como se utiliza aquí, comprende la administración transdérmica, intravenosa, intranasal, intravaginal, pulmonar, bucal, subcutánea, intramuscular e intrauterina. El término "administración enteral" incluye tanto la administración oral como la rectal.

Preferiblemente el modo de administración es seleccionado del grupo que consiste en administración oral, transdérmica, intravenosa, intranasal, intravaginal, pulmonar, rectal, bucal, subcutánea, intramuscular o intrauterina. Más preferiblemente el modo de administración es seleccionado del grupo que consiste en administración oral, transdérmica, intravenosa, subcutánea, intranasal, pulmonar y vaginal. En una forma de realización particularmente preferida, el presente método emplea la administración oral, transdérmica, intranasal o subcutánea. Incluso más preferiblemente, el método presente emplea administración oral o transdérmica.

La administración oral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intranasal, rectal, bucal y pulmonar son idealmente adecuadas para (por lo menos) una administración diaria. La administración transdérmica es ventajosamente aplicada a frecuencias de entre una vez al día y una vez al mes. Las administraciones intravaginales e intrauterinas son ventajosamente aplicadas en frecuencias de administración de entre una vez a la semana y una vez al mes. La administración subcutánea e intramuscular puede también ser usada de manera adecuada en forma de inyecciones de depósito en intervalos de 1 semana a 6 meses, preferiblemente en intervalos de 4 semanas a 3 meses.

Por cuestiones de conveniencia, el presente método preferiblemente utiliza intervalos de administración de 1 día, 1 semana o 1 mes. Los regímenes que emplean una administración diaria oral, subcutánea, intravenosa o intranasal, una semanal transdérmica o una mensual intravaginal o subcutánea son particularmente preferidas.

Aunque el presente método puede emplear formulaciones de liberación lenta tales como las descritas en US 5.340.584, es preferido no emplear formulaciones de liberación lenta que son eficaces durante un periodo extendido de al menos aproximadamente un mes.

Sin tener en cuenta el modo de administración, el componente estrogénico es preferiblemente administrado en una cantidad eficaz para conseguir una concentración de suero sanguíneo de al menos 1 nanogramo por litro, más preferiblemente de al menos 10 nanogramos por litro, siendo la forma más preferida al menos 100 nanogramos por litro. Generalmente, la concentración de suero sanguíneo resultante del componente estrogénico no excederá de 100 μg por litro, preferiblemente no excederá de 50 μg por litro, más preferiblemente no excederá de 25 μg por litro.

En una forma de realización particularmente preferida, el componente estrogénico es administrado en una cantidad que excede claramente de la cantidad requerida para mantener el nivel sérico de dicho componente estrogénico a un nivel eficaz para prevenir los síntomas de deficiencia estrogénica, según está mostrado por US 5.340.584. Incluso más preferiblemente, el compuesto estrogénico es administrado en una cantidad suficiente para mantener el nivel sérico de dicho compuesto estrogénico en un nivel equivalente a un nivel sérico de estradiol superior a 50 pg/ml, siendo el nivel más preferible superior a 140 pg/ml.

Conforme al método presente el componente estrogénico es normalmente administrado en una cantidad inferior a 1 mg por kg de peso corporal al día, preferiblemente de menos de 0,4 mg por kg de peso corporal al día. Para conseguir un impacto significativo de la administración del componente estrogénico, es aconsejable administrarlo en una cantidad de al menos 1 pg por kg de peso corporal al día. Preferiblemente, la cantidad administrada es de al menos 5 pg por kg de peso corporal al día.

La administración oral del componente activo se hace preferiblemente en una cantidad de menos de 400 μg por kg de peso corporal al día, preferiblemente inferior a 200 μg por kg de peso corporal al día. Para conseguir un impacto significativo de la administración del componente activo, es aconsejable administrarlo oralmente en una cantidad de al menos 2 μg por kg de peso corporal al día. Preferiblemente, la cantidad administrada oralmente es de al menos 5 μg por kg de peso corporal al día. En el presente método, particularmente cuando se usa en seres humanos, el compuesto estrogénico es normalmente administrado en una dosis media de al menos 0,05 mg al día, preferiblemente de al menos 0,1 mg al día. La dosificación máxima es normalmente mantenida por debajo de 40 mg al día, preferiblemente debajo de 20 mg al día.

El presente método de tratamiento comprende la administración a un mamífero que necesite dicha terapia de una cantidad eficaz del componente estrogénico. La cantidad necesaria para ser eficaz varía de un individuo a otro y viene determinada por factores tales como el género individual, la masa corporal, la vía de administración y la eficacia del componente estrogénico particular usado.

En el método presente, particularmente cuando se usa en seres humanos, el componente estrogénico es normalmente administrado oralmente en una dosis media de entre 0,01 y 20 mg al día, preferiblemente de entre 0,05 y 10 mg al día. De forma similar, la dosificación parenteral es de preferiblemente al menos 0,05, preferiblemente de al menos 0,1 mg al día. El promedio de dosificación parenteral máxima es mantenido normalmente por debajo de 40 mg al día, preferiblemente debajo de 20 mg al día.

En una forma de realización particularmente preferida de la invención el método emplea la administración oral del compuesto estrogénico activo. El término administración oral, según se utiliza aquí, comprende también la administración de alimentación oral forzada. Los inventores han descubierto que a pesar de su baja potencia el estetrol y las sustancias estrogénicas relacionadas pueden ser administradas oralmente de forma ventajosa. Aunque los inventores no quieren estar atados por la teoría, se cree que la eficacia de sustancias similares al estetrol administradas oralmente resultan de la combinación de las propiedades especiales farmacocinéticas (ADME) y farmacodinámicas de estas sustancias.

Los inventores han descubierto que la biodisponibilidad oral de sustancias similares al estetrol es excepcionalmente alta y que su vida media *in vivo* es considerablemente más larga que la de los estrógenos biogénicos usados comúnmente. Así, aunque el estetrol y las sustancias similares al estetrol tengan una potencia estrogénica relativamente baja, éstas pueden ser administradas oralmente de forma eficaz porque las dosificaciones orales requeridas para conseguir el efecto deseado son similares a aquellas ya usadas como p. ej. 17β -estradiol.

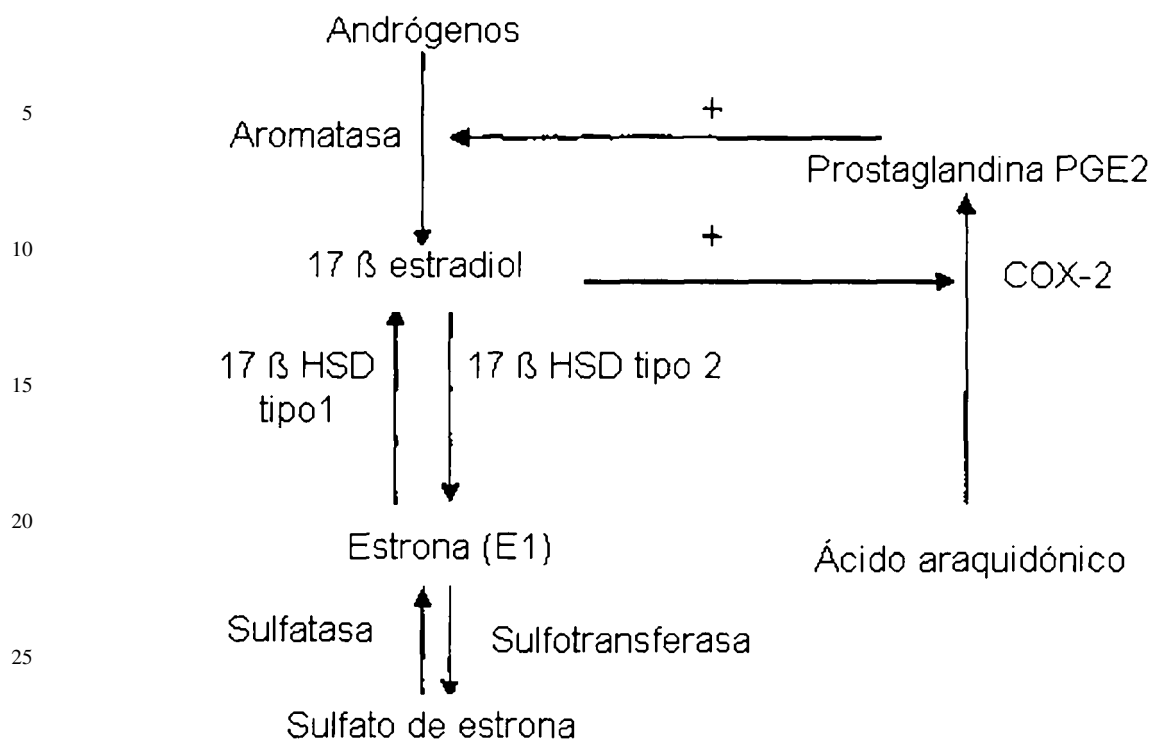
Otra ventaja importante de la administración oral del estetrol y sustancias similares al estetrol reside en el hecho de que los efectos hepáticos de estas sustancias son considerados mínimos puesto que éstas son difícilmente metabolizadas durante el llamado "primer paso". El efecto primer paso de los fármacos dados oralmente se refiere al proceso de degradación del fármaco por el hígado durante una transición del fármaco desde la ingestión inicial hasta la circulación en el flujo sanguíneo. Después de la reabsorción por el lumen intestinal, los ingredientes activos aplicados oralmente se introducen en el organismo por el hígado. Este hecho es de importancia específica para los agentes estrogénicos porque el hígado es un órgano diana para los estrógenos; la ingesta oral de estrógenos tiene efectos estrogénicos fuertes en el hígado. Las dosis terapéuticamente equivalentes de estrógenos biogénicos comúnmente usados, cuando se aplican oralmente, suponen respuestas claras de los parámetros hepáticos, tales como aumento de SHBG, CBG y angiotensinógeno. Estos efectos hepáticos de los estrógenos son también observados cuando se usan formulaciones de estrógenos equinos (los denominados estrógenos conjugados).

El presente método se usa en el tratamiento (profiláctico) de varios tumores sensibles al estrógeno, es decir el cáncer de mama, cáncer uterino, cáncer ovárico, endometriosis, fibroides uterinos, hiperplasia prostática benigna y melanoma. El término "cáncer de útero" comprende el cáncer endometrial y el cáncer cervical. El presente método está considerado como particularmente adecuado para tratar o impedir el cáncer de mama y el cáncer endometrial. El método de la presente invención es empleado de la forma más ventajosa en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama.

Para aumentar adicionalmente la eficacia del presente método puede ser aconsejable la coadministración de un componente farmacéutico que sea capaz de suprimir los niveles de suero sanguíneo de los estrógenos endógenos. Preferiblemente uno o más de tales supresores de estrógenos son coadministrados en una cantidad eficaz para suprimir el nivel de 17β -estradiol en el suero sanguíneo por debajo de 10 pg/ml, más preferiblemente por debajo de 5 pg/ml, siendo el nivel más preferible por debajo de 1 pg/ml.

Ejemplos de supresores de estrógenos que pueden ser coadministrados ventajosamente junto con el presente compuesto estrogénico incluyen progestógenos, inhibidores de la aromatasas, inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) e inhibidores de la 17β -hidroxisteroide dehidrogenasa de tipo 1 (17β -HSD tipo 1). Preferiblemente, el presente método comprende la coadministración de un supresor de estrógenos seleccionado del grupo de inhibidores enzimáticos arriba mencionado. Estos inhibidores enzimáticos ofrecen la ventaja de permitir la supresión selectiva de la producción de estrógenos endógenos sin afectar directamente a la producción de otros esteroides y/o gonadotropinas.

Inhibidores enzimáticos tales como inhibidores de la aromatasas, inhibidores de la COX-2 e inhibidores de la 17β -HSD tipo 1 son capaces de bloquear vías biosintéticas que están implicadas en la producción endógena del estrógeno endógeno más importante, es decir el 17β -estradiol. Estas vías pueden ser representadas como sigue:



Como es evidente a partir del diagrama de arriba, la aromatasa y la 17β-hidroxisteroide dehidrogenasa del tipo 1 son enzimas clave en la producción endógena del 17β-estradiol. Consecuentemente, la inhibición de la aromatasa y la 17β-hidroxisteroide deshidrogenasa del tipo 1 reducirá automáticamente la producción endógena del 17β-estradiol, que a su vez perjudicará a la proliferación inducida por estrógeno.

El diagrama también muestra que la prostaglandina PGE2 es capaz de estimular la actividad de la aromatasa. Consecuentemente, la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), la enzima responsable de la producción endógena de PGE2 de ácido araquidónico, causará automáticamente una reducción de la actividad aromatasa y una reducción correspondiente de la proliferación inducida por estrógeno.

Así, puede ser concluido que los inhibidores de la aromatasa, los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) al igual que los inhibidores de la 17β-hidroxisteroide deshidrogenasa del tipo 1 pueden ser usados de manera adecuada para perjudicar la producción endógena de estrógenos, particularmente la producción endógena del 17β-estradiol.

La aromatasa es una de las enzimas P-450. Cataliza la aromatización del anillo A del esqueleto esteroide en la vía biosintética de los esteroides empezando por el seccionamiento de la cadena lateral del colesterol. Para ser más precisos: la aromatasa cataliza la conversión de la androstenediona en estrona al igual que la conversión de testosterona en estradiol. Por lo tanto, la aromatasa es una enzima que limita el nivel para la biosíntesis de los últimos estrógenos.

Los inhibidores de la aromatasa son sustancias capaces de inhibir la actividad catalítica de la aromatasa. En el contexto de la presente invención los inhibidores de la aromatasa son sustancias que pueden ser administradas a animales, y especialmente a seres humanos en dosificaciones no tóxicas para inhibir la biosíntesis del estrógeno. Actualmente está disponible una gama de inhibidores de la aromatasa e incluye sustancias tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, vorozol, letrozol, fadrozol, rogletimida, atamestano, formestano, liarozol, YM 511, TZA-2237, CGS 16949A y MEN 11066. Los inhibidores de la aromatasa encuentran principalmente aplicación en los métodos de tratamiento del cáncer de mama. Ha sido también sugerido que los inhibidores de la aromatasa puedan ser usados en el tratamiento de la endometriosis. Talcayama *et al.* (Fertility Sterility 1998. 69(4).709-13) han tratado con éxito un caso de una endometriosis postmenopáusica recurrente inusualmente agresiva con un inhibidor de la aromatasa. Todas las terapias existentes con inhibidores de la aromatasa están basadas en la administración oral o intramuscular.

La ciclooxigenasa (COX), también conocida como prostaglandina G/H sintetasa, es una enzima unida a la membrana responsable de la oxidación del ácido araquidónico a prostaglandinas, que fue identificado por primera vez hace más de 20 años. En la década pasada, no obstante, se ha progresado más en entender el papel de las enzimas ciclooxigenasas en varias condiciones patofisiológicas. Dos isoformas de ciclooxigenasa han sido identificadas y son referidas como COX-1 y COX-2. La enzima COX-1 está expresada constitutivamente y regula varias funciones rutinarias tales como la hemostasis vascular y gastroprotección, mientras que COX-2 es inducible (es decir, sitios de inflamación) por varios mediadores tales como factores de crecimiento, citoquinas y endotoxinas.

Ejemplos de inhibidores de la 17 β -hidroxisteroide dehidrogenasa del tipo 1 (inhibidores de la 17 β -HSD tipo 1) incluyen: N-butil, N-metil, 9-[3',17'beta-(dihidroxi)-1'.3'.5'(10')-estratien-16 alfa-il]-7 bromonamida; N-butil, N-metil, 7-[3',17'beta-dihidroxi-1'.3'.5'(10')-estratien-6' beta-il]-7-tiaheptanamida.

5 En una forma de realización preferida, el presente método comprende la coadministración de un inhibidor de la aromatasa en una cantidad eficaz para suprimir la producción endógena de estrógeno. Los inhibidores de la aromatasa pueden ser usados idóneamente para conseguir una reducción muy significativa en la producción endógena de estrógenos sin efectos secundarios serios. Un efecto secundario importante normalmente asociado a los inhibidores de la aromatasa, al igual que a otros supresores de la producción endógena de estrógenos, es decir el hipoestrogenismo, es eficazmente neutralizado por la coadministración del presente compuesto estrogénico.

15 En una forma de realización particularmente preferida, el método presente comprende la coadministración de un progestógeno en una cantidad eficaz para suprimir la producción endógena de estrógenos. La coadministración de progestógenos ofrece la ventaja adicional de que los progestógenos son conocidos por inhibir el efecto proliferativo de estrógenos en el endometrio. Aunque los presentes compuestos estrogénicos, a diferencia de determinadas SERMs, no parezcan tener un efecto proliferativo pronunciado en el endometrio, la coadministración de progestógenos puede ser aconsejable para excluir cualquier riesgo potencial.

20 Ejemplos de progestógenos que pueden ser usados de manera adecuada conforme a la presente invención incluyen: progesterona, levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, didrogesterona, drospirenona, 3-beta-hidroxidesogestrel, 3-ceto desogestrel (=etonogestrel), 17-desacetil norgestimato, 19-norprogesterona, acetoxi pregnenolona, alilestrenol, anagestona, clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogesterona, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, acetato de flurogestona, gastrinona, gestodeno, gestrinona, hidroximetil progesterona, hidroxiprogestona, linestrenol (=linoestrenol), medrogestona, medroxiprogestona, megestrol, melengestrol, nomegestrol, noretindrona (=noretisterona), noretinodrel, norgestrel (incluido d-norgestrel y dl-norgestrel), norgestrienona, normetisterona, progesterona, quingestanol, (17alfa)-17-hidroxi-11-metileno-19-norpregna-4,15- dien-in-3-ona, tibolona, trimegestona, acetofenuro de algestona, nestorona, promegestona, ésteres de 17-hidroxiprogestona, 19-nor-17hidroxiprogestona, 17alfa-etinil-testosterona, 17alfa-etinil-19-nor-testosterone, d-17beta-acetoxi-13beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-3-ona oxima y precursores de estos compuestos que son capaces de liberar estos progestógenos *in vivo* cuando se usan en el presente método. Preferiblemente el progestógeno usado en el presente método es seleccionado del grupo que consiste en progesterona, desogestrel, etonogestrel, gestodeno, dienogest, levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, drospirenona, trimegestona, didrogesterona, precursores de estos progestógenos y sus mezclas derivadas.

35 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene: al menos 0,01 mg de inhibidor de la aromatasa; al menos 0,05 mg del compuesto estrogénico tal y como se ha definido aquí antes; y el excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 En una forma de realización particularmente preferida, la composición farmacéutica según invención contiene inhibidor de la aromatasa en una cantidad equivalente a una dosificación oral de al menos 0,05 mg de anastrozol.

45 La presente invención también comprende un sistema de administración de medicamentos que comprende una composición farmacéutica tal y como se ha definido anteriormente, siendo dicho sistema de administración de medicamentos seleccionado del grupo que consiste en una unidad de dosificación oral; un fluido inyectable; un supositorio; un pesario; un gel; y una crema. En una forma de realización particularmente preferida dicho sistema de administración de medicamentos es seleccionado del grupo que consiste en una unidad de dosificación oral, un supositorio, un pesario, un gel y una crema. En la forma más preferida, el sistema de administración de medicamentos es una unidad de dosificación oral.

50 Aún otro aspecto de la invención se refiere a un kit farmacéutico que comprende una o más unidades de dosificación que contienen al menos 0,05 mg del compuesto estrogénico presente y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una o más unidades de dosificación que contienen al menos 0,01 mg de inhibidores de la aromatasa, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, las unidades de dosificación contienen el compuesto estrogénico en combinación con el inhibidor de la aromatasa mencionado.

55 El compuesto estrogénico y el supresor de estrógenos pueden ser incorporados en el presente kit en forma de unidades de dosificación separadas. No obstante, es también posible y de hecho muy conveniente combinar estos dos componentes en una única unidad de dosificación.

60 El kit farmacéutico contiene preferiblemente unidades de dosificación para la administración oral, transdérmica, intravenosa, intranasal, intravaginal, pulmonar, rectal, bucal, subcutánea, intramuscular y/o intrauterina. Más preferiblemente las unidades de dosificación son diseñadas para la administración oral, transdérmica, intravenosa, subcutánea, intranasal, pulmonar y/o vaginal. En una forma de realización particularmente preferida el kit comprende unidades de dosificación para la administración oral, transdérmica, intranasal y/o subcutánea. En la forma más preferida, las unidades de dosificación son unidades de dosificación oral.

65 El presente compuesto estrogénico puede ser administrado idóneamente en cualquier forma de formulación farmacéutica conocida en el estado de la técnica. La fórmula farmacéutica puede ser una dosificación sólida o semisólida tal

como comprimidos, cápsulas, sellos para medicamentos, granulados, píldoras, polvos y gránulos, al igual que formas de dosificación en fluido tal como soluciones, emulsiones, suspensiones, pomadas, encolas cremas, geles, gelatinas y espumas.

5 Ejemplos de unidades de dosificación oral que pueden ser usadas en el presente método incluyen formas de dosificación sólidas o semisólidas tales como comprimidos, cápsulas, sellos para medicamentos, granulados, píldoras, polvos y gránulos. El término “forma de dosificación sólida o semisólida” también incluye cápsulas que contienen un líquido, p. ej. un aceite, en el que el presente componente estrogénico está disuelto o disperso. Los comprimidos y formas de dosificación equivalentes sólidas y semisólidas pueden contener de manera adecuada materiales tales como
10 aglutinantes (p. ej. hidroxipropilmetilcelulosa, polivinil pirrolidina otros materiales celulósicos y almidón), diluyentes (p. ej. lactosa y otros azúcares, almidón, fosfato dicálcico y materiales celulósicos), agentes desintegrantes (p. ej. polímeros de almidón y materiales celulósicos) y agentes lubricantes (p. ej., estearatos y talco).

15 Los sistemas de administración transdérmica adecuados incluyen parches, geles, cintas y cremas, y pueden contener excipientes tales como solubilizantes, potenciadores de la permeación (p. ej. ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos y aminoácidos), polímeros hidrofílicos (p. ej. policarbofil y polivinil pirrolidina) y adhesivos y agentes de pegajosidad (p. ej. poliisobutilenos, adhesivos basados en silicona, acrilatos y polibuteno).

20 Ejemplos de sistemas de aplicación transmucosal (sobre todo rectal e intravaginal) incluyen parches, comprimidos, supositorios, pesarios, geles y cremas, y pueden contener excipientes tales como solubilizantes e intensificadores (p. ej. propileno glicol, sales de bilis y aminoácidos), y otros excipientes (p. ej. polietileno glicol, ésteres de ácidos grasos y derivados, y polímeros hidrofílicos tales como hidroxipropilmetil celulosa y ácido hialurónico).

25 Preparaciones depot inyectables o implantables pueden adquirir la forma de fluidos inyectables y comprimidos de implantación. Componentes adecuados portadores de fluido son diluyentes fisiológicamente compatibles donde los agentes activos pueden ser disueltos, suspendidos. Un ejemplo de un diluyente es el agua, con o sin adición de sales de electrolito o espesantes. Así, la formulación depot puede ser, por ejemplo, una suspensión acuosa microcristalina. Los aceites son particularmente adecuados como diluyentes, con o sin adición de un solubilizante, de un agente tensioactivo, o de un agente suspensivo o emulsionante. Ejemplos de aceites adecuados incluyen aceite araquidónico,
30 aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de ricino, y aceite de sésamo. Ejemplos de solubilizantes incluyen alcohol bencílico y benzoato de bencilo. Las preparaciones depot ofrecen la ventaja de que una única inyección o implantación es suficiente para uno o varios meses. La duración del efecto depot depende de la naturaleza del compuesto estrogénico (siendo preferidos los precursores de éster al mostrar una liberación más lenta), la cantidad del componente estrogénico al igual que en el tipo de sustancia portadora que libera el agente activo. Generalmente, la duración estará en la escala de 10-30 días, pero también se pueden conseguir duraciones más largas o más cortas.
35

Otros sistemas de entrega que pueden ser usados para la administración de los componentes estrogénicos de la invención incluyen sistemas de suministro intranasal y pulmonar tales como pulverizadores y micropartículas.
40

La invención está además ilustrada por los ejemplos siguientes:

Ejemplos

45 Ejemplo 1

Ensayos de unión de esteroides competitivos establecidos fueron usados para determinar la afinidad de unión relativa de estetrol (E4), en comparación con 17α -etinil estradiol (EE) y 17β -estradiol, a las formas α y β del receptor de estrógeno (ER) humano.
50

El método empleado fue adaptado de la bibliografía científica y descrito con detalle por Osbourn *et al.* (1993, Biochemistry, 32, 6229-6236). Las proteínas humanas recombinantes ER α y ER β fueron purificadas de células Sf9 transfectadas. Los ensayos *in vitro* comprendían el uso de proteínas ER α o ER β y [3 H]E2, a una concentración fija de 0,5 nM, como el ligando marcado. Las proteínas humanas recombinantes ER α o ER β fueron disueltas en un tampón de unión (10 mM de Tris-HCl, pH 7.5, 10% de glicerol, 1 mM de DTT, 1 mg/ml de BSA) y las partes alícuotas duplicadas fueron luego incubadas con [3 H]E2 a una concentración final de 0,5 nM, junto con un vehículo de control (0,4% de DMSO), o la misma cantidad de vehículo conteniendo concentraciones en aumento de los ligandos esteroides no marcados como competidores. Tras la incubación durante 2 horas a 25°C, fueron eliminados los ligandos no unidos y fueron medidas las cantidades de [3 H]E2 unidas a proteínas ER α o ER β . Las cantidades promedio de [3 H]E2 unidas a proteínas ER α o ER β en cada concentración de competidor fueron usadas para hacer curvas de inhibición. Los valores IC50 fueron posteriormente determinados por un análisis no lineal de regresión de mínimos cuadrados. Las constantes de inhibición (Ki) fueron calculadas usando la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng *et Al.*, 1973, Biochem. Pharmacol., 22, 3099-3108), usando la IC50 medida de los compuestos evaluados, la concentración de radioligando empleado en el ensayo, y los valores históricos para el kd del radioligando, que fueron establecidos como 0,2 nM y 0,13 nM para ER α o ER β respectivamente. Los resultados de los ensayos bioquímicos para E4 están presentados como la inhibición porcentual de unión específica en tres experimentos separados (Tabla 1). Para comparar las afinidades de unión de E4, EE y E2 a las proteínas ER α y ER β humanas, los valores Ki observados experimentalmente son mostrados en la tabla 2. En comparación con EE y E2, E4 demuestra un único perfil de unión con una preferencia fuerte (400%) para
65

unirse a la proteína ER α (Tabla 2). Por el contrario, los valores Ki para la proteína ER β son más pronunciados para los ligandos esteroides EE y E2 (tabla 2).

TABLA 1

Inhibición porcentual de unión específica de las proteínas ER α y ER β que usan E4 como ligando esteroide no marcado y 0,5 nM [3 H] E2 como competidor marcado. Se muestran los resultados de tres experimentos separados

Concentración final de E4	Inhibición porcentual de unión específica en					
	Ensayo de unión del esteroide ER α			Ensayo de unión del esteroide ER β		
	Prueba 1	prueba 2	prueba 3	prueba 1	prueba 2	prueba 3
1 μ M	98	nd	nd	87	90	95
0,3 μ M	92	94	101	74	74	77
0,1 μ M	83	85	86	56	54	50
0,03 μ M	64	66	63	19	25	30
10 nM	43	32	28	nd	nd	nd
3 nM	26	17	11	nd	nd	nd

nd: no determinado

TABLA 2

Constantes de inhibición determinadas experimentalmente (Ki) para el estetrol (E4), 17 α -etinilestradiol (EE) y 17 β -estradiol (E2), para las proteínas humanas ER α y ER β . Se muestra también la preferencia relativa para la unión a la proteína ER α

Ligandos esteroides	Ki ER α (nM)	Ki ER β (nM)	(%)preferencia relativa ER α /ER β
EE	0,23	0,025	11
E2	0,21	0,015	7
E4	4,9	19	400

Ejemplo 2

Para determinar la biodisponibilidad y vida media de eliminación del estetrol después de la dosificación oral en seres humanos se realizó un estudio individual de aumento de dosificación en voluntarias saludables postmenopáusicas. A las voluntarias (n=6) se les asignaron de forma aleatoria 0,1, 1 o 10 mg de estetrol y se obtuvieron muestras de sangre (18 por voluntaria) durante un periodo de 72 horas.

Después de la descongelación de las muestras de plasma, la extracción de líquido-líquido (hexano y éter dietílico) fue empleado para preparar las muestras de plasma que contenían el estetrol para el análisis de HPLC (Perkin Elmer 200) y la espectrometría de masas en serie usando un espectrómetro de masas en serie PE Sciex 4000 y la

ES 2 299 730 T3

interfaz APCI. Con cada lote de muestra se registró una curva de calibración con 6 calibradores. La curva de calibración fue calculada usando una regresión lineal (coeficiente de correlación > 0,98), que permitía la cuantificación de concentraciones de plasma.

- 5 La buena tolerabilidad fue observada aumentando la dosis de estetrol oral de 0,1 a 1 y adicionalmente a 10 mg. Los valores AUC demostraron buena linealidad de dosis, indicando que, sobre la gama de dosis entera, el estetrol administrado oralmente fue bien absorbido. De manera interesante, el estetrol demostró una larga vida media de eliminación superior a 20 horas, es decir de 20 a 50 horas en mujeres postmenopáusicas humanas.

10

Ejemplo 3

Para valorar la eficacia antitumoral de las sustancias estrogénicas de la presente invención, el estetrol fue evaluado en el modelo de tumor inducido por 7,12-dimetil-benzotraceno (DMBA) en ratas. Este modelo, originariamente desarrollado por Huggins *et al.* 1961 (Nature, 19, 204-207), ha sido usado ampliamente y es un modelo generalmente aceptado con valor predictivo para los agentes antitumorales en seres humanos. El crecimiento de los tumores inducidos por DMBA depende del estradiol producido endógenamente o de los estrógenos administrados exógenamente y prolactina (Sylvester *et al.*, 1982, Cancer Research, 42, 4943-4947). La ovariectomía (Hollingsworth *et al.*, 1998, Breast Cancer Research and Treatment 47, 63-70), andrógenos (Dauvois *et al.*, 1989, Breast Cancer Treatment, 14,299-306), tamoxifeno (Hollingsworth *et al.*, 1998, Breast Cancer Research and Treatment, 47, 63-70), progestógenos (Kelly *et al.* 1979, Eur. J. Cancer, 15, 1243-1251; Russo *et al.*, 1987, Lab. Invest. 57, 112-137) y sustancias análogas a GnRH (Hollingsworth *et al.*, 1998, Breast Cancer Research and Treatment, 47, 63-70) todos han demostrado ser eficaces en tratamientos antitumorales en el modelo de DMBA.

25 Ochenta y cuatro ratas hembras Sprague-Dawley (Harlan, The Netherlands) fueron alojadas en grupos, mantenidas en un ambiente de 12 horas de luz/oscuridad, y alimentadas con una dieta sin soja (SDS England) y de agua *ad libitum*. Los animales fueron pesados semanalmente. Una semana antes de la inducción del carcinoma de mama, 12 animales (de 43 días de edad) fueron castrados quirúrgicamente por eliminación de los ovarios. A la edad de 50 días, a todos los animales se les administró una dosis oral única de 16 mg de DMBA para inducir el desarrollo de un tumor. Los animales fueron posteriormente asignados a uno de siete grupos (n=12), recibiendo placebo o tratamiento siguiente:

30 - *Grupo 1* los animales recibieron un tratamiento oral con placebo con un vehículo de 3,0 ml/kg/día (20% peso/vol solución de hidroxipropil-beta-ciclodextrina en agua);

35 - *Grupo 2* los animales castrados quirúrgicamente recibieron un tratamiento con placebo con un vehículo de 3,0 ml/kg/día;

40 - *Grupo 3* los animales recibieron el antiestrógeno tamoxifeno administrado oralmente en una única dosis diaria de 3 mg/kg;

- *Grupo 4* los animales recibieron etinil estradiol (EE) oralmente en una única dosis diaria de 0,025 mg/kg;

- *Grupo 5* los animales recibieron etinil estradiol (EE) oralmente en una única dosis diaria de 0,125 mg/kg;

45 - *Grupo 6* los animales recibieron estetrol (E4) oralmente en una única dosis diaria de 0,5 mg/kg; y

- *Grupo 7* los animales recibieron estetrol (E4) oralmente a una única dosis diaria de 2,5 mg/kg.

50 Las dosis de EE y E4 estaban basadas en datos de estudios precedentes, que muestran una equipotencia de 0,025 mg/kg/día de EE y 0,5 mg/kg/día de E4 en modelos agonísticos de prevención de la reabsorción del hueso, prevención de sofocos y de la cornificación vaginal. De forma similar, las dosis de 0,125 mg/kg/día de EE y 2,5 mg/kg/día de E4 mostraron una equipotencia en la estrogénicidad *in vivo* en la prevención de la reabsorción del hueso, la prevención de sofocos y la cornificación vaginal.

55 Durante el periodo de tratamiento de 8 semanas, la aparición de tumores palpables y el número de tumores fueron determinados semanalmente. A las 8 semanas, en la necropsia, se tomaron las mediciones finales. El número de tumores en la autopsia están representados en la figura 1

60

65

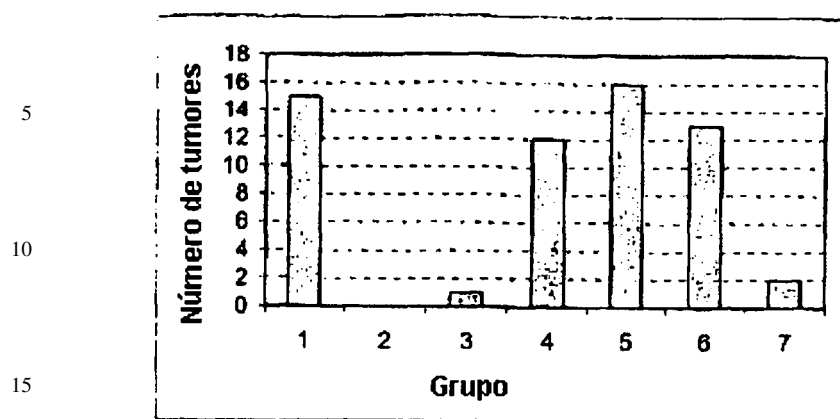


Figura 1. Número de tumores por grupo de tratamiento (n=12)

Grupo 1 tratamiento oral con 3,0 ml/kg/día de vehículo

Grupo 2 animales castrados quirúrgicamente recibiendo tratamiento con placebo con 3,0 ml/kg/día de vehículo;

Grupo 3 tamoxifeno 3 mg/kg/día oralmente

Grupo 4 etinilestradiol (EE) 0,025 mg/kg/día oralmente;

Grupo 5 EE 0,125 mg/kg/día oralmente;

Grupo 6 estetrol (E4) 0,5 mg/kg/día oralmente;

Grupo 7 E4 2,5 mg/kg/día oralmente;

Como está claramente demostrado por la ausencia de tumores en los animales ovariectomizados (grupo 2), el desarrollo de tumores mamarios inducidos por DMBA es estrógeno dependiente. Como se esperaba, también el tamoxifeno mostró propiedades antitumorales por inhibición del desarrollo de tumores mamarios en este modelo. Sorprendentemente, y en contraste con el efecto visto con la dosis de EE, E4 de 0,125 mg/kg/día a una dosis agonística equipotente de 2,5 mg/kg/día suprimió notablemente el desarrollo del tumor mamario. Además, esta dosis particular de E4 fue tan eficaz como el tamoxifeno en la prevención del crecimiento de tumores inducidos por DMBA.

Ejemplo 4

El estetrol y el tamoxifeno fueron posteriormente evaluados en una segunda prueba de DMBA en ratas para evaluar las relaciones de dosis-respuesta en la prevención del desarrollo de tumores mamarios en ratas. El procedimiento experimental como se expone en el ejemplo 3 fue usado como un estudio de prevención para tratar a los animales (12 animales por grupo) durante 8 semanas consecutivas después de la inducción del tumor con dosificaciones orales de o bien estetrol o bien tamoxifeno. Las ratas expuestas a DMBA fueron asignadas de forma aleatoria a grupos de tratamiento, recibiendo el tratamiento oral siguiente:

- Grupo 1 los animales recibieron tratamiento oral con placebo con un vehículo de 3,0 ml/kg/día (20% peso/vol de solución de hidroxipropil- beta-ciclodextrina en agua);

- Grupo 2 los animales recibieron oralmente tamoxifeno en una única dosis diaria de 1 mg/kg;

- Grupo 3 los animales recibieron oralmente tamoxifeno en una única dosis diaria de 1 mg/kg;

- Grupo 4 los animales recibieron oralmente tamoxifeno en una única dosis diaria de 3 mg/kg;

- Grupo 5 los animales recibieron oralmente estetrol en una única dosis diaria de 0,5 mg/kg;

- Grupo 6 los animales recibieron oralmente estetrol en una única dosis diaria de 1,0 mg/kg;

- Grupo 7 los animales recibieron oralmente estetrol en una única dosis diaria de 1,5 mg/kg;

- Grupo 8 los animales recibieron oralmente estetrol en una única dosis diaria de 2,0 mg/kg;

- Grupo 9 los animales recibieron oralmente estetrol en una única dosis diaria de 2,5 mg/kg;

- Grupo 10 los animales recibieron oralmente estetrol en una única dosis diaria de 3,0 mg/kg.

ES 2 299 730 T3

Durante el periodo de tratamiento de 8 semanas, la aparición de tumores palpables y el número de tumores fueron determinados semanalmente. El número de tumores mamarios en la necropsia está representado en la Figura 2. Como está previsto, el tamoxifeno mostró un efecto antiproliferativo en el desarrollo de tumores mamarios en este estudio de prevención. En ninguno de los grupos de tamoxifeno (1, 2, y 3 mg/kg/día) se desarrollaron tumores palpables. El tratamiento oral con estretol (0,5-3,0 mg/kg/día) también mostró una inhibición de la formación del tumor mamario dependiente de la dosis, confirmando además su efecto antiproliferativo en el crecimiento del tumor. Además, y como se observó para el tamoxifeno, el tratamiento con 2,5 y 3,0 mg/kg/día de estretol protegió a las ratas completamente del desarrollo de tumores

10

15

20

25

30

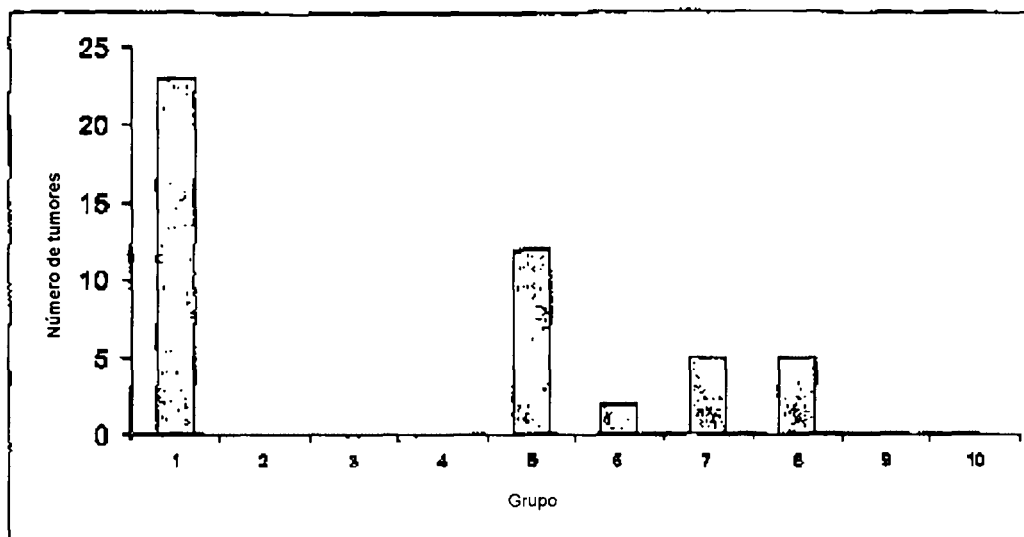


Figura 2. Número de tumores mamarios por grupo de tratamiento (n=12)

35

Grupo 1 tratamiento oral con 3,0 ml/kg/día vehículo;

40

Grupo 2 tamoxifeno 1 mg/kg/día oralmente;

Grupo 3 tamoxifeno 2 mg/kg/día oralmente;

Grupo 4 tamoxifeno 3 mg/kg/día oralmente;

45

Grupo 5 estretol (E4) 0,5 mg/kg/día oralmente;

Grupo 6 E4 1,0 mg/kg/día oralmente;

50

Grupo 7 E4 1,5 mg/kg/día oralmente;

Grupo 8 E4 2,0 mg/kg/día oralmente;

55

Grupo 9 E4 2,5 mg/kg/día oralmente;

Grupo 10 E4 3,0 mg/kg/día oralmente.

Ejemplo 5

60

Para valorar la eficacia del estretol para reducir el número y tamaño de tumores mamarios preexistentes, el estretol fue evaluado en una versión modificada (diseño terapéutico) del modelo de tumor inducido por 7, 12 dimetil-benzantraceno (DMBA) en ratas. Como se expone en el ejemplo 3, a las ratas Sprague-Dawley hembras les fueron dados 16 mg de DMBA a la edad de 50 días. El desarrollo del tumor mamario permitió proceder hasta 8 semanas después del tratamiento de DMBA. Los animales fueron posteriormente asignados a uno de seis grupos, recibiendo durante 4 semanas un tratamiento oral diario con placebo, tamoxifeno o estretol como sigue:

65

- *Grupo 1* los animales recibieron tratamiento con placebo en una única dosis diaria de 3,0 ml/kg de vehículo (20% peso/vol de solución de hidroxipropil-beta-ciclodextrina en agua);

ES 2 299 730 T3

- *Grupo 2* los animales fueron castrados quirúrgicamente y recibieron tratamiento con placebo con 3,0 ml/kg/día de vehículo;

- *Grupo 3* los animales recibieron tamoxifeno en una dosis de 1 mg/kg;

- *Grupo 4* los animales recibieron estetrol en una dosis de 1,0 mg/kg;

- *Grupo 5* los animales recibieron estetrol en una dosis de 3,0 mg/kg

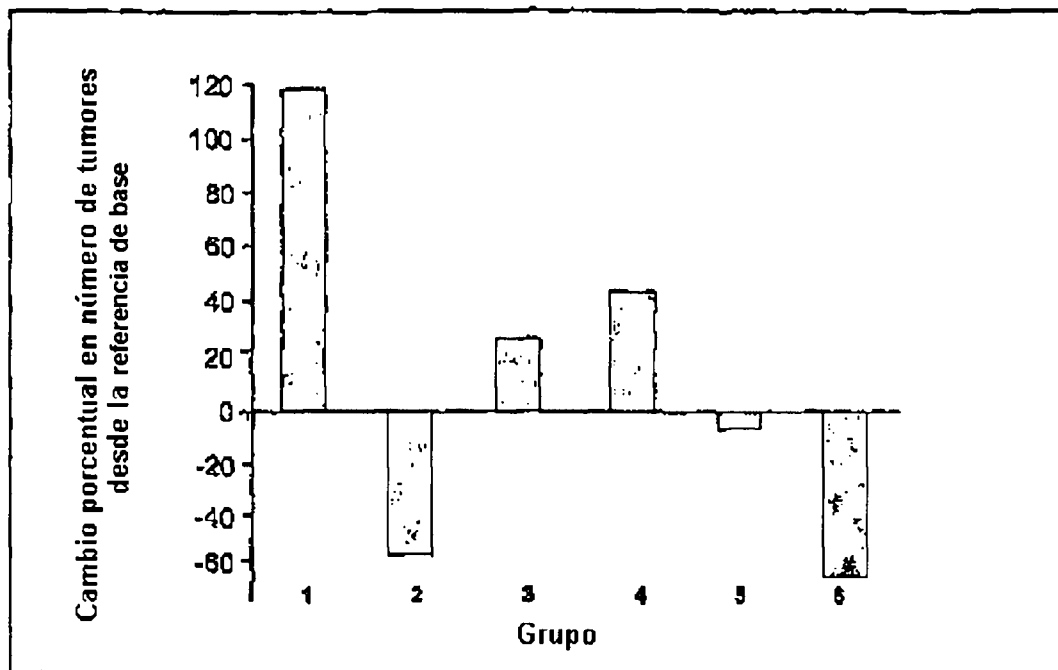
- *Grupo 6* los animales recibieron estetrol en una dosis de 10,0 mg/kg

Las dosis orales de estetrol y tamoxifeno fueron seleccionadas basándose en conclusiones precedentes que muestran una supresión parcial o completa del desarrollo del tumor mamario en un modo preventivo del modelo DMBA (véase ejemplo 3 y ejemplo 4).

Durante la terapia, se determinó la progresión o desaparición de tumores palpables mamarios y el tamaño de los tumores semanal. En la necropsia fueron contados y medidos los tumores y fue calculado el cambio desde la referencia de base al principio del tratamiento.

En animales tratados con excipiente (n=9) el cómputo del tumor aumentó considerablemente de 16 al principio del tratamiento a 35 después de 4 semanas de terapia. Las ratas ovariectomizadas (n=8) mostraron una reducción del 53% en cómputo del tumor de 15 al principio del tratamiento a 7 en la necropsia. A pesar de su eficacia en la prevención del desarrollo del tumor mamario inmediatamente después de la inducción del tumor con DMBA, el tamoxifeno en una dosis de 1 mg/kg/día no impidió un aumento adicional en el número de tumores cuando fue administrado 8 semanas después de la inducción por DMBA. En ratas tratadas con tamoxifeno (n=8) el número de tumores siguió aumentando de 15 al principio del tratamiento a 19 en la necropsia. De manera interesante, el estetrol, dependiendo de la dosis, redujo el número de tumores mamarios preexistentes durante la prueba terapéutica de 4 semanas. En las ratas tratadas con estetrol con una dosis de 1 mg/kg/día (n=9), el estetrol fue marginalmente eficaz como se indica por un aumento de 16 tumores al principio del tratamiento a 23 tumores en la autopsia. En las ratas tratadas con 3 mg/kg/día de estetrol (n=9) el número de tumores fue ligeramente reducido de 16 al principio del tratamiento a 15 en la necropsia. Además, en las ratas tratadas con 10 mg/kg/día de estetrol (n=10) el número de tumores disminuyó de 18 al principio del tratamiento a 7 en la necropsia.

Por lo tanto, a partir del análisis de la desaparición neta de tumores mamarios es evidente que la eficacia del estetrol es comparable a la ovariectomía. El tamoxifeno, con una dosis efectiva para prevenir el brote de tumores mamarios, fue inefectivo en los estadios más tardíos del modelo para contrarrestar el desarrollo adicional y la progresión de los tumores mamarios. Expresando el número de tumores como un cambio porcentual de la referencia de base al principio del tratamiento (figura 3), la alta eficacia terapéutica del estetrol se vuelve claramente evidente



ES 2 299 730 T3

Figura 3. Receptividad de los tumores preexistentes a la ovariectomía o a 4 semanas de tratamiento oral con tamoxifeno o estetrol

- Grupo 1 tratamiento oral con 3,0 ml/kg/día de vehículo;
- Grupo 2 animales castrados quirúrgicamente que reciben un tratamiento con placebo de 3,0 ml/kg/día de vehículo;
- Grupo 3 tamoxifeno 1 mg/kg/día oralmente;
- Grupo 4 estetrol 1 mg/kg/día oralmente;
- Grupo 5 estetrol 3 mg/kg/día oralmente;
- Grupo 6 estetrol 10 mg/kg/día oralmente.

De forma similar, expresando los tamaños de los tumores como cambio porcentual desde la referencia de base, el tratamiento con estetrol (como la ovariectomía) mostró ser eficaz en provocar una reducción pronunciada del tamaño del tumor así como un efecto grupal neto (figura 4). Aunque se observó una reducción de tamaño del tumor para ratas tratadas individualmente, el equilibrio neto del tratamiento de los animales con tamoxifeno fue menos favorable, mostrando un aumento del tamaño del tumor como efecto grupal neto.

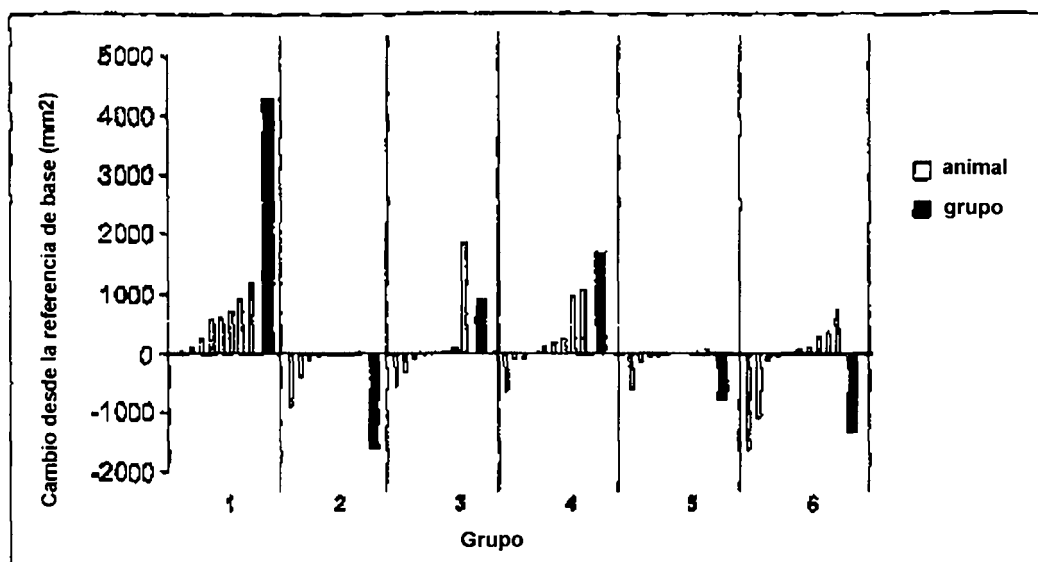


Figura 4. Carga de tumor mamario por animal (barras blancas) y por grupo (barras negras) en respuesta a la ovariectomía o a 4 semanas de tratamiento con tamoxifeno o estetrol

- Grupo 1 tratamiento oral con 3,0 ml/kg/día de vehículo;
- Grupo 2 animales castrados quirúrgicamente que recibieron un tratamiento con placebo con 3,0 ml/kg/día de vehículo;
- Grupo 3 tamoxifeno 1 mg/kg/día oralmente;
- Grupo 4 estetrol 1 mg/kg/día oralmente;
- Grupo 5 estetrol 3 mg/kg/día oralmente;
- Grupo 6 estetrol 10 mg/kg/día oralmente.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citada por el solicitante ha sido recopilada exclusivamente para la información del lector. No forma parte del documento de patente europea. La misma ha sido confeccionada con la mayor diligencia; la OEP sin embargo no asume responsabilidad alguna por eventuales errores u omisiones.

Patentes citadas en la descripción

- US 4937238 A, Lemon [0007]
- 5 • US 5340584 A, Spicer [0008] [0044] [0046]
- WO 9426207 A [0009] [0009]
- US 5340585 A [0009] [0009]
- 10 • WO 02094276 A [0010]
- WO 0230355 A, Kragie [0011]

15 **Bibliografía distinta de patentes citada en la descripción**

• **SIMARD; LABRIE** Keoxifene shows pure antiestrogenic activity in pituitary gonadotrophs *Mol: Cell. Endocrinol*, 1985, vol. 39, 141-144 [0006]

- 20 • **LIPPERT TH et al.** *Steroids*, 2000, vol. 65, 357-69 [0011]
- **TULCHINSKY et al.** *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1975, vol. 40, 560-567 [0014]
- **PAECH et al.** *Science*, 1997, vol. 277, 1508-1510 [0020]
- 25 • **TALCAYAMA et al.** *Fertility Sterility*, 1998, vol. 69, no. 4. 709-13 [0062]
- **OSBOURN et al.** *Biochemistry*, 1993, vol. 32, 6229-6236 [0082]
- 30 • **CHENG et al.** *Biochem. Pharmacol*, 1973, vol. 22, 3099-3108 [0082]
- **HUGGINS et al.** *Nature*, 1961, vol. 19, 204-207 [0086]
- **SYLVESTER et al.** *Cancer Research*, 1982, vol. 42, 4943-4947 [0086]
- 35 • **HOLLINGSWORTH et al.** *Breast Cancer Research and Treatment*, 1998, vol. 47, 63-70 [0086] [0086] [0086]
- **DAUVOIS et al.** *Breast Cancer Treatment*, 1989, vol. 14, 299-306 [0086]
- 40 • **KELLY et al.** *Eur. J. Cancer*, 1979, vol. 15, 1243-1251 [0086]
- **RUSSO et al.** *Lab. Invest*, 1987, vol. 57, 112-137 [0086]

45

50

55

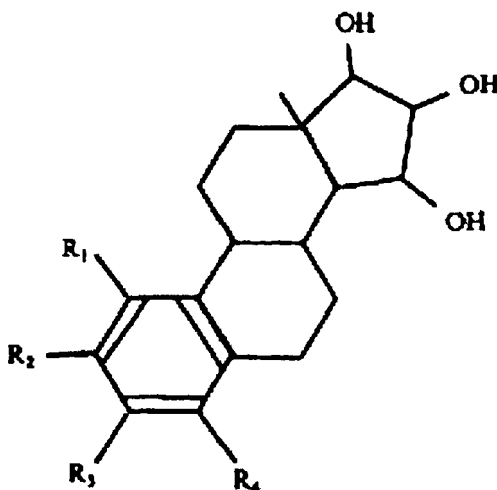
60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de un componente estrogénico seleccionado del grupo que consiste en:

sustancias representadas por la fórmula siguiente



donde R₁, R₂, R₃, R₄ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi con 1-5 átomos de carbono;

precusores capaces de liberar una sustancia según la fórmula mencionada cuando se usan en el presente método, dichos precusores siendo derivados de dichas sustancias donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidróxilo ha sido sustituido por un radical acilo de un hidrocarburo carboxílico, ácido sulfónico o ácido sulfámico de 1-25 átomos de carbono; tetrahidrofuranilo; tetrahidropiranilo; o residuo glicosídico de cadena recta o ramificada que contiene 1-20 unidades glicosídicas por residuo; y

mezclas de una o más de las sustancias y/o precusores mencionados;

en la producción de una composición farmacéutica para el uso en un método de tratamiento o prevención de tumores sensibles al estrógeno en un mamífero, siendo dichos tumores sensibles al estrógeno siendo seleccionados del grupo que consiste en cáncer de mama y cáncer uterino, cáncer ovárico, endometriosis, fibroides uterinos, hiperplasia prostática benigna y melanoma; y comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto estrogénico a dicho mamífero y no comprendiendo la administración de una composición de GnRH.

2. Uso de un compuesto estrogénico tal y como se define en la reivindicación 1 en la producción de una composición farmacéutica para el uso en un método de tratamiento o prevención de tumores sensibles al estrógeno en un mamífero, dichos tumores sensibles al estrógeno siendo seleccionados del grupo que consiste en cáncer de mama y cáncer uterino, cáncer ovárico, endometriosis, fibroides uterinos, hiperplasia prostática benigna y melanoma; comprendiendo dicho método la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto estrogénico en combinación con un inhibidor de la aromataasa.

3. Uso de un compuesto estrogénico tal y como se define en reivindicación 1 en la producción de una composición farmacéutica para el uso en un método de tratamiento de tumores sensibles al estrógeno en un mamífero siendo dichos tumores sensibles al estrógeno seleccionados del grupo que consiste en cáncer de mama y cáncer uterino, endometriosis de cáncer ovárico, fibroides uterinos, hiperplasia prostática benigna y melanoma; comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto estrogénico a dicho mamífero.

4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde no más de 3 de R₁, R₂, R₃, R₄ son átomos de hidrógeno.

5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 donde R₃ representa un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi.

6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde al menos 3 de los grupos R₁, R₂, R₃, R₄ representan átomos de hidrógeno.

7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el método comprende la administración ininterrumpida del componente estrogénico durante un periodo de al menos 5 días, preferiblemente de al menos 30 días.

ES 2 299 730 T3

8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el método comprende la administración oral, transdérmica, intravenosa o subcutánea del compuesto estrogénico.

9. Uso según la reivindicación 8, donde el método comprende la administración oral.

10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el compuesto estrogénico es administrado en una cantidad de al menos 1 μg por kg de peso corporal al día, preferiblemente de al menos 5 μg por kg de peso corporal al día.

11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde los tumores sensibles al estrógeno son seleccionados del grupo que consiste en cáncer de mama y cáncer uterino.

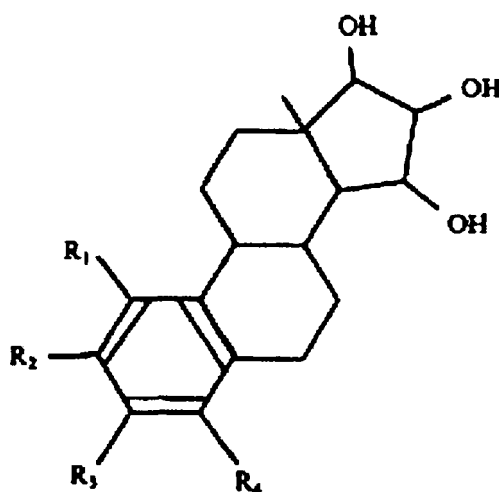
12. Uso según la reivindicación 2, donde el inhibidor de la aromatasas es coadministrado en una cantidad eficaz para suprimir el nivel de 17β -estradiol en el suero sanguíneo por debajo de 10 pg/ml, más preferiblemente por debajo de 5 pg/ml, en la forma más preferida por debajo de 1 pg/ml.

13. Uso según la reivindicación 1 o 3, donde el método comprende la coadministración de un inhibidor de la aromatasas.

14. Composición farmacéutica que contiene:

a. al menos 0,01 mg de un inhibidor de aromatasas;

b. al menos 0,05 mg de un componente estrogénico seleccionado del grupo que consiste en sustancias representadas por la fórmula siguiente



donde R₁, R₂, R₃, R₄ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi con 1-5 átomos de carbono;

precusores capaces de liberar una sustancia según la fórmula mencionada cuando se usan en el método presente, dichos precusores siendo derivados de dichas sustancias donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidróxilo ha sido sustituido por un radical acilo de un hidrocarburo carboxílico, ácido sulfónico o ácido sulfámico de 1-25 átomos de carbono; tetrahidrofuranilo; tetrahidropiraniilo; o residuo glicosídico de cadena recta o ramificada que contiene 1-20 unidades glicosídicas por residuo; y mezclas de una o más de las sustancias y/o precusores mencionados; y

c. excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, donde no más de 3 de R₁, R₂, R₃, R₄ son átomos de hidrógeno.

16. Composición farmacéutica según la reivindicación 14 o 15, donde R₃ representa un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi.

17. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 14-16, donde al menos 3 de los grupos R₁, R₂, R₃, R₄ representan átomos de hidrógeno.

ES 2 299 730 T3

18. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 14-17, donde la composición contiene un inhibidor de la aromatasa en una cantidad equivalente a una dosificación oral de al menos 0,05 mg de anastrozol.

5 19. Sistema de administración de medicamentos que comprende una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 14-17, siendo dicho sistema de administración de medicamentos seleccionado del grupo que consiste en una unidad de dosificación oral; un fluido inyectable; un supositorio; un pesario; un gel; y una crema.

10 20. Kit farmacéutico que comprende una o más unidades de dosificación que contienen al menos 0,05 mg del compuesto estrogénico tal y como se define en reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una o más unidades de dosificación que contienen al menos 0,01 mg de un inhibidor de la aromatasa, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 21. Kit farmacéutico según la reivindicación 20, donde las unidades de dosificación son unidades de dosificación oral.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65