

(19)



(10)

LT 4291 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **4291**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/565**
///(A61K 31/565,
A61K 31:565)
(A61K 31/565,
A61K 31:135)

(21) Paraiškos numeris: **97-107**

(22) Paraiškos padavimo data: **1997 06 20**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1997 10 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1998 02 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/EP95/05106**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1995 12 23**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 06 20**

(31, 32, 33) Prioritetas: **44 47 402.4, 1994 12 23, DE**

(72) Išradėjas:

Kristof Chwalisz, DE
Klaus Stoeckemann, DE

(73) Patent savininkas:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Muellerstrasse 178, D-13353 Berlin, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Junginiai, veikiantys prieš progesteroną ir estrogeną, skirti bendrai moterų kontracepcijai

(57) Referatas:

Šis išradimas aprašo vaistų, skirtų moterų kontracepcijai sukūrimą, panaudojant bent vieną junginį su antagonistiniu progesteronui (PA) veikimu ir bent vieną junginį su priešestrogeniniu (AO) veikimu, kuriuose atitinkamai kiekvieno iš jų yra ovuliaciją neslopinanti dozė, ir sudaro atskirą dozuotą vienetą.

Šis išradimas priskiriamas mažiausia vieno junginio su antagonistiniu progesteronui veikimu ir mažiausia vieno junginio su priešestrogeniniu veikimu, kur atitinkamai kiekvienas jų yra ovuliacijos neslopinančia doze, panaudojimui atskiru dozuotu vienetu, vaistams, skirtiems moterų kontracepcijai, gauti.

Pagal išradimą gautieji vaistai apsaugo nuo pastojimo imlumo slopinimo pagrindu, sutrukdant apvaisintos kiaušaląstės implantaciją į gimdos gleivinę nesutrukdant ovuliacijos ar ciklo (mėnesinių).

Visame pasaulyje peroralinių kontraceptinių priemonių vartojimas tapo visuomeniniu veiksmu, ir negalima vaizduoti, kad to nėra. Ypač tuo aspektu, kad labai greitai augantis gyventojų skaičius būtinai reikalauja patobulinti iki šiol naudotus moterų vaisingumo kontrolės būdus.

Konkuruojančių progesterono antagonistų panaudojimas patelių vaisingumo kontrolei svarstomas jau keletą metų įvairioms gyvūnų rūšims, taip pat ir žmonėms, kaip galima spręsti iš sekančių pateiktų publikacijų; be to, pateikiamas ypatingai RU 486 (11β-[4-dimetilamino)fenil]-17β-hidroksi-17α-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ono; EP-A-0 057 15) panaudojimas. Ryšium su tuo, pateikiama:

Collins et al., Blockade of the spontaneous mid-cycle gonadotropin surge in monkeys by RU 486; A progesterone antagonist or agonist. J. Clin. Metab., 63:1270-1276(1986);

Croxatto, H.B., Salvatierra 1990 Cyclic use of antigestagens for fertility control. IIIrd Internal Symposium on Contraception, Heidelberg, June 19-23, 1990;

Danford et al., Contraceptive potential of RU 486 by ovulation inhibition. III. Preliminary observations on once weekly administration. Contraception 40: 195-200 (1989);

Kekkonen et al., Lahteenmaki P 1990 Interference with ovulation by sequential treatment with the antiprogesterone RU 486 and synthetic progestin. *Fertil Steril [Fertile Sterile]* 53: 4747 (1990);

Puri et al., Gonadal and pituitary responses to progesterone antagonist ZK 98 299 during the follicular phase of the menstrual cycle in bonnet monkeys. *Contraception* 39(2): 227-243 (1989);

Puri et al., Contraceptive potential of the progesterone antagonist ZK 98 734 ((Z)-11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propenyl)estra-4,9-dien-3-on): Effect on folliculogenesis, ovulation and corpus luteum function in bonnet monkeys. In Moudgal et al., (eds) (1990).

Kontraceptinis progesterono antagonistų veiksmingumas sąlygojamas, viena vertus, ovuliaciją slopinančiu poveikiu, kita vertus, tiesioginiu poveikiu į gimdos gleivinę. Čia reikia priminti, kad konkuruojančių progesterono antagonistų, kurie slopina ovuliaciją, dozė labai stipriai priklauso nuo esamų konkuruojančių progesterono antagonistų:

RU 486 tipo progesterono antagonistai yra mažai disocijuoti junginiai su stipriai išreikštu ovuliaciją slopinančiu poveikiu.

Kalbant apie onapristono tipo antagonistus, turima omenyje gimdos gleivinei specifiniai (stipriai disocijuoti) junginiai, kurie slopina ovuliaciją tik esant didelėms dozėms. Tokių progesterono antagonistų pastovus naudojimas lėtina gimdos gleivinės augimą, be to, ovuliacinis ir mėnesinis ciklas nėra trikdomas. Gimdos gleivinėje sutrinka gimdos gleivinės liaukų vystymasis ir suplonėja stroma, ir dėl to sutrinkama apvaisinto kiaušinėlio implantacija (implumo slopinimas).

11 β -Arilu ar 11 β ,19-arilais pakeistų steroidų klasė farmakologiškai skiriasi stipriu antagonistiniu progesteronui ar gliukokortikoidams veiksmingumu. Todėl RU 486 gali būti panaudotas, viena vertus, nutraukti terapiškai indukuotam nėštumui (žmogui abortą sukelianti dozė kombinacijoje su prostaglandinu yra 200-600 mg; EP-A 0 139 608), o antra vertus, gydyti Cushing'o sindromui dėl šio junginio antagonistinio poveikio gliukokortikoidų receptoriams.

Kitą galimybę panaudoti progesterono antagonistus moterų vaisingumo kontrolei, taip vadinamą "LH 2" gydymą, pasiūlė Swan ir kt. [The effect of RU 486 administration during the early luteal phase on bleeding pattern, hormonal parameters and endometrium, Human Reproduction 5(4): 402-408(1990)], duodant antrą dieną po geltonkūnio hormonų (LH) padidėjimo moterų mėnesinių cikle (tai yra apie 14, 15 ar 16 dieną) vienkartinę ovuliaciją slopinančią RU 486 dozę (geltonkūnio kontracepcija). RU 486 vartojimas šitoje mėnesinių ciklo atkarpoje nesutrikdo ciklo. RU 486 panaudojimas kitose ciklo fazėse apie 1 mg/dienai dozėmis sukelia amenorėją ar kraujavimą. Tiesa, šis būdas neturi praktinės reikšmės, kadangi paprastas ir tikslus LH didžiausio padidėjimo momento nustatymas vis dar yra problema.

Glasier ir kt. [Mifepristone (RU 486) compared with high-dose estrogen and progesteron for emergency postcoital contraception, The New England J. of Med. 327: 1041-1044 (1992)] aprašė RU 486 panaudojimą postkoitalinėje kontracepcijoje (neatidėliotina postkoitalinė kontracepcija). Apart didelio veiksmingumo, šis būdas turi nežymių šalutinių poveikių. Šiame tyrime dideliame moterų skaičiui pailgėjo ciklas. Šis poveikis visų pirma gali būti priskirtas antiovuliaciniam RU 486 poveikiui.

Toliau WO 93/23020 patente aprašoma, kad konkuruojantys progesterono antagonistai gali būti panaudoti moterų vaisingumo kontrolei doze, kuri yra mažesnė už dozę, sukeliančią abortą, ir ovuliaciją slopinančią dozę. Kalbama apie bendrą savaitinį arba daugkartinį ir reguliarų naudojimą.

EP-A 0 219 447 patente taip pat aprašoma, kokį poveikį gimdos gleivinės diferenciacijos būsenai turi kasdieninis progesterono antagonistų 10-200 mg dozės vartojimas moterų ciklo folikulų susidarymo arba, nors ir nebūtinai, taip pat ir geltonkūnio fazėje iki 4 dienų. Kartu su tuo paaiškėję pakitimai gimdos gleivinėje naudojami implantavimo momentui nustatyti, apvaisinant *in vitro*.

Batista ir kt. [Daily administration of the progesterone antagonist RU 486 prevents implantation in the cycling guinea pig. Am. J. Obstet. Gynecol. 165: 82-86 (1991)] taip pat aprašė RU 486 panaudojimą patelių vaisingumo kontrolei, kur

naudojant kasdien prieš poravimąsi ir per visą likusį ciklą ovuliaciją slopinančia doze, jūrų kiaulytėms sutrukdomas implantavimas .

Panaudojęs modeliu žiurkės, Kawano ir kt. [Effect of RU 486 on Glycogen Metabolism in Endometrium. *Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica*, 41: 1507-1511 (1989)] aprašė RU 486 įtaką į gimdos gleivinės glikogenų metabolizmą; 30 mg/kg kūno svorio dozė taip kad sėkmingai sutrukdo kiaušinėlio implantaciją. Tiesa, preparatas panaudojamas 2 ar 4 nėštumo dieną.

Hormoninis implantacijos reguliavimas yra būdingas atskirai rūšiai. Visuose iki šiol ištirtuose žinduoliuose sėkmingai implantacijai būtinas ovarinio progesterono buvimas. Tiesa, su pašalintomis po suporavimo kiaušidėmis, progesteronu palaikomoms žiurkėms ir pelėms neduodant estrogeno, implantacija nevyksta (Finn CA, Porter DG [1975] Implantation of ova [Chapter 6] and The control of implantation and the decidual reaction [Chapter 8]; In Finn CA and Porter [eds] *The Uterus*, Elek Science, London, pp 57-73; 86-95). Jei šioms gyvūnų rūšims leidžiamas estrogenas, tuoj pat įvyksta blastulės implantacija (uždelstos implantacijos modelis, delayed implantation model). Šie stebėjimai rodo, kad kai yra progesterono, ovarinis estrogenas indukuoja žinduoliams implantaciją. Jau ir anksčiau buvo žinoma, kad jūrų kiaulytėms ir primatams ovarinis estrogenas implantacijai nėra esminis. Jūrų kiaulytėms, kurioms po suporavimo buvo pašalintos kiaušidės, implantacija įvyksta tik po progesterono panaudojimo (be papildomo estrogeno panaudojimo) (Deansley R [1972] Retarded embryonic deficiency and decidual collapse; *J Reprod Fert* [1972]28: 241-247).

Didelės tiek antiestrogenų, tiek ir estrogenų dozės slopina implantaciją žiurkėms ir pelėms (Martin L, Cox RJ, Emmens CW [1963] Further studies in the effects of estrogens and antiestrogens on early pregnancy in mice. *J. Reprod Fertil* 5:239-247; Singh MM, Kamboj VP [1992] Fetal resorption in rats treated with antiestrogen in relation to luteal phase nidatory estrogen secretion. *Acta endocrinol* 126:444-50). Implantaciją slopinantis antiestrogenų poveikis su daliniu estrogeniniu poveikiu (nafoksidinas, centchromanas, tamoksifenas) aprašytas taip pat ir jūrų

kiaulytėms. Neaišku, ar ankščiau paminėtų antiestrogenų implantaciją slopinantis poveikis aiškintinas antagonistiniu ar agonistiniu poveikiu, kadangi estrogenas didelėmis dozėmis taip pat trukdo implantaciją jūrų kiaulytėms.

Estrogeno antagonistų (centchromanas) panaudojimas kontracepcijai, skirtai žmonėms, taipogi aprašytas (Nittyanand S, Kamboj VP [1992]Centchroman: contraceptive efficacy and safety profile. International Conference on Fertility Regulation, November 5-8, 1992 Bombay, India, Programme and abstracts). Esant veikliosioms dozėms, atsiranda nepageidautini šalutiniai poveikiai, kuriuos sąlygoja pastovus estrogenų antagonistų poveikis. Estrogeno trūkumas, kuris gali atsirasti po ilgalaikio antiestrogeno naudojimo, bent jau apriboja reguliarių jų panaudojimą kontracepcijai.

Pagaliau iš DE-A 42 13 005 patento seka aromatazės inhibitorių panaudojimas subrendusio amžiaus primatų patelėms tokiomis dozėmis, kurios iš esmės nepaveikia primatų patelių mėnesinių ciklą. Aromatazės inhibitoriai blokuoja estrogenų biosintezę jos metabolinėje priešstadijoje. Kontraceptiniam poveikiui reikalingos dienos dozės absoliutus dydis visiškai priklauso nuo panaudoto aromatazės inhibitoriaus rūšies. Didelio aktyvumo aromatazės inhibitorių dienos dozė paprastai yra tarp 0,05 iki 30 mg. Mažiau aktyvių aromatazės inhibitorių dienos dozė gali būti daug didesnė.

Šio išradimo tikslas - paruošti preparatą gimdos gleivinės kontracepcijai (gimdos gleivinės imlumo slopinimas, poskoitalinis panaudojimas, "poreikio" piliulės), kuris neturėtų ankščiau paminėtų nepageidaujamų šalutinių poveikių ir tuo pat metu turėtų didesnę kontraceptinį patikimumą negu atitinkamų pavienių komponentų atskiras panaudojimas.

Terminas "poreikio piliulės" turi būti suprantamas kaip peroraliniu būdu vartojamas vaistas, kuris, geriausiai panaudojus vieną kartą prieš lytinius santykius, sutrukdytų apvaisinimą. Tokia priemonė, sukurta naudojant vien tik vieną iš konkuruojančių progesterono antogonistų, aprašyta nepublikuotoje vokiečių patentinėje paraiškoje P 44 38 820.9.

Ši užduotis išsprendžiama tokiu būdu: mažiausiai vienas junginys su progesteronui antagonistiniu (PA) veikimu ir mažiausiai vienas junginys su antiestrogeniniu (AO) veikimu, kur atitinkamai kiekvienas jų yra neslopinančia ovuliacijos doze, panaudojamas kaip atskiras dozuotas vienetas, gaminant vaistus skirtus moterų kontracepcijai.

Šiuo metu buvo nustatyta, kad progesteronų antagonistų ir antiestrogenų kombinacija sinergetiškai slopina gimdos gleivinės proliferaciją ir diferenciaciją, ir taip atskirų komponentų poveikis prieš vaisingumą, esant atitinkamai dozei kombinacijoje, arba sustiprinamas arba, norint pasiekti panašų poveikį, gautą naudojant pavienius komponentus atskirai, pavieniai komponentai kombinacijoje gali būti dozuojami mažesniais kiekiais.

Priemonė, turinti mažiausiai vieną junginį, veikintį prieš gestageną, ir mažiausiai vieną junginį, veikiantį prieš estrogeną, ypatingai gyvybės pradėjimui ir nėštumo nutraukimui ir taip pat gydymui nuo ginekologinių sutrikimų, arba mažiausiai vieno junginio su antiestrogeniniu veikimu panaudojimas sukūrimui vaistų, skirtų duotosioms indikacijoms, yra patentu EP-A 0 310 541 objektas.

Farmaciniai preparatai poskoitalinei vaisingumo kontrolei, kuriuose yra konkuruojantis progesterono antagonistas (antigestagenas), taip pat progesterono arba estrogeno sintezės inhibitoriai, yra aprašyti US patente 4670426. Naudojamų konkuruojančių progesterono antagonistų tipiniais atstovais minimi fluocinolonacetonidas, triamcinolonacetonidas, steroidai su cikliniu 16,17-acetaliu su acetonu ir 11β [-4-(dimetilamino)fenil]- 17β -hidroksi- 17α -(1-propinil)estra-4,9-dien-3-onas (RU 38 486) ir analogiški dariniai. Be to, tipinis kiekis yra tarp 20 ir 50 mg. Progesterono ir estrogeno sintezės inhibitorių pavyzdžiais pateikiami aminogliutetimidai, 4β , 17α -dimetil- 17β -hidroksi-3-okso- 4α ,5-epoksi- 5α -androstan-2 α -karbonitrilas, 20,25-diazocholesterolis ir junginiai su ekvivalentiniu aktyvumu (jų dozės yra nuo 300 iki 1000 mg). Pagal US patentą Nr.4670426, preparatų panaudojimas gali būti sėkmingas, pradedant vartoti galimai anksčiau pirmąją savaitę po lytinių santykių 3-jų dienų laikotarpiu; geriausia, vartojimą tęsti nuo 2 iki

6 dienų. Naudojant kartu abi preparato sudedamąsias dalis, implantacijos ir tuo pačiu nėštumo sukliudymas sąlygojamas sinergetinio efekto; šio sukliudymo sėkmingumas yra nuo 90 % arba didesnės eilės.

Dabar taip pat buvo nustatyta, kad apart antigestagenų (konkuruojantys progesterono antagonistai), grynai estrogenų antagonistai, tokie kaip 7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolis (ICI 182780), taip pat slopina implantaciją jūrų kiaulytėms. Šis atradimas parodo, kad jūrų kiaulytėms, kitaip negu iki šiol manyta, estrogenai taip pat vaidina svarbų vaidmenį implantacijoje.

Taip pat netikėtai buvo rasta, kad progesterono antagonistų su antiestrogenu kombinacijos davimas jūrų kiaulytėms priešimplantacinėje fazėje (1-7 dienos *post coitum*) turi sinergetinį poveikį. Šie stebėjimai parodo, kad šitoms rūšims estrogenai susidaro blastulėje. Panaši situacija yra ir su žmonėmis.

Pagaliau, didelis šio išradimo pranašumas pagrįstas ne tik maža veikliųjų medžiagų doze; viena vertus, galimas monoterapijoje naudojamų veikliųjų medžiagų kiekio sumažinimas dėl sinergetinio efekto, o kita vertus, galima panaudoti žemesnes, ovuliacijos neslopinančias dozes. Tokiu būdu nepakenkiama moterų mėnesinių ciklo cikliškumui (kaip tai atsitinka su ovuliaciją slopinančiomis medžiagomis, tokiomis kaip RU 486), ir organizmas neapkraunamas nereikalingai dideliu konkuruojančių progesterono antagonistų arba antiestrogenų kiekiu. Tokios progesterono antagonistų/antiestrogenų kombinacijos panaudojimas gerai apsaugo nuo pastojimo, t.y., reguliarus tokio vaisto naudojimas (kasdien, reguliariai 3-7 dienas) sutrukdo implantuotis blastulei, nepaveikiant ciklo. Be to, kontracetinis patikimumas padidinamas, naudojant vienkartinai pagal poreikį prieš lytinį aktą, nepriklausomai nuo panaudojimo dienos cikle ("poreikio piliulės"), arba po lytinio akto.

Sumažinus antiestrogeno dozes, nebeatsiras estrogeno trūkumo. Taip galima pasiekti antiestrogeno veikimo į gimdos gleivinę selektyvumo ir išvengti žalingo poveikio į kitus organus, pvz., kaulus, atsirandančio dėl estrogeno trūkumo.

Be to, abiejų komponentų svorių santykis naujuosiuose vaistuose gali būti keičiamas plačiose ribose. Galima naudoti tiek vienodus PA ir AO kiekius, tiek ir vieno iš komponentų perteklių. PA ir AO naudojami kartu, atskirai, vienu metu, pagrindinai nuo 50:1 iki 1:50, dažniausia, nuo 25:1 iki 1:25 ir, ypatingai, nuo 10:1 iki 1:10 svorių santykiu. Pirmenybė teikiama naudojimui tuo pačiu metu. Dažniausiai gali būti naudojama PA ir AO kombinacija dozuotame vienete.

Abu komponentai gali būti naudojami kartą į dieną arba su pertrūkiais visas 3-6 dienas per visą ciklą. Juos galima taip pat naudoti vieną kartą prieš lytinį aktą (pagal poreikį, "poreikio piliulės") nepriklausomai nuo mėnesinių ciklo fazės, arba *post coitum*. Naudojant prieš lytinį aktą, progesterono antagonistas dozuojamas didesnėmis dozėmis, tačiau mažesnėmis nei ovuliaciją slopinančios dozės.

Konkuruojančiais progesterono antagonistais gali būti visi junginiai, kurie inhibuoja progesterono veikimą į gestageno receptorių (progesterono receptorių) ir, be to, neturi gestageninio aktyvumo; inhibavimas gali būti sukeltas pačia duodama medžiaga arba jos metabolitais.

Konkuruojančiais progesterono antagonistais, pagal šį išradimą dažniausiai yra disocijuoti, specifiskai veikiantys gimdos gleivinę junginiai, kurie dažniausiai turi silpną antiovuliacinį aktyvumą. Gali būti panaudoti nedisocijuoti progesterono antagonistai; tuomet jų dozės yra žemesnės už ovuliaciją slopinančią dozę. Pavyzdžiais yra šie steroidai:

11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17β-hidroksi-17α-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-onas (RU 38 486),

11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17β-hidroksi-17α-(1-propinil)-18α-homoestra-4, 9-dien-3-onas ir

11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17αβ-hidroksi-17α-(1-propinil)-17a-homoestra-4,9,16-trien-3-onas (visi iš EP-A 0 057 115),

17α-etinil-17β-hidroksi-11β-(4-metoksifenil)estra-4,9-dien-3-onas (Steroids 37 (1981), 361-382),

11 β -(4-acetilfenil)-17 β -hidroksi-17 α -(1-propinil)estra-4,9-dien-3-onas (EP-A 0 190 759),

4',5'-dihidro-11 β -[4-(dimetilamino) fenil]-6 β -metilspiro[estra-4,9-dien-17 β ,2' (3'H)-furan]-3-onas

4',5'-dihidro-11 β -[4-(dimetilamino) fenil]-7 β -metilspiro[estra-4,9-dien-17 β ,2' (3'H)-furan]-3-onas

11 β -(4-acetilfenil)-19,24-dinor-17,23-epoksi-17 α -chola-4,9,20-trien-3-onas (visi iš US-A 4,386,085);

taip pat ir

EP-A 0 277 676 aprašyti 11 β -aril-14 β -estradienai ir -trienai, 19,11 β -tilteliais sujungti steroidai, EP-A-0 283 428 objektu yra iš EP-A-0 289 073 gautieji 11 β -aril-6-alkil(ar 6-alkenil ar 6-alkinil)estradienai ir -pregnadienai ir iš EP-A-0 321 010 žinomi 11 β -aril-7-metil(arba 7-etil)-estradienai ir taip pat 10 β -H-steroidai iš EP-A-0 404 283, pavyzdžiui, (Z)-11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 α -(3-hidroksi-1-propenil)estr-4-en-17 β -olis.

Toliau tipiniais atstovais pagal išradimą gali būti vartojami išvardinti, pavyzdžiui, konkuruojantys progesterono antagonistai:

11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 α -hidroksi-17 β -(3-hidroksipropil)-13 α -estra-4,9-dien-3-onas (EP-A-0 129 499);

(Z)-11 β -(4-acetilfenil)-17 β -hidroksi-17 α -(3-hidroksi-1-propenil)estra-4,9-dien-3-onas (EP-A-0 190 759);

(Z)-6'-(4-cianfenil)-9,11 α -dihidro-17 β -hidroksi-17 α -(3-hidroksi-1-propenil)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estra-4,9(11)-dien-3-onas ir

(Z)-9,11 α -dihidro-17 β -hidroksi-17 α -(3-hidroksi-1-propenil)-6'-(3-piridinil)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estra-4,9(11)-dien-3-onas

17 α -hidroksi-17 β -(3-hidroksipropil)-11 β -[4-(1-metiletenil)fenil]-13 α -estra-4,9-dien-3-onas (ZK 131 535)

11 β -[4-(3-furanil)fenil]-17 α -hidroksi-17 β -(3-hidroksipropil)-13 α -estra-4,9-dien-3-onas (ZK 135 695)

(Z)-11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 β -hidroksi-17 α -(3-hidroksi-1-propenil)estr-4-en-3-onas

(E)-11 β -[4-[[[acetiloksi]imino]metil]fenil]-17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)estra-4,9-dien-3-onas

(E) -11 β -[4-[[[etoksikarbonil]oksi]imino]metil]fenil]-17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)estra-4,9-dien-3-onas.

Aukščiau išvardintieji PA yra tokio disociacijos tipo, kuriems, esant nustatytoms slenkstinėms dozėms, stebimi gimdos gleivinės pasikeitimai, tuo tarpu ovuliacija (pagrindinis veikimas) neslopinama. Ovuliaciją slopinančios ir persileidimą sukeliančios dozių dalmuo (disociacijos faktorius) gali būti disociacijos matu. Pagal šį išradimą, pirmenybė teikiama disocijuotiems PA.

Šis PA išvardijimas nėra pilnas; taip pat tinka ir kiti paminėtose publikacijose aprašyti konkuruojantys progesterono antagonistai, taip pat ir antagonistai iš čia nepaminėtų publikacijų. Neseniai tapo žinomi nesteroidiniai, veikiantys kaip progesterono receptoriaus antagonistai, junginiai (WO-A 93/211 45), kurie gali būti panaudoti šio išradimo tikslui.

Konkuruojantys progesterono antagonistai gali būti naudojami vietiniu, topiniu, enteriniu, parenteriniu būdu ir per odą. Pirmenybė teikiama peroraliniam panaudojimui, ypač tam tinka tabletės, dražė, kapsulės, piliulės, suspensijos ir tirpalai, kurie gaminami įprastu būdu su galeninėse vaistų formose naudojamais priedais ir nešikliais. Vietiniam ar topiniam panaudojimui tinka, pavyzdžiui, vaginalinės žvakutės, vaginalinis tepalas, implantatai, vaginaliniai žiedai, intrauterinės sistemos (IUDs) arba transkutaninė sistema, tokia kaip pleistras.

Dozuotame vienete yra apie 0,25-50 mg 11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 α -hidroksi-17 β -(3-hidroksipropil)-13 α -estra-4,9-dien-3-ono arba biologiškai ekvivalentinis kito konkuruojančio progesterono antagonisto kiekis.

Veiklūs ekvivalentiniai kiekiai duodami jūros kiaulytėms implantaciją slopinančiame teste (1-7 vaistų davimo diena *post coitum*).

Jeigu pagal išradimą sukurta farmacinė priemonė panaudojama per implantatą, vaginalinį žiedą, IUD ar transkutaninę sistemą, tai panaudojimo sistema turi būti taip sukonstruota, kad per ją kasdien išsiskirianti konkuruojančio progesterono antagonisto dozė šioje srityje būtų nuo 0,25 iki 50 mg.

Pagal išradimą, vartojama konkuruojančių progesterono antagonistų dozė gali būti ovuliaciją neslopinančių ar persileidimą nesukeliančių atitinkamų progesterono antagonistų dozių intervale.

Pagal išradimą, junginiai, veikiantys prieš estrogeną, visų pirma, yra estrogeno antagonistai (konkuruojantys antiestrogenai). Pagal šį išradimą, estrogeno antagonistai gali būti steroidų dariniai, taip pat ir nesteroidiniai junginiai. Pagal šį išradimą, estrogeno antagonistais turi būti laikomi tik tokie junginiai, kurie yra kuo labiau selektyvūs, t.y. kurie pagrindinai tik slopina estrogeno poveikį ir/arba mažina jo koncentraciją.

Estrogeno antagonistai veikia išstumdami estrogeną nuo receptoriaus.

Kaip estrogenų antagonistai gali būti visi naudojami junginiai su konkuruojančiu antiestrogeniniu poveikiu receptoriams. Jie gali būti naudojami apytikriai tokiais pat kiekiais kaip ir komerciniai estrogenų antagonistai, tai reiškia, kad kasdieninė dozė siekia apie 5-100 mg tomoksifeno arba biologiškai ekvivalentinį kito estrogeno antagonisto kiekį.

Nesteroidinių estrogenų antagonistų pavyzdžiais gali būti:

(Z)-N,N-dimetil-2[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoksi]etanaminas (tamoksifenas),
1-[2-[4-(3,4-dihidro-6-metoksi-2-fenil-1-naftalinil)fenoksi]etil]pirolidino hidrochloridas (nafoksidinas),
 α -[4-[2-(dietilamino)etoksi]fenil]-4-metoksi- α -fenilbenzenetanolis (Mer-25),
[6-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-3-benzotienil][4-[2-(1-piperidinil)etoksi]fenil]-metanono hidrochloridas (raloksifenas),
(3R-trans)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-7-metoksi-3-fenil-4-[4-[2-(1-pirolidinil)etoksi]-fenil]-2H-1-benzopiranas (centchromanas),

toliau 1,1,2-trifenilbut-1-eno tipo junginiai, ypač 3,3'-(2-fenil-1-buten-1-iliden)bis[fenolio] diacetatas [J. Cancer Res. Clin. Oncol., (1986), 112, p. 119-124];

toliau, pavyzdžiui, steroidiniai estrogenų antagonistai yra:

17 α -etinil-11 α -metilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolis ir 16 β -etilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolis,

N-butil-11-(3,17 β -dihidroksiestra-1,3,5(10)-trien-7 α -il)-N-metilundekankarboksirūgšties amidas ir

7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolis.

Pagal išradimą, kiekvienu atveju pirmenybė teikiama tokiems estrogeno antagonistams, kurie veikia ypatingai stipriai ir galimai selektyviau gimdos gleivinę (pavydžiui, tamoksifenas, nafoksidinas, 7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolis).

Slenkstinės dozės gimdos gleivinės selektyviam poveikiui nustatomos su pašalintomis kiaušidėmis, estradiolu palaikomoms žiurkėms. Rodikliu yra mitotinis aktyvumas (proliferacijos markeris:PCNA). Slenkstinė dozė yra toks estrogeno antagonisto kiekis, kuriam esant stebimas tik poveikis gimdoje, būtent, estrogenų indukuotos gimdos gleivinės proliferacijos slopinimas.

Pagal šį išradimą, estrogenais gali būti naudojami aromatazės inhibitoriai kartu su progesterono antagonistais. Aromatazės inhibitoriai slopina estrogenų sintezę jos pirminėje stadijoje. Aromatazės inhibitorių pavyzdžiais yra atamestanas = 1-metilandrosta-1,4-dien-3,17-dionas (DE-A 33 22 285), pentozolas = 5-[ciklopentiliden(1H-imidazol-1-il)metil]-2-tiofenkarbonitrilas (EP-A 0 411 735) arba 4-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5- α]piridin-5-il)benzonitrilo monohidrochloridas (Cancer Res., 48, S. 834-838, 1988). Bet koku atveju pirmenybė teikiama estrogenų antagonistų panaudojimui palyginus su aromatazės inhibitoriais, kadangi estrogenų antagonistai neveikia estrogenų koncentracijos serume ir tuo išvengiama ciklo sutrikimo.

AO dozuotame vienete yra 0,01-100 mg tamoksifeno arba kito junginio, veikiančio prieš estrogeną, biologiškai ekvivalentinis kiekis. Jo receptūros sudarymas gali būti analogiškas progesterono antagonistų receptūros sudarymui.

Junginiai, veikiantys antagonistiskai progesteronui ar prieš estrogeną, gali būti panaudojami vietiniu, topiniu, enteriniu ar parenteriniu būdu.

Pageidautina progesterono antagonistus ir antiestrogenus naudoti bendrame dozuotame vienete.

Toliau duodami pavyzdžiai smulkiau paaiškina šį išradimą:

1 pavyzdys

10,0 mg	11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17α-hidroksi-17β-(3-hidroksipropil)-13α-estra-4,9-dien-3-onas
140,5 mg	laktozė
69,5 mg	kukurūzų krakmolas
2,5 mg	polivinilpirolidonas
2,0 mg	aerosilas
0,5 mg	magnio stearatas
225,0 mg	bendras tabletės svoris

2 pavyzdys

20,0 mg	tamoksifenas (antiestrogenas su daliniu agonistiniu poveikiu)
50,0 mg	11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17α-hidroksi-17β-(3-hidroksipropil)-13α-estra-4,9-dien-3-onas
105,0 mg	laktozė
40,0 mg	kukurūzų krakmolas
2,5 mg	poli-N-vinilpirolidonas 25
2,0 mg	aerosilas
0,5 mg	magnio stearatas
220,0 mg	bendras tabletės, kuri įprastu būdu tabletuojama presu, svoris. Jei reikia, veikliosios medžiagos pagal išradimą taip pat gali būti supresuojamos, atitinkamai, su puse ankščiau nurodytų priedų atskirai į dviejų sluoksnių tabletę.

3 pavyzdys

5,0 mg	7α-[9-(4,4,5,5,5-pentafluorpentilsulfinil)nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-
--------	--

	diolis (grynas antiestrogenas)
50,0 mg	11 β -[4-(dimetilamino) fenil]-17 α -hidroksi-17 β -(3 -hidroksipropil)-13 α -estra-4,9-dien-3-onas
110,0 mg	laktozė
50,0 mg	kukurūzų krakmolas
2,5 mg	poli-N-vinilpirolidonas 25
2,0 mg	aerosilas
0,5 mg	magnio stearatas
220,0 mg	bendras tabletės, kuri įprastu būdu tabletuojama presu, svoris. Jei reikia, veikliosios medžiagos pagal išradimą taip pat gali būti supresuojamos, atitinkamai, su puse ankščiau nurodytų priedų atskirai į dviejų sluoksnių tabletę.

4 pavyzdys

0,5 mg	11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 α -hidroksi-17 β -(3-hidroksipropil)-13 α -estra-4,9-dien-3-onas
0,2 mg	7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluorpentilsulfinil)-nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolis (grynas antiestrogenas)
159,5 mg	laktozė
54,8 mg	kukurūzų krakmolas
2,5 mg	poli-N-vinilpirolidonas 25
2,0 mg	aerosilas
0,5 mg	magnio stearatas
220,0 mg	bendras tabletės, kuri įprastu būdu tabletuojama presu, svoris. Jei reikia, veikliosios medžiagos pagal išradimą taip pat gali būti supresuojamos, atitinkamai, su puse ankščiau nurodytų priedų atskirai į dviejų sluoksnių tabletę.

5 pavyzdys

Tirpalo aliejuje sudėtis:

100,0 mg	tamoksifenas
343,4 mg	ricinos aliejus
608,6 mg	benzilo benzoatas

1052,0 mg = 1 ml
Tirpalu užpildomos ampulės.

6 pavyzdys

5,0 mg	11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17β-hidroksi-17α-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-onas (RU-38486),
10,0 mg	(Z)-N,N-(dimetil-2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoksi]etanaminas, (tamoksifenas; antiestrogenas su daliniu agonistiniu poveikiu)
140,0 mg	laktozė
60,5 mg	kukurūzų krakmolai
2,5 mg	poli-N-vinilpirolidonas 25
2,0 mg	aerosilas
220,0 mg	bendras tabletės, kuri įprastu būdu tabletuojama presu, svoris. Jei reikia, veikliosios medžiagos pagal išradimą taip pat gali būti presuojamos, atitinkamai, su puse ankščiau nurodytų priedų atskirai į dviejų sluoksnių tabletę.

Farmakologiniai tyrimai

1 bandymas

Bandymai buvo atlikti su sveikomis jūrų kiaulytėmis, turinčiomis normalų ciklą. Vaistai paskiriami nuo pirmos dienos. Gyvuliukams duodama 6 dienas atitinkamai tirpiklis (benzilo benzoatas/ricinos aliejus) ar tamoksifenas 0,3, 1,0, 3,0 mg/per dieną/ gyvuliukui doze, arba progesteronui antagonistiskai veikiantis junginys onapristonas (0,3, 1,0, 3,0 mg/per dieną/gyvuliukui) atskirai arba abiejų junginių kombinacija. Medžiagos vartojamos subkutaniniu būdu. Rodikliu yra implantacijų vietų skaičius po 12 dienų *post coitum*.

Abiejų slenkstinių dozių kombinacija (AG 0,3, 1 mg/ AO apie 0,3, 1 mg) žymiai padidina veiksmingumą (100 % implantacijų slopinimas, naudojant 1 mg AG + 1 mg AO ir 1 mg AG + 0,3 mg AO) po šešių dienų vartojimo (Fig.1). Abiejų komponentų sinergetinis veikimas dar labiau pasireiškia, vartojant vaistus daugiau negu 8 dienas.

2 bandymas

Bandymai atlikti su sveikomis jūrų kiaulytėmis, turinčiomis normalų ciklą. Vaistų vartojimas pradėtas po 1 dienos *post coitum*. Gyvuliukams (n=6/grupė) buvo duodamas virš 6 dienų tirpiklis (benzilo benzoatas/ricinos aliejus), tamoksifenas/antigestagenas 0,3, 1, 3 mg/kg/gyvuliukui doze arba progesteronui

antagonistiškai veikiantis junginys - (Z)-11 β [4-(dimetil-amino)fenil]-17 β -hidroksi-17 α -(3-hidroksi-1-propenil)estr-4-en-3-onas, atitinkamai, pavieniui arba abiejų junginių kombinacija. Medžiagos naudojamos subkutaniniu būdu. Rodikliu yra nenėščių gyvuliukų skaičius po 12 dienų.

Slenkstinių dozių kombinacija (0,3 mg (Z)-11 β -[4-dimetilamino)fenil]-17 β -hidroksi-17 α -(3-hidroksi-1-propenil)estr-4-en-3-ono (ZK 137.316) + 0,3 mg AO) ženkliai padidina veiksmingumą (apie 80 % imlumo slopinimo, fig. 2).

3 bandymas

Bandymas buvo atliktas su sveikomis jūros kiaulytėmis, turinčiomis normalų ciklą, veikiant dviejų ciklų laikotarpiu. Suporavimas įvyko antrame cikle.

onapristono dozės: 0,1, 0,25, 0,5, 1,0 ir 3,0 mg kasdien s.c.

tamoksifeno dozės: 0,1, 0,25, 0,5, 1,0, 3,0 ir 10,0 mg kasdien s.c.

Kombinacija, esant atitinkamai tik ribinėms veikliosioms atskiroms dozėms (onapristonas 0,5 mg; tamoksifenas 0,5 mg), aiškiai sustiprina poveikį (sinergizmas). Tik naudojant kombinaciją pagal išradimą, galima visiškai išvengti nėštumo. Minėtų tamoksifeno dozių ribose (0,1 - 10,0 mg/gyvuliukui) negalima pasiekti pilno imlumo slopinimo. Normalus nėštumas stebimas 30 % (10,0 mg) ir nuo 90 % iki 100 % (mažiau 1,0 mg). Taip pat naudojant dideles onapristono dozes, jūrų kiaulytės kartais tampa nėščiomis.

Naudojant onapristono ir tamoksifeno (atitinkamai po 1,0 mg) kombinaciją, visais atvejais stebimas pilnas imlumo slopinimas. 100 % imlumo slopinimas reiškia, kad visiškai išvengiama nėštumo.

Naudojant mažesnes tamoksifeno ir onapristono (mažiau 1,0 mg) dozes, kurios atskirai neturi jokio poveikio ar turi ribinį poveikį, imlumo slopinimo dydis buvo nuo 80 % iki 100 % visiems gyvuliukams.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Bent vieno junginio su progesteronui antagonistiniu (PA) veikimu ir bent vieno junginio su estrogeniui antagonistiniu (AO) veikimu, imant kiekvieno jų neslopinančią ovuliacijos dozę, kaip atskiro dozuoto, vieneto panaudojimas vaistų, skirtų moterų kontracepcijai, gamyboje.

2. Bent vieno junginio su progesteronui antagonistiniu veikimu ir bent vieno junginio su estrogeniui antagonistiniu veikimu panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad vaistai yra skirti postkoitalinei moterų vaisingumo kontrolei, vartojant juos vienkartinio dozuotu vienetu.

3. Bent vieno junginio su progesteronui antagonistiniu veikimu ir bent vieno junginio su estrogeniui antagonistiniu veikimu panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad vaistai yra skirti pagal poreikį moterų vaisingumo kontrolei nepriklausomai nuo mėnesinių ciklo fazės, vartojant juos vienkartinio dozuotu vienetu.

4. Panaudojimas pagal 1-3 punktus, besiskiriantis tuo, kad junginys su progesteronui antagonistiniu veikimu parinktas iš tokių junginių grupės:

11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 α -hidroksi-17 β -(3-hidroksipropil)-13 α -estra-4,9-dien-3-onas,

(Z)-11 β -(4-acetilfenil)-17 β -hidroksi-17 α -(3-hidroksi-1-propenil)estra-4,9-dien-3-onas,

(Z)-6'-(4-cianfenil)-9,11 α -dihidro-17 β -hidroksi-17 α -(3-hidroksi-1-propenil)-4'H-naft-[3',2':10,9,11]estra-4,9(11)-dien-3-onas,

(Z)-9,11 α -dihidro-17 β -hidroksi-17 α -(3-hidroksi-1-propenil)-6'-(3-piridinil)-4'H-naft-[3',2',1':10,9,11]estra-4,9(11)-dien-3-onas,

17 α -hidroksi-17 β -(3-hidroksopropil)-11 β -[4-(1-metiletenil)fenil]-13 α -estra-4,9-dien-3-onas,

11 β -[4-(3-furanil) fenil]-17 α -hidroksi-17 β -(3-hidroksipropil)-13 α -estra-4, 9-dien-3-onas,

(Z)-11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 β -hidroksi-17 α -(3-hidroksi-1-propenil)estr-4-en-3-onas,

(E)-11 β -[4-[[acetiloksi]imino]metil]fenil]-17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)estra-4,9-dien-3-onas,

(E)-11 β -[4-[[[etoksikarbonil]oksi]imino]metil]fenil]-17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)estra-4,9-dien-3-onas.

5. Panaudojimas pagal 1-4 punktus, besiskiriantis tuo, kad junginys su estrogeniui antagonistiniu veikimu parinktas iš tokių junginių grupės:

(Z)-N,N-dimetil-2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoksi]etanaminas,

1-[2-[4-(3,4-dihidro-6-metoksi-2-fenil-1-naftalinil)fenoksi]etil]pirolidino hidrochloridas,

[6-hidroksi-2-(4-hidroksifenil)-3-benzotienil][4-[2-(1-piperidinil)etoksi]fenil]-metanono hidrochloridas (raloksifenas),

N-butil-11-(3,17 β -dihidroksiestra-1,3,5(10)-trien-7 α -il)-N-metilundekankarboksirūgšties amidas,

7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolis.

6. Panaudojimas pagal 1-3 punktus, besiskiriantis tuo, kad kaip AP yra naudojamas (Z)-11 β -[4-(dimetilamino)fenil]-17 β -hidroksi-17 α -(3-hidroksi-1-propenil)estr-4-en-3-onas, o kaip AO yra naudojamas (Z)-N,N-dimetil-2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoksi]etanaminas.

7. Panaudojimas pagal 1-3 punktus, besiskiriantis tuo, kad junginys su progesteronui antagonistiniu veikimu ir junginys su estrogeniui antagonistiniu veikimu vaistuose paruošti naudojimui vietiniu, topiniu, enteriniu ir parenteriniu būdu.

Fig.1

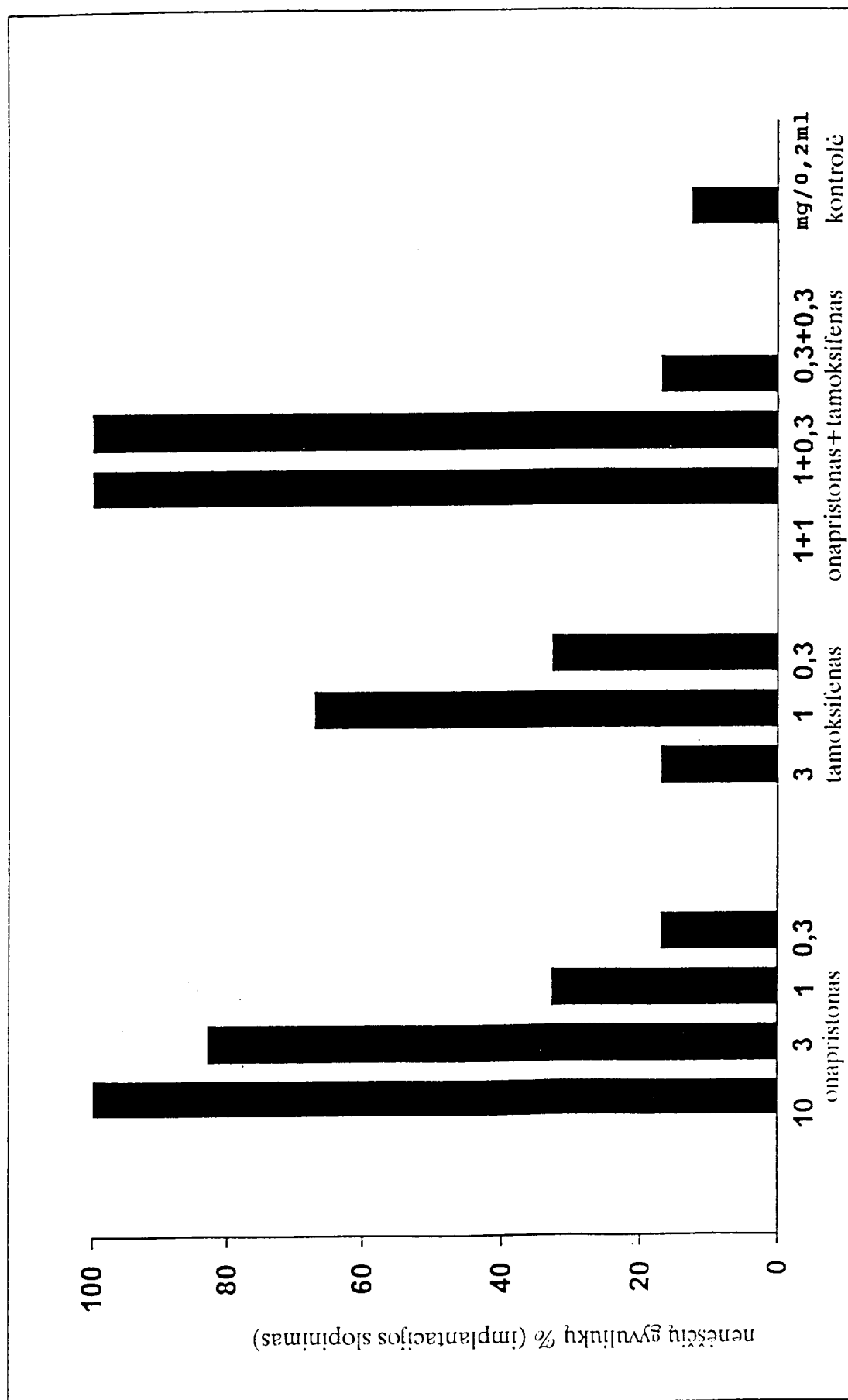


Fig.2

