



(10) **LT 5001 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **5001** (51) Int. Cl. ⁷: **A61K 31/567**
A61P 15/18
- (21) Paraiškos numeris: **2002 035**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2002 03 26**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2002 10 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2003 03 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/IB00/02053**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2000 08 31**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2002 03 26**
- (30) Prioritetas: **09/386,133, 1999 08 31, US**
- (72) Išradėjas:
Kristof CHWALISZ, DE
Walter ELGER, DE
Gerd SCHUBERT, DE
- (73) Patent savininkas:
JENAPHARM GMBH & CO. KG, Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena, DE
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB „Metida“, Gedimino pr. 45-6, LT-2600 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Mezoprogestiniai (progesterono receptoriaus modulatoriai) kaip moterų kontraceptikų komponentas
- (57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su mezoprogestinių panaudojimu medikamento moterų kontracepcijai gamyboje, su farmaciniu preparatu moterų kontracepcijai, įvedant efektyvius kiekius mezoprogestino moteriai, kuri nori išvengti pastojimo. Esant reikalui, mezoprogestinas gali būti naudojamas derinyje su estrogenais. Mezoprogestinais yra vadinami junginiai, kurie turi ir agonistinį, ir antagonistinį poveikį progesterono receptorių (PR) in vivo. Jie stabilizuoja PR funkciją tarpiniame lygmenyje tarp agonistinio ir antagonistinio lygmens. Atitinkamų funkcinių būsenų negalima pasiekti naudojant progestinus arba antiprogestinus. Pagal šį išradimą tinkamiausiais mezoprogestinais yra J867, J912, J956 ir J1042.

Šis išradimas yra iš kontracepcijos srities. Konkrečiau, jis yra susijęs su mezoprogestinių panaudojimu medikamento moterų kontracepcijai gamyboje, su farmaciniu preparatu moterų kontracepcijai ir su moterų kontracepcijos būdu, įvedant efektyvius kiekius mezoprogestino moteriai, kuri nori išvengti pastojimo.

Moterų peroralinei kontracepcijai galima gauti įvairius farmacinius preparatus.

Labiausiai paplitusi peroralinio kontraceptiko forma yra piliulė, kurioje yra ir estrogeno, ir progestino, taip vadinamas kombinuotas peroralinis kontraceptinis preparatas. Progesterinas, matyt, veikia blokuodamas gonadotropino išskyrimą (ovuliacijos inhibavimas); estrogeno komponentas duoda endometrinę kontrolę, sumažindamas kraujavimo protrūkius.

Kitu atveju, yra kontraceptinių preparatų, kuriuose yra tik progesterinas. Tačiau tik progestiną turintys preparatai (= tik progestino piliulė = POP) turi platesnį šalutinių poveikių spektrą nei kombinuoti preparatai, ypatingai didesnius kraujavimo protrūkius. Todėl šiandien tinkamesni naudoti peroraliniai kontraceptikai yra kombinuoti preparatai (Sheth et al., *Contraception*, 25:243, (1982)).

Antiprogestiniai (dar vadinami "progesterono antagonistais" arba "antigestagenais") yra klasė junginių, kurie blokuoja progesterono receptorių. Pavyzdžiui, RU 486 (mifepristonas) yra progesterono receptoriaus antagonistas. RU 486 susiriša su progesterono receptoriu ir blokuoja progesterono susirišimą su šiuo receptoriu. Vartojant menstruacinio ciklo liutealinėje fazėje RU 486 indukuoja makšties kraujavimą.

Ankstesniuose darbuose buvo parodytas arba ovuliacinio menstruacijų ciklo inhibavimas arba uždelstas endometriumo subrendimas. Primatų modelyje buvo parodyta, kad ir padarius vienkartinę antiprogestino RU 486 injekciją (5 mg/kg, i.m.) vėlyvojoje folikulinėje fazėje, ir gavus vieną peroralinę 25 mg RU 486 dozę kartą per savaitę, buvo išvengta ovuliacijos (Collins et al.,

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986, 63:1270-1276; Danforth et al., *Contraception* 1989, 40:195-200).

Naudojdami įvairias metodikas, kurios skiriasi režimais ir dozėmis, keletas tyrinėtojų grupių parodė, kad RU 486 taip pat inhibuoja moterų ovuliaciją (Shoupe et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987, 157:1421-1426; Liu et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987, 65:1135-1140; Luukkainen et al., *Fertil. Steril.* 1988, 49:961-963). Taip pat buvo parodytas kitokių nei RU 486 progesterono inhibitorių ovuliacijos inhibavimo aktyvumas (Zelinski-Wooten, M.B., Slayden, O.D., Chwalisz, K., Hess, D.L., Brenner, R.M., Stouffer, R.L. (1998a) Chronic treatment of female cycling rhesus monkeys with low-doses of the antiprogesterin ZK 137316: Establishment of a regimen that permits normal menstrual cyclicity. *Hum. Reprod.* 13:256-267).

Taigi, buvo pasiūlyta keletas priešovuliacinių strategijų kontracepcijai gauti naudojant progesterono antagonistus.

Taip pat buvo aprašyta kontraceptinė strategija, kurioje RU 486 veikia per implantacijos inhibavimą. Taip vadinamame "LH+2" gydyme (Swahn et al., "The luteal effect of RU 486 administration during the early luteal phase on bleeding pattern, hormonal parameters and endometrium", *Human Reproduction* 5, 4:402-408 (1990)), praėjus 2 dienoms po LH maksimumo (LH = luteinizuojantis hormonas), vieną kartą yra įvedama ovuliaciją inhibuojanti RU 486 dozė. Tokiu būdu veiklusis junginys vartojamas tik po ovuliacijos lutealinėje menstruacinio ciklo fazėje (lutealinė kontracepcija).

Kontracepcijos būdas naudojant konkurencinius progesterono antagonistus yra aprašytas WO 93/23020. Esant progesterono antagonisto žemesnėms už ovuliaciją inhibuojančioms ir abortyvinėms dozėms, geriausia po peroralinio priėmimo, pasiekama moterų kontracepcija inhibuojant implantaciją. Šis būdas neveikia nepalankiai į moters menstruacinį ciklą ir nėra rizikos sukelti anksčiau implantuoto apvaisinto kiaušinėlio arba vaisiaus abortą. Progesterono antagonisto vartojimas pasitaiko bent kartą moters menstruacinio ciklo folikulinėje fazėje (t.y. prieš ovuliaciją). Tinkamiausias vartojimo dažnis yra kasdien arba po to vienodais kelių dienų intervalais, pvz. kas savaitę arba kas 3 arba 4 dienos po veikliojo junginio vienkartinio įvedimo.

WO 94/18982 aprašomas oocito apvaisinimo inhibavimo būdas, kuris apima apvaisinimą inhibuojančio antiprogestino kiekio įvedimą ovuliaciniam

žinduoliui. Šio kiekio nepakanka nei apsisaugoti nuo ovuliacijos, nei žinduolio menstruacinio ciklo reguliarumui suardyti. Geriausia vartoti kasdien.

Pagal vieną šio išradimo aspektą mezoprogestiniai yra naudojami kaip komponentas medikamento moterų kontracepcijai gamyboje. Jie gali būti naudojami arba kaip atskiras farmaciškai veiklus komponentas moterų kontraceptikuose, arba jie gali būti naudojami kartu su estrogenais.

Pagal vieną šio išradimo aspektą mezoprogestiniai, vieni arba derinyje su estrogenais, yra naudojami pagal reguliary ciklinį vartojimo režimą. Tai reiškia, kad mezoprogestiniai yra vartojami vienodais ir pasikartojančiais vartojimo ciklais tol, kol norima išvengti pastojimo. Ciklas prasideda nuo mezoprogestino arba mezoprogestino/estrogeno turinčio dozuoto vieneto įvedimo, po to tęsiamas vartojant kasdien kitą dozuotą vienetą. Kiekvienas ciklas pasibaigia laikotarpiu, kuriame nevartojama jokių veiklių dozuotų vienetų (laisvos nuo piliulių dienos) arba kuriame vartojamas placebo. Kitu atveju, vartojant mezoprogestiną/estrogeną, vartojimo ciklas gali būti baigiamas toliau vartojant tik estrogeno turinčius dozuotus vienetus. Naujas vartojimo ciklas prasideda pirmą dieną po atitinkamai "laisvų nuo piliulių" arba placebo fazės, arba fazės, kurioje buvo vartojami tik estrogeno turintys dozuoti vienetai. Visais atvejais 1 diena pirmame vartojimo cikle yra moters menstruacinio ciklo pirma kraujavimo diena, kurioje prasideda kontraceptinis poveikis.

Vienas tik mezoprogestino vartojimo variantas pateikia vartojimui mezoprogestino dozuotus vienetus maksimaliai iki 180 dienos. Vartojant nepertraukiamai kasdien (nuo 1 iki 25 mg mezoprogestino per dieną), sukeliami ir palaikomi grįžtami amenoreja. Kontraceptinis poveikis yra dėl mezoprogestino endometrinio efektų (endometriumo slopinimo). Dėl to endometriumas yra nepasiruošęs apvaisinto kiaušinėlio implantacijai. Kontraceptiniam efektui pasiekti pakanka vartoti progestiną tokiomis dozėmis, kad būtų išvengiama įsiskverbimo. Mezoprogestino dozė taip pat gali būti inhibuojanti ovuliaciją, bet tai nėra svarbu kontraceptiniam efektui pasiekti ir amenorejai pasiekti ir palaikyti. Geriausia vieną mezoprogestiną vartoti daugiausia 3 mėnesius (tai leidžia patikrinti metodo kontraceptinį patikimumą). Lyginant su kitais kontracepcijos režimais, kuriuose naudojami tik progestinai, aukščiau aprašytas vartojimo režimas duoda geresnę kraujavimo eigą.

Lyginat su minipiliule (vieno progesterono piliule) ir su poodiniais implantais, užpildytais progestinu (Norplant), stebima mažiau kraujavimo protrūkių. Būduose, naudojančiuose progestrono antagonistą, kaip aprašyta WO 93/23020 ir WO 94/18982, išlaikomas normalus ciklas.

Kitame vieno mezoprogestino vartojimo variante vartojimas tęsiasi nepertraukiamai daugiau nei 3 mėnesius, pavyzdžiui, 1-3 metus. Kadangi mezoprogestinas slopina endometriumo augimą ir apsaugo nuo endometrinį indų trapumo, jis gali būti naudojamas visą laiką. Be to, yra pasiekama chroniškos, bet grįžtamos, amenorėjos būklė.

Kitame vieno mezoprogestino vartojimo variante vartojimui pateikiama mezoprogestino turintys dozuoti vienetai iki 21, 22, 23, 24 arba 25 dienos, o po to eina 7, 6, 5, 4 arba 3 dienų laikotarpis, per kurį nevartojama jokio veiklaus junginio, arba 7, 6, 5, 4 arba 3 dienų placebo piliulių vartojimo periodas, gaunant 28 dienų trukmės ciklą. Kitą dieną prasideda kitas mezoprogestino turinčių dozuotų vienetų vartojimo ciklas, ir t.t. Šiame minėtame vartojimo režime mezoprogestinas veikia kaip progestinas, blokuodamas ovuliaciją ir sukeldamas amenorėją, ir sukelia kraujavimą nutraukus vartojimą. Staigūs kraujavimo protrūkiai nėra sukeliami. Kraujavimas nutraukus vartojimą yra dėl mezoprogestino sukeltų endometrinį pokyčių. Taigi, šiame įgyvendinimo variante mezoprogestinas turi būti vartojamas bent jau moters menstruacinio ciklo liutealinėje fazėje ovuliaciją inhibuojančiomis dozėmis. Pastarojo įgyvendinimo varianto kitas variantas (dar neapibrėžtas) yra skirti mezoprogestino turinčius dozuotus vienetus ovuliaciją inhibuojančiomis dozėmis išimtinai tik moters menstruacinio ciklo liutealinės fazės metu (folikulinėje fazėje nevartojama).

Amenorėją sukeliančias dozes gali nustatyti specialistai žinomais būdais, pavyzdžiui, klinikiniais tyrimais. Paprastai mezoprogestino dienos dozė bus 1-25 mg intervale.

Jeigu kartu su mezoprogestinu yra skiriamas estrogenas, abu veiklieji komponentai yra skiriami nuo 1 (žr. aukščiau) iki 21, 22, 23, 24 arba 25 moters menstruacinio ciklo dienos, po to eina 7, 6, 5, 4 arba 3 dienų laikotarpis, per kurį nevartojama jokio veiklaus junginio, arba 7, 6, 5, 4 arba 3 dienų placebo piliulių vartojimo periodas, gaunant 28 dienų trukmės vartojimo

ciklą. Kitą dieną prasideda kitas mezoprogestino/estrogeno turinčių dozuotų vienetų vartojimo ciklas, ir t.t.

Estrogenu yra vartojama nuo 10 iki 30 μg etinil-estradiolio arba jo bioekvivalentinis kiekis per dieną.

Mezoprogestiniai gali būti naudojami pakaitomis su progestinu. Šiame kontracepcijos režime mezoprogestino komponentas apsaugo nuo kraujavimo protrūkių, kurie yra paprastai susiję su nuolatiniu progestino vartojimu. Progestino komponento taip vadinamo "mini piliulės režimo" dozė yra skiriama 30-180 dienų, o mezoprogestino komponentas yra skiriamas 1-30 dienų. Mezoprogestino vartojimo metu menstruacinis kraujavimas gali būti arba jo gali nebūti. Pakaitomis vartojant progestiną/mezoprogestiną, netikėtų kraujavimų skaičius yra daug mažesnis.

Reguliaraus, ciklinio mezoprogestino, esant reikalui, derinyje su estrogenu, vartojimo režimai yra detalčiai pailiustruoti fig.2.

Mezoprogestino vartojimas pertraukiamame, necikliniame vartojimo režime yra taip vadinamas vartojimu pagal poreikį, kai preparatas turi būti vartojamas tiksliai apie lytinių santykių, kai norima kontracepcijos, laiką. Pageidautina vartoti prieš lytinius santykius ("vaistinis prezervatyvas"). Smulkiau žr. WO 93/23020.

Dar kitas šio išradimo aspektas yra farmacinis produktas-derinys (kompozicija), kuriame mezoprogestinas yra kartu su estrogenu.

Dar kitas šio išradimo aspektas yra farmacinis produktas-derinys (kompozicija), kuriame mezoprogestinas yra kartu su progestinu.

Ir dar kitas šio išradimo aspektas yra susijęs su farmaciniais preparatais moterų kontracepcijai, kuriuose yra mezoprogestino dienos dozuoti vienetai.

Visi farmacinių preparatų pagal šį išradimą aspektai paaiškės iš 25-38 apibrėžties punktų.

Šio išradimo tikslams kaip mezoprogestiniai yra tinkami junginiai, aprašyti DE 43 32 283 ir DE 43 32 284.

Aukščiau minėti junginiai, pavyzdžiui, J867 4-[17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-(1E)-oksimas] ir J912 4-[17 β -hidroksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-

(1E)-oksimas] (abu DE 4332283) ir J900 4-[17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-(1E)-[O-(etoksi)karbonil]oksimas], J 914 4-[17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-(1E)-(O-acetil)-oksimas] ir J956 4-[17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-(1E)-[O-(etilamino)karbonil]oksimas] (visi DE 4332284) yra aprašyti kaip junginiai, turintys stiprų antiprogestageninį ir, palyginus su RU486, žymiai sumažintą antigliukokortikoidinį aktyvumą. Be to, paminėta, kad šie junginiai turi (netiesiogines) antiestrogenines savybes, pasireiškiančias sumažintomis gimdos masėmis bandyme su ciklinėmis jūrų kiaulytėmis. Šie poveikiai turėtų atspindėti ypatingai palankią įtaką patologiškai modifikuotiems audiniams, kuriuose estrogenai stimuliuoja augimą (endometriniai židiniai, miomos ir.t.t). Šių paraiškų aprašymuose nėra nieko apie šių naujų junginių panaudojimą moterų kontracepcijai arba apie farmacinius preparatus šiam tikslui. Šiose paraiškose taip pat išvis neužsimenama apie junginių progestageninį aktyvumą, kuris yra pageidautinas čia minimoms kontracepcijos indikacijoms. Be to, minėtose paraiškose nutylima apie kokias nors veiklias dozes, kurios turėtų būti naudojamos minėtoms būklėms gydyti.

Pagal šį išradimą, mezoprogestinais yra laikomi junginiai, pasižymintys ir agonistiniu, ir antagonistiniu poveikiu į progesterono receptorių (PR) *in vivo*. Kaip progestiniai ir antiprogestiniai, mezoprogestiniai rodo didelę ryšio su PR gebą. Tačiau mezoprogestiniai turi skirtingas farmakodinamines savybes, lyginant arba su progestinais, arba su antiprogestinais. Progesterono agonistinio aktyvumo buvimas mezoprogestinuose, išmatuotas paprastai naudojamais biologiniais testais *in vivo*, atstovauja svarbiausią šios naujos PRM klasės savybę. Tačiau šis aktyvumas išlieka žemiau progesterono plato dozės-atsako kreivėje. Mezoprogestiniams nepasiseka išlaikyti nėštumo nėščioms, su pašalintomis kiaušidėmis graužikų, tokių kaip pelės ir žiurkės, patelėms.

Klasikiniame bioteste – McPhail'o teste – įvertinančiame progestageninius ir antiprogestageninius efektus triušiuose (Selye H., Textbook of Endocrinology, 1947, pp. 345-346), progesteronas duoda maksimalų McPhail'o balą 4 (pagal apibrėžimą). Tačiau, paveikus

mezoprogestinu ir nesant progesterono, gaunamas McPhail'o balas, kuris yra didesnis, nei balas, esant bet kokiai RU486 dozei, t.y. daugiau už 0,5-1,0, geriau 2,0-3,0, bet aiškiai žemiau už 4 ant dozės-atsako kreivės plato, imant kliniškai tinkamas dozes minėtoms indikacijoms (t.y 0,01 mg-30 mg/triušiui).

McPhail'o teste taip pat buvo tirta mezoprogestinių geba antagonizuoti progesterono funkciją, naudojant progesterono dozę, kuri duoda McPhail'o balą, esantį 3-4 intervale. Mezoprogestinas dideliu laipsniu inhibuoja progesterono efektą, bet maksimalus inhibavimas yra žemesnis už inhibavimą, kurį duoda RU486 arba kiti grynai antiprogestiniai (pvz. onapristonas).

Todėl mezoprogestiniai stabilizuoja PR funkciją tarpinio aktyvumo lygmenyje, ir tai daro juos tinkamus naujam klinikiniam naudojimui ginekologinėje terapijoje. Atitinkamų funkcinių būsenų negalima pasiekti naudojant progestinus arba antiprogestinus.

Farmakologiniai duomenys, rodantys mezoprogestinių naudą apibrėžtoms indikacijoms

Mezoprogestinių PR antagonistinės ir agonistinės savybės buvo įvertintos naudojant estrogenų primuotus triušius McPhail'o teste pagal Selye (Textbook of Endocrinology, 1947, pp. 345-346).

A) Mezoprogestinių PR agonistinių savybių įvertinimas bandyme su triušiais (Fig. 1A)

J867, J956, J1042 [4-[17β-metoksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-[O-(etiltio)karbonil]oksimas (Vokietijos patentinė paraiška 198 09 845.6)] ir RU486 (dozių intervalas: 0,003-100 mg/triušiui) progestageninis aktyvumas buvo įvertintas naudojant estradioliu primuotus triušių jauniklius, praėjus 4 dienoms po poodinio (s.c.) jo įvedimo, nesant progesterono. Mezoprogestinių progestageninis poveikis buvo stebėtas esant 0,03 mg/triušiui arba didesnėms dozėms. Progesteronas sukėlė endometrinį pokyčių imant 0,1 mg arba didesnes dozes, pasiekdamas maksimumą esant 1 mg/triušiui dozei (apytikris McPhail'o balas yra 4). Nei

vienas iš tirtųjų mezoprogesterinų (J1042, J867, J956) nepasiekė maksimalaus progesterono poveikio. J956 rodė dvipusį atsaką šiame teste, kurio maksimalus McPhail'o balas buvo 1,5, esant 0,3-1 mg/triušiui dozėms.

B) Mezoprogesterinų PR antagonistinių savybių įvertinimas bandyme su triušiais (Fig. 1B)

Panašiu būdu buvo įvertintas J867, J956, J1042 ir RU486 (dozių intervalas: 0,001-100 mg/triušiui) antiprogesterageninis aktyvumas naudojant estradioliu primuotus triušių jauniklius, praėjus 4 dienoms po poodinio (s.c.) jo įvedimo, esant progesterono (1 mg/triušiui, s.c.). Pirmas mezoprogesterinų ir RU486 antiprogesterageninis poveikis buvo stebėtas esant 0,3-1 mg/triušiui dozėms. (McPhail'o balai 0 = nėra pokyčio, 4 = pilnas pokytis). Mezoprogesterinų antiprogesterageninis aktyvumas, imant didesnes klinikai tinkamas dozes (t.y. 3-30 mg/triušiui), buvo mažesnis nei RU486.

Jūrų kiaulyčių modelyje, kuris duoda galimybę numatyti poveikį žmonėms aborto sukėlimo aktyvumo požiūriu (Elger W., Beier S., Chwalisz K., Fährnich M., Hasan S.S., Henderson D., Neef G., Rohde R (1986): Studies on the mechanism of action of progesterone antagonists. *J. Steroid Biochem.* 25: 835-845), mezoprogesterinai J867, J912, J956, J1042, esant iki 100 mg/kg/per dieną dozėms, davė 20 % maksimalų abortų skaičių.

C) Aborto sukėlimo poveikių įvertinimas

Fiziologinis pagrindimas:

Jūrų kiaulytės yra laikomos tinkamu žmogaus nėštumo ir gimdymo modeliu (Elger W., Fährnich M., Beier S., Qing S.S., Chwalisz K. (1987) Endometrial and myometrial effects of progesterone antagonists in pregnant guinea pigs. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 157:1065-1074; Elger W., Neef G., Beier S., Fährnich M., Gründel M., Heermann J., Malmendier A., Laurent D., Puri C.P., Singh M.M., Hasan S. H., Becker H (1992). Evaluation of antifertility activities of antigestagens in animal model. In: Puri C.P. and Van Look P.F.A. (eds), *Current Concepts in Fertility Regulation and Reproduction*. Wiley Eastern Limited, New Delhi, pp. 303-328; Elger W., Faehnrich M., Beier S., Qing S.S., Chwalisz K. (1986) Mechanism of action of progesterone

antagonists in pregnant guinea pigs. *Contraception* 6: 47-62; Elger W., Chwalisz K. Faehrich M., Hasan S. H., Laurent D., Beier S., Ottow E., Neef G., Garfield R.E. (1990). Studies on labor-conditioning and labor-inducing effects of antiprogesterons in animal model. In: Garfield R. E. (eds), Norwell, pp. 153-175). Aborto mechanizmas šiose rūšyse yra gimdymo pradžia ir galų gale vaisiaus išstūmimas. Aborto sukėlimo poveikis žiurkėms labai ankstyvo nėštumo metu atspindi inhibicinį poveikį įsiskverbimui, o ne gimdos susitraukimų sukėlimui. Tyrimai naudojant žiurkių modelį duoda antiprogestinų gebos nutraukti žmogaus nėštumą pervertinimą. Priešingai, naudojant jūrų kiaulyčių modelį, nepriklausomai nuo antiprogestino dozių, buvo gautas didelis procentas toliau besitęsiančių nėštumų, panašiai kaip ir žmonėse (žr. aukščiau cituotą Elger W et al., *Current Concepts in Fertility Regulation and Reproduction*). Be to, ir žmonėse, ir jūrų kiaulytėse yra stiprus sinergizmas tarp antiprogestinų ir prostaglandinų gimdymo sukėlimo požiūriu (žr. aukščiau cituotus straipsnius ir Elger W., Beier S. (1983). Prostaglandine und Antigestagene für den Schwangerschaftsabbruch (Prostaglandinai ir antigestagenai nėštumui nutraukti). *German Patent DE 3337450* 12; Van Look P., Bygderman M. (1989). Antiprogestational steroids: a new dimension in human fertility regulation. *Oxford reviews of reproductive medicine* 11: 2-60).

Gimdymą sukeliančio aktyvumo įvertinimas: Fig. 3.

Nėščios jūrų kiaulytės buvo veikiamos 43 ir 44 nėštumo dieną ir stebimos iki 50 nėštumo dienos. Įvairių poveikių efektai duoti 1 lentelėje ir fig.2. Šiam modeliui būdinga tai, kad išmetimas būna praėjus keletui dienų po poveikio. Galima matyti, kad mezoprogestiniai turi labai sumažintą aborto sukėlimo poveikį, lyginant su RU486. Buvo nustatyta tokia abortyvinio aktyvumo eilė: RU486 > J956 > J867, J912 > J1042. Abortyvinio aktyvumo skirtumai atrodo yra tik kokybiniai. Tačiau nėra galima išvengti šio mažo mezoprogestinių abortyvinio aktyvumo naudojant didesnes dozes.

1 lentelė: Santykinio surišimo aktyvumo (RBA) ir abortyvinio aktyvumo ED₅₀ bandymuose su nėščiomis žiurkėmis ir jūrų kiaulytėmis

Junginys	RBA (%) #		Abortyvinis aktyvumas ED ₅₀ (mg/gyvūnui, s.c.)	
	PR ¹	GR ²	žiurkės ³	jūrų kiaulytės ⁴
RU486	506	685	0,98*	3,8
onapristonas	22	39	1,71*	apie 3
J867	302	78	0,65*	>100
J956	345	154	0,64*	20
J912	162	16	0,36	>100
J1042	164	42	>10	>>100

pagal Kaufmann; ¹progesteronas = 100 %, ²deksametazonas = 100 %, ³poveikio diena: 5-7 nėštumo diena, autopsija 9 dieną, ⁴poveikio diena: 43-44 nėštumo diena, autopsija 50 dieną, *SAS, probito metodika.

Šiam išradimui mezoprogestinus geriausia pasirinkti iš J867, J912, J956, J1042 junginių grupės.

Kitais tinkamais mezoprogestinais yra:

4-[17β-hidroksi-17α-(etoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-oksimas;

4-[17β-metoksi-17α-(etoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-oksimas;

4-[17β-hidroksi-17α-(chlormetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-oksimas;

4-[17β-metoksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-(O-metil)oksimas (visi DE 43 32 283)

ir

4-[17β-metoksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-[O-(fenilamino)karbonil]oksimas;

4-[17β-metoksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-(propionil)oksimas;

4-[17β-metoksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-(benzoil)oksimas (visi DE 43 32 284).

Mezoprogestino dienos dozė yra 1-25 mg.

Kaip estrogenai, visi estrogeniškai veiklūs junginiai yra tinkami šio išradimo tikslams.

- Estrogenai, kurie gali būti naudojami šiame išradime, yra, pavyzdžiui, etinilestradiolis, 17 β -estradiolis bei jo esteriai, kaip antai estradiol-3-benzoatas, estradiol-17-valeratas, -cipionatas, -undecilatas, -enantatas ir/arba kiti estradiolio esteriai (US-PS 2,611,773, US-PS 2,990,414, US-PS 2,054,271, US-PS 2,225,419 ir US-PS 2,156,599) ir konjuguoti estrogenai.
- Estradiol-, etinilestradiol- ir estron-3-sulfamatai, pavyzdžiui, estron-N,N-dimetilsulfamatas, estron-N,N-dietilsulfamatas, etinilestradiol-3-N,N-dimetilsulfamatas, etinilestradiol-3-N,N-dietilsulfamatas, etinilestradiol-3-N,N-tetrametilensulfamatas, estronsulfamatas, estradiol-3-sulfamatas, estradiol-3-N,N-dimetilsulfamatas, estradiol-3-N,N-dietilsulfamatas, etinilestradiol-3-sulfamatas; visi jie yra 3-hidroksi-junginių provaistai (W. Elger et al., in *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, Vol. 55, No.3/4, 395-403, 1995; DE 44 29 398 A1 ir DE 44 29 397 A1) ir taip pat gali būti naudojami šio išradimo farmaciniame agente.

Šiam išradimui tinkančiais progestiniais yra tinkami visi junginiai, kurie yra tinkami naudoti peroraliniais kontraceptikais dėl jų progestininio aktyvumo. Tokių junginių pavyzdžių sąrašas yra B. Runnebaum et al., "Female Contraception: Update and Trends", Springer-Verlag, Berlin, 1988, p. 64-90, 109-121, 122-128 ir 129-140. Tinkamiausiais šiam išradimui progestiniais yra gestodenas, progesteronas, levonorgestrelis, ciproterono acetatas, chlormadinono acetatas, drospirononas (dihidrospirorenonas), noretisteronas, noretisterono acetatas, norgestimatas, desogestrelis arba 3-ketodesogestrelis. Progestino turinčiame šio išradimo įgyvendinimo variante progestinas yra dozuotos formos, kuri yra tinkama peroraliniam vartojimui, būtent tabletė, padengta tabletė, kapsulė arba piliulė. Šiuo atveju progestino vaisto forma yra pagaminama taip pat kaip ir hormoninei kontracepcijai skirtų progestinų, naudojant adjuvantus, kurie yra paprastai naudojami šiam tikslui. Progestino dienos dozuotame vienete pastarojo yra 0,6-6,0 mg levonogestrelis, 2-20 mg ciproterono acetato, 0,3-3,0 mg gestodeno arba 0,2-2,0 mg desogestrelis, arba toks kito progestino kiekis, kurio poveikis yra ekvivalentiškas šioms dozėms.

[vairių progestinų ekvivalentinio poveikio dozės buvo nustatytos žinomais būdais; kitas detales galima rasti, pavyzdžiui, dviejuose

straipsniuose: "Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone (Dozių nustatymo problemos: lytiniai hormonai)" F. Neumann et al. in "Arzneimittelforschung [Drug Research]" 27, 2a, 296-318 (1977) bei "Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption (Dabartinė hormoninės kontracepcijos raida)", H. Kuhl in "Gynäkologe {Gynecologists}" 25: 201-240 (1992).

Pagal visus įgyvendinimo variantus mezoprogestinas gali būti dozuotais vienetais, kurie yra skirti peroraliniam vartojimui kasdien.

Estrogenas taip pat gali būti peroraliniais dienos dozuotais vienetais.

Jeigu mezoprogestino dozuoti vienetai yra pateikiami 7 dienų vartojimui, geriau, kad jie būtų dozuoto vieneto formos, kuris vartojamas vieną kartą per savaitę. Tokiame dozuotame vienete, kuris turi būti vartojamas kartą per savaitę, mezoprogestinas turi būti paruoštas tokios vaisto formos, kuri duoda uždelstą veikliojo ingrediento išsiskyrimą.

Uždelstas mezoprogestinių išsiskyrimas gali būti pasiektas, pavyzdžiui, sukomponuojant dozuotą vieneta, kuris turi būti vartojamas peroraliniu būdu, kaip sudėtinė tabletė, arba pateikiant dozuotą vieneta, kuris turi būti vartojamas peroraliniu būdu su laipsniškai suyrančia danga, kas yra gerai žinoma specialistams.

Pagaminant darinius, pavyzdžiui, esterinant laisvą hidroksilo grupę efektyviame pirmtake, mezoprogestinas, kuris yra naudotas šio išradimo farmaciniam agentui gauti, taip pat gali turėti ilgesnį puslaikį nei šis pirmtakas. To pasėkoje gaunamas ilgiau trunkantis veikimas.

Šio išradimo tikslams mezoprogestino ir, esant reikalui, estrogeno vaisto forma yra pagaminta visiškai panašiu būdu į jau žinomas šių junginių vaisto formas jų atskiram vartojimui, kaip aprašyta J867 atveju DE 43 32 283 ir estrogeno atveju, pavyzdžiui, Cyclo-Progynova.

Ypatingai reikia nurodyti informaciją, esančią anksčiau minėtuose dokumentuose.

Apart peroralinio estrogeno ir mezoprogestino vartojimo, lygiai taip pat yra galima vartoti vieną arba abu komponentus transderminiu būdu, pavyzdžiui, kaip pleistrus ant odos, kurie yra plačiai žinomi estrogeno vartojimui (Climara Patch).

Be to gali būti vartojama ir naudojant intrauterinę išskyrimo sistemą (tokią kaip Mirena), bet šis variantas, pagal šį išradimą, nėra tinkamiausias.

Taip pat yra galimas abiejų komponentų vartojimas depo vaisto formos pavidalu.

Galų gale, visi minėti vartojimo būdai gali būti derinami. Pavyzdžiui, estrogenas gali būti vartojamas transderminiu būdu per odos pleistrą, o progesterono antagonistas gali būti vartojamas kasdien peroraliniu būdu arba vieną arba daugiau kartų depo vaisto forma.

Estrogeno kiekis dienos dozuotame vienete pagal šį išradimą yra nuo 10 iki 30 μg etinilestradiolio arba bioekvivalentinis kiekis kito estrogeno.

Geriausia, kad šio išradimo farmaciniame agente mezoprogestino kiekis kiekviename dozuotame vienete būtų toks, kad vartojant numatytą laiką jo pakaktų amenorėjai gauti.

Ypatingai tinkamame farmacinio agento įgyvendinimo variante pagal šį išradimą mezoprogestinas yra kiekviename dienos dozuotame vienete ir jo kiekis yra ekvivalentiškas 1-25 mg J867. Bioekvivalentinės mezoprogestino dozės gali būti nustatytos McPhail'o teste.

Paketas, kuriame yra farmacinis preparatas pagal šį išradimą, yra padaromas taip, kad apart numatomos vartojimo formos mezoprogestino ir estrogeno komponentų (peroralinės piliulių, padengtų tablečių ir t.t. pavidalu pūslėtoje pakuotėje, kas gali tiktį mezoprogestiniui ir/arba estrogeniui, arba estrogenas kaip pleistras ant odos, o mezoprogestinas piliulių, padengtų tablečių ir t.t. pavidalu pūslėtoje pakuotėje, arba kapsulėje kaip depo, kuris turi būti įvedamas vieną kartą), jame būtų taip pat ir farmacinio agento vartojimo instrukcijos (idėtinis lapelis).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Mezoprogestinių, kaip komponento, panaudojimas medikamento moterų kontracepcijai gamyboje.
2. Mezoprogestinių panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad mezoprogestiniai yra panaudojami be jokio kito farmaciškai veiklaus junginio.
3. Mezoprogestino panaudojimas pagal 1 arba 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad mezoprogestiniai yra panaudojami reguliariame, cikliniame vartojimo režime.
4. Panaudojimas pagal 3 punktą, besiskiriantis tuo, kad mezoprogestinas vartojamas nuo 1 dienos iki daugiausiai 180 dienos, o 1 diena yra laikoma moters menstruacinio ciklo pirmoji kraujavimo diena.
5. Panaudojimas pagal 4 punktą, kuriame mezoprogestino dienos kiekis yra pasirinktas taip, kad būtų sukeliamas ir palaikomas amenorėja.
6. Panaudojimas pagal 5 punktą, besiskiriantis tuo, kad mezoprogestinas vartojamas nuo 1 dienos iki mažiausiai 21 dienos ir daugiausiai 25 dienos, o 1 diena yra laikoma moters menstruacinio ciklo pirmoji kraujavimo diena.
7. Panaudojimas pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad kiekis per dieną yra pasirinktas taip, kad būtų pasiekiamas grįžtamoji amenorėja.
8. Panaudojimas pagal bet kurį iš ankstesniųjų 1-7 punktų, besiskiriantis tuo, kad mezoprogestinas yra J 867 [4-[17β-metoksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-oksimas], J 912 [4-[17β-hidroksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-oksimas], J 956 [4-[17β-metoksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-[O-(etilamino)karbonil]oksimas], J 1042 [4-[17β-metoksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-[O-(etiltio)karbonil]oksimas].
9. Panaudojimas pagal bet kurį iš ankstesniųjų 1-8 punktų, besiskiriantis tuo, kad mezoprogestino dienos dozė yra nuo 1 iki 25 mg.

10. Panaudojimas pagal 1 ir 3-9 punktus, besiskiriantis tuo, kad kaip papildomas komponentas medikamento gamyboje yra naudojamas estrogenas.
11. Panaudojimas pagal 10 punktą, besiskiriantis tuo, kad šis papildomas komponentas yra etinilestradiolis, estradiolis, estradiolio esteris arba 17β -etinilestradiolio arba 17β -estradiolio 3-sulfamatas.
12. Panaudojimas pagal 10 arba 11 punktą, besiskiriantis tuo, kad papildomo komponento estrogeno dienos dozė yra nuo 10 iki 30 μg etinilestradiolio arba bioekvivalentinis kiekis kito estrogeno.
13. Panaudojimas pagal bet kurį iš ankstesniųjų 1-12 punktų, besiskiriantis tuo, kad šis medikamentas yra paruoštas peroraliniam vartojimui.
14. Panaudojimas pagal bet kurį iš ankstesniųjų 1-12 punktų, besiskiriantis tuo, kad šis medikamentas yra paruoštas intrauteriniam vartojimui.
15. Panaudojimas pagal 10, 11 arba 12 punktą, besiskiriantis tuo, kad bent vienas arba abu, mezoprogestinas ir papildomas komponentas estrogenas, yra paruošti peroraliniam vartojimui.
16. Panaudojimas pagal 10, 11 arba 12 punktą, besiskiriantis tuo, kad bent vienas arba abu, mezoprogestinas ir papildomas komponentas estrogenas, yra paruošti intrauteriniam vartojimui.
17. Panaudojimas pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad mezoprogestinai yra panaudojami pertraukiamame, necikliniame vartojimo režime.
18. Panaudojimas pagal 17 punktą, besiskiriantis tuo, kad mezoprogestino turintis medikamentas yra vartojamas pagal poreikį, kai norima kontracepcijos faktiškai vienam kartui.
19. Panaudojimas pagal 18 punktą, besiskiriantis tuo, kad vartojimas yra iki 4 dienų trukmės.
20. Panaudojimas pagal 19 punktą, besiskiriantis tuo, kad mažiausiai pirmas vartojimas iki 4 dienų trukmės yra prieš lytinį aktą, kuriame norima kontracepcijos.

21. Panaudojimas pagal 20 punktą, besiskiriantis tuo, kad vartojimas yra vienkartinis ir prieš lytinį aktą.
22. Farmacinė kompozicija, besiskirianti tuo, kad joje yra mezoprogestino ir estrogeno.
23. Farmacinė kompozicija pagal 22 punktą, besiskirianti tuo, kad mezoprogestinas yra pasirinktas iš J 867 [4-[17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-(1E)-oksimas], J 912 [4-[17 β -hidroksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-(1E)-oksimas], J 956 [4-[17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il] benzaldehyd-(1E)-[O-(etilamino) karbonil]oksimas], J 1042 [4-[17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-(1E)-[O-(etiltio)karbonil]oksimas] junginių grupės.
24. Farmacinė kompozicija pagal 22 punktą, besiskirianti tuo, kad estrogenas yra etinilestradiolis, estradiolis, estradiolio esteris arba 17 β -etinilestradiolio arba 17 β -estradiolio 3-sulfamatas.
25. Farmacinis preparatas moterų kontracepcijai, besiskiriantis tuo, kad jame yra mezoprogestino dienos dozuoti vienetai, ir šie dozuoti vienetai yra pateikti daugiausiai 180 dienų.
26. Farmacinis preparatas pagal 25 punktą, besiskiriantis tuo, kad šalia mezoprogestino yra pateikiama iki 7 vienetų placebo arba priemonės pažymėti laisvoms nuo piliulių dienoms.
27. Farmacinis preparatas pagal 26 punktą, besiskiriantis tuo, kad yra pateikiami 21, 22, 23, 24 arba 25 mezoprogestino dienos dozuoti vienetai ir 7, 6, 5, 4 arba 3 placebo vienetai arba 7, 6, 5, 4 arba 3 priemonės pažymėti laisvoms nuo piliulių dienoms.
28. Farmacinis preparatas pagal 26 arba 27 punktą, besiskiriantis tuo, kad apart mezoprogestino turinčių dozuotų vienetų yra pateikiami ir estrogeno turintys dozuoti vienetai.
29. Farmacinis preparatas pagal 28 punktą, besiskiriantis tuo, kad mezoprogestinas ir estrogenas yra tuose pačiuose dozuotuose vienetuose.

30. Farmacinis preparatas pagal 28 punktą, besiskiriantis tuo, kad mezoprogestinas ir estrogenas yra atskiruose dozuotuose vienetuose.
31. Farmacinis preparatas, turintis mezoprogestino ir estrogeno arba estrogenų mišinio dozuotus vienetus, besiskiriantis tuo, kad šie dozuoti vienetai yra pateikiami vartoti 21, 22, 23, 24 arba 25 dienas ir kuriame po šių mezoprogestino/estrogeno dozuotų vienetų yra pateikiami 7, 6, 5, 4 arba 3 dozuoti vienetai, turintys tik estrogeno arba estrogenų mišinio, pateikiant bendrą dozuotų vienetų kiekį 28 dienų vartojimo laikotarpiui.
32. Farmacinis preparatas pagal 31 punktą, besiskiriantis tuo, kad mezoprogestinas ir estrogenas yra tuose pačiuose dozuotuose vienetuose.
33. Farmacinis preparatas pagal 31 punktą, besiskiriantis tuo, kad mezoprogestinas ir estrogenas yra atskiruose dozuotuose vienetuose.
34. Farmacinis preparatas pagal bet kurį iš ankstesniųjų 25-33 punktų, besiskiriantis tuo, kad mezoprogestinas yra J 867 [4-[17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-(1E)-oksimas], J 912 [4-[17 β -hidroksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-(1E)-oksimas], J 956 [4-[17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il] benzaldehyd-(1E)-[O-(etilamino)karbonil]oksimas], J 1042 [4-[17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-(1E)-[O-(etiltio)karbonil]oksimas].
35. Farmacinis preparatas pagal bet kurį iš ankstesniųjų 28-34 punktų, besiskiriantis tuo, kad estrogenas yra etinilestradiolis, estradiolis, estradiolio esteris arba 17 β -etinilestradiolio arba 17 β -estradiolio 3-sulfamatas.
36. Farmacinis preparatas pagal bet kurį iš ankstesniųjų 25-35 punktų, besiskiriantis tuo, kad dienos dozuotame vienete yra nuo 1 iki 25 mg mezoprogestino.
37. Farmacinis preparatas pagal bet kurį iš ankstesniųjų 28-33, 35 ir 36 punktų, besiskiriantis tuo, kad dienos dozuotame vienete yra nuo 10 iki 30 μ g etinilestradiolio arba bioekvivalentinis kiekis kito estrogeno.

38. Farmacinis preparatas pagal bet kurį iš ankstesniųjų 25-37 punktų, besiskiriantis tuo, kad dienos dozuotame vienetu yra amenorėją sukeliantis ir amenorėją palaikantis mezoprogestino kiekis.

PR moduliatorių panašus į progesterono (viršuje, fig.1A) ir antagonistinis progesteronui (apačioje, fig.1B) poveikiai estrogenu primuotų nesubrendusių triušių gimdoje (McPhail'o testas)

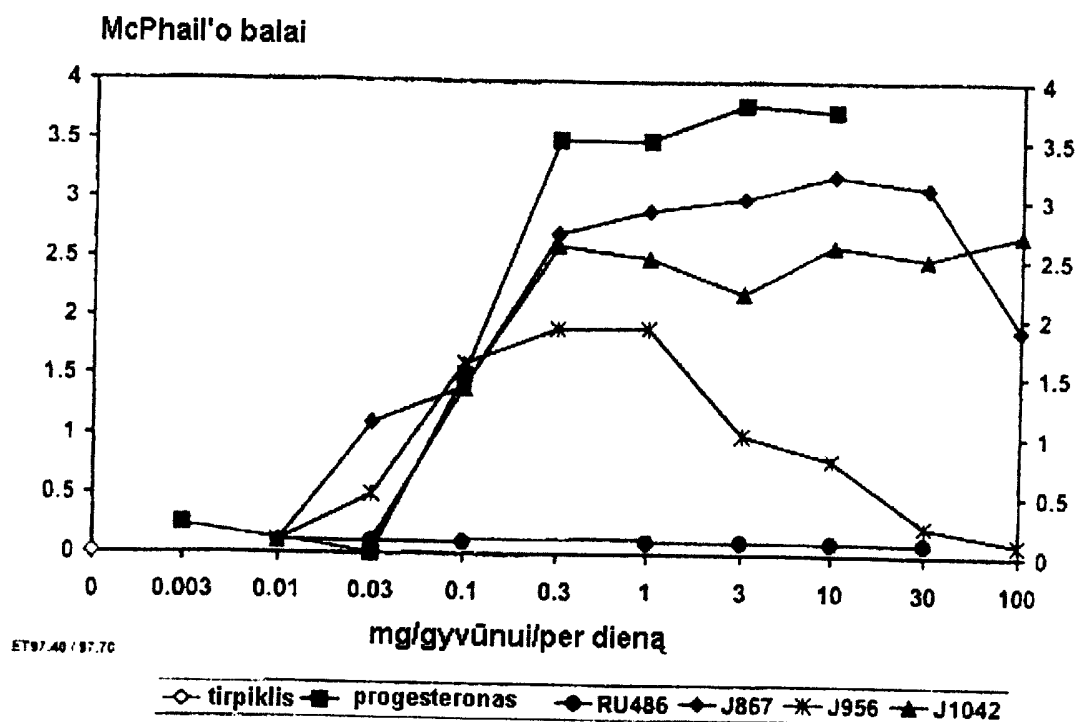


Fig.1A

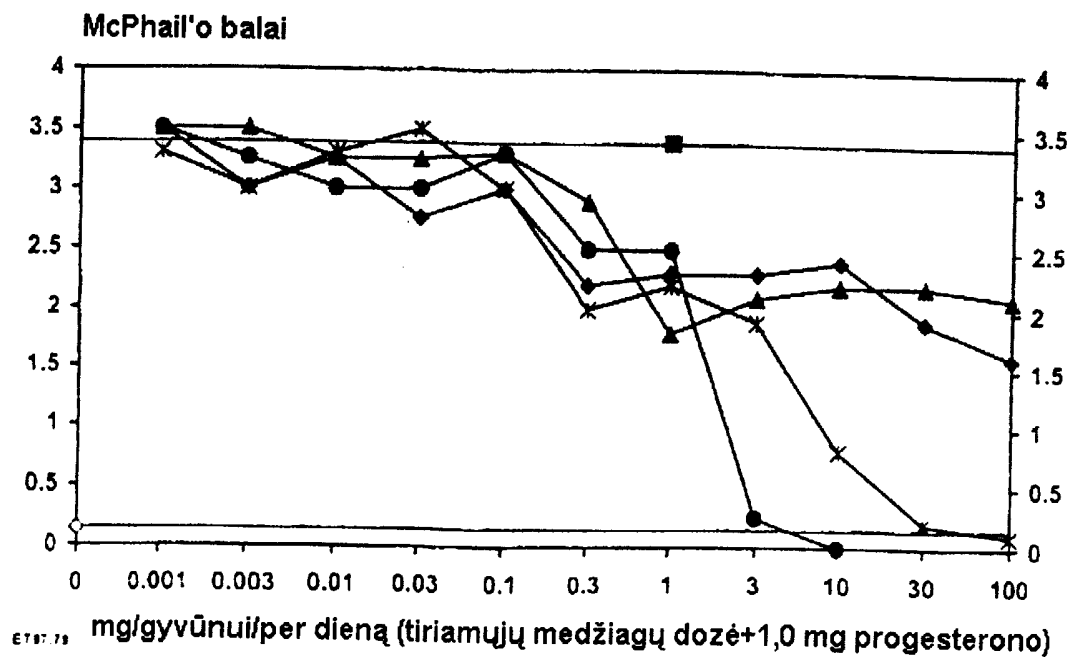


Fig.1B

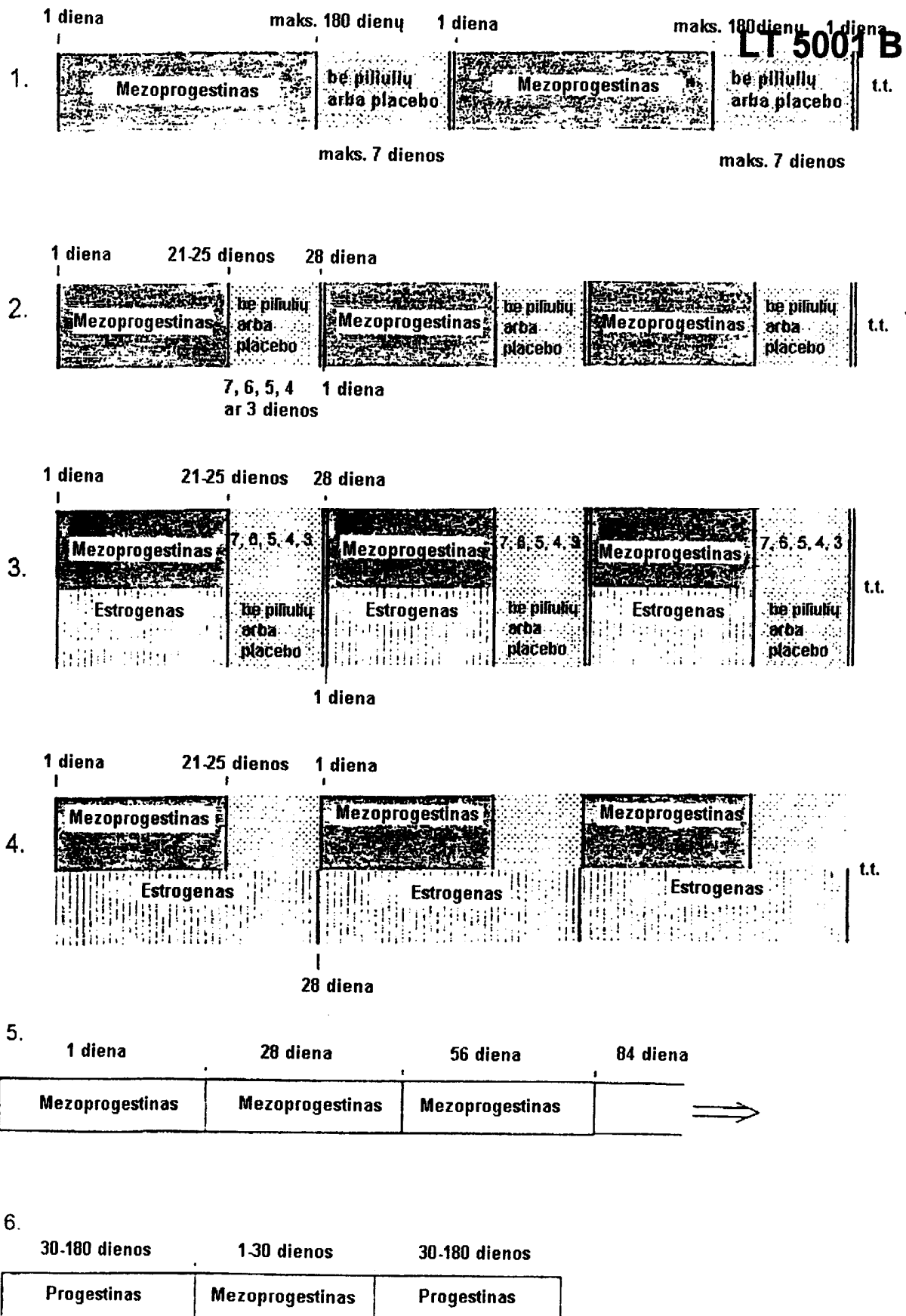


Fig.2

Kumuliacinis abortų kiekis (%)

LT 5001 B

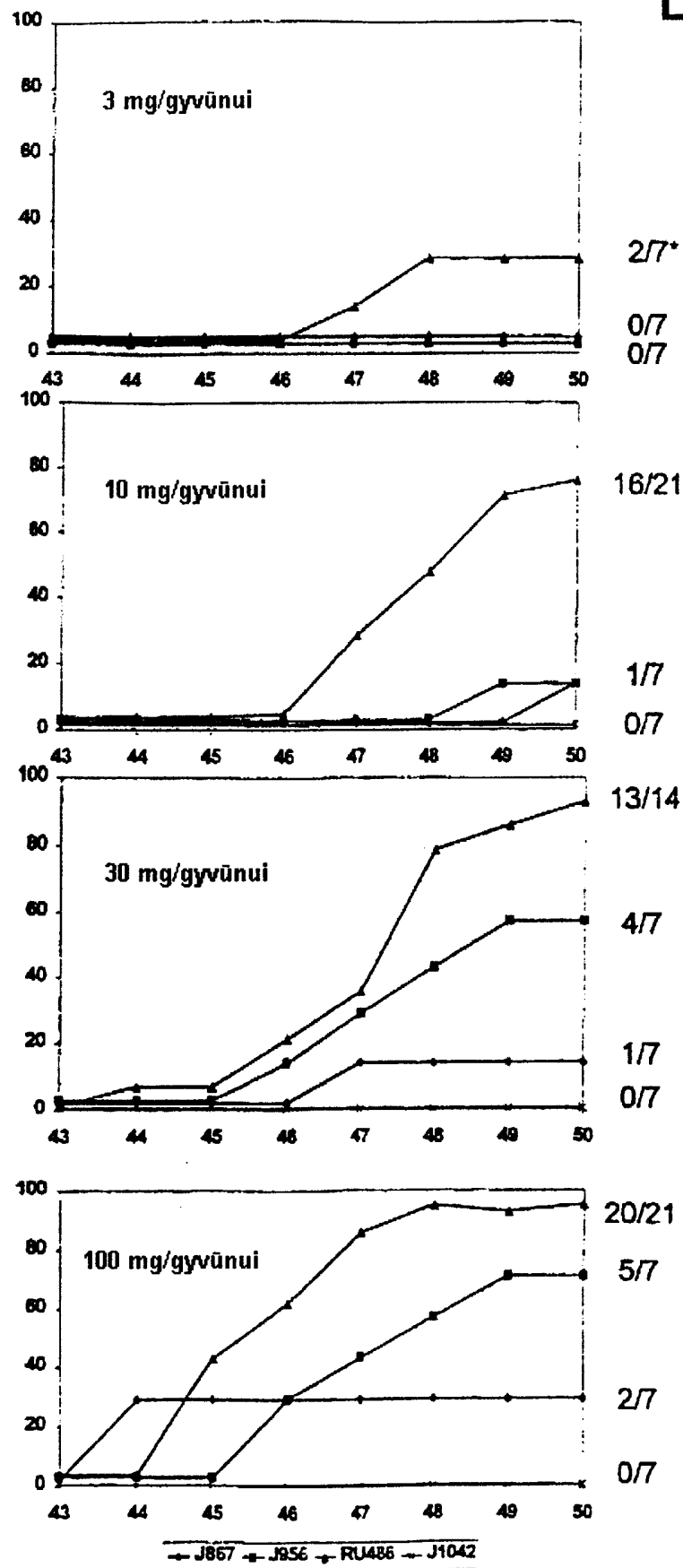


Fig.3: Kumuliacinis abortų kiekis iki 50 dienos, padarius jūrų kiaulytėms s.c. injekciją 43 ir 44 nėštumo dieną. (##) = abortų kiekis