



(10) **LT 5011 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **5011** (51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/00**
- (21) Paraiškos numeris: **2002 037**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2002 03 27**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2002 11 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2003 04 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US00/23771**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2000 08 31**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2002 03 27**
- (30) Prioritetas: **386140, 1999 08 31, US**
- (72) Išradėjas:
Walter ELGER, DE
Kristof CHWALISZ, 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 hormonų pakeitimo terapijos (HPT) kompozicijų komponentai

- (57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su mezoprogestinių panaudojimu vaistiniais komponentais vaisto hormonų pakeitimo terapijai (HPT) gamyboje, kaip komponento bendram vartojimui kartu su estrogenų vaisto HPT gamyboje ir atitinkamuose HPT būduose ir hormonų deficito bei hormonų nereguliarumo simptomų gydymo būduose. 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 J4042.

LT 5011 B

Šis išradimas yra susijęs su hormonų pakeitimo terapijos (HPT) sritimi.

Prasidėjus moterų menopauzei, atsiranda taip vadinami menopauzės simptomai, susiję su hormonų produkcijos pokyčiais. Dėl sumažintos estrogeno produkcijos tuo pačiu metu padidėja osteoporozės (kaulų audinio nykimas, išlaikant tą pačią kaulų struktūrą, dėl padidėjusios kaulų degradacijos ir/arba sumažėjusio kaulų augimo) pavojus; be to, stebimas moterų po menopauzės miokardo infarkto procentas yra daug didesnis nei moterų prieš menopauzę, o taip pat yra padidėjęs kiekis kitų širdies ir kraujagyslių ligų, kurios taip pat gali būti priskiriamos sumažintai estrogeno produkcijai.

Hormonų pakeitimo terapija (= HPT), naudojant estrogenus arba estrogeno/gestageno derinį, dabartiniu metu yra standartinis simptomų, kurie yra susiję su menopauze, gydymo metodas (Ernster, V.L. et al. (1988): *Benefits and Risks of Menopausal Estrogen and/or Progestin Hormone Use; Prev. Med.* 17:201-223).

Estrogenai turi apsaugantį poveikį į širdies ir kraujagyslių sistemą, į kaulus (sumažinamas osteoporozės pavojus) ir į centrinę nervų sistemą (išvengiama taip vadinamo "karščio mušimo"). Tačiau nuolatinis estrogenų vartojimas hormonų pakeitimo terapijoje padidina gimdos gleivinės karcinomos pavojų (Ernster, V.L. et al. (1988): *Benefits and Risks of Menopausal Estrogen and/or Progestin Hormone Use; Prev. Med.* 17:201-223).

Vartojant tuo pačiu metu ir gestageną hormonų pakeitimo terapijoje yra slopinamas estrogeno stimuliuojantis poveikis į gimdos gleivinę (Gibbson, W.E., 1986, *Biochemical and Histologic Effects of Sequential Estrogen/Progestin Therapy on the Endometrium of Postmenopausal Women; Am. J. Obstet. Gynecol.* 154:46-61); tačiau, atvirkščiai, kombinuotos terapijos estrogenų ir gestagenų atveju estrogeninio komponento apsauginiai efektai plazmos lipidų atžvilgiu gali būti bent jau susilpninti. (Lobo, R. (1992): *The Role of Progestins in Hormone Replacement Therapy; Am. J. Obstet. Gynecol.* 166:1997-2004).

Be to, gydant estrogenų/gestagenų remiantis hormonų dozėmis, kurios yra mažesnės nei peroralinio kontraceptinio agento, gali atsirasti nepageidautinas intraciklinis menstruacinis kraujavimas (Hillard, T.C. et al. (1992): Continuous Combined Conjugated Equine Estrogen-Progestagen Therapy: Effects of Medroxyprogesterone Acetate and Norethindrone Acetate on Bleeding Patterns and Endometrial Histologic Diagnosis, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167: 1-7).

Pagal naujesnius duomenis rodo, kad dauguma gestagenų gali padidinti krūties vėžio pavojų (Staffa, J.A. et al. (1992): Progestins and Breast Cancer: An Epidemiologic Review; 57:473-491); King, R.J.B. (1991): A Discussion of the Roles of Estrogen and Progestin in Human Mammary Carcinogenesis; *J. Ster. Biochem. Molec. Biol.* 39: 8111-8118).

Režimuojant galima pasakyti, kad susidaro vaizdas, kuriame žinoma estrogeno monoterapija ir estrogeno/gestageno derinio terapija nėra patenkinamas pasirinkimas gydant simptomus, kurie yra susiję su menopauze.

Neseniai buvo pasiūlyta naudoti "tikrus" antiestrogenus farmacinių agentų hormonų pakeitimo terapijai (HPT) gamyboje (EP-A-0 178 862). "Tikri" antiestrogenai pagal EP-A-0178862 reiškia, pavyzdžiui, tamoksifeną, nafoksidiną, MER-25, bei tokius antiestrogenus, kurie veikia receptoriaus tarpininkaujamu būdu ir kurie tuo pačiu metu taip pat turi dalinį estrogeninį (agonistinį) veikimą. Šis dalinis estrogeninis veikimas pasireiškia gimdoje ir kauluose.

Tokio farmacinio agento, kuriame yra "tikro" antiestrogeno su daliniu estrogeniniu aktyvumu, trūkumas yra tai, kad dėl pastovaus gimdos gleivinės estrogeninio stimuliavimo, tokio kaip gaunamas naudojant estrogenus, egzistuoja padidintas pavojus atsirasti gimdos gleivinės karcinomai. (Fornander, T. ir kt. (1989): Adjuvant Tamoxifen in Early Breast Cancer: Occurrence of New Primary Cancers: *Lancet* 21: 117-119).

Priešingai, tamoksifeno dalinis estrogeninis aktyvumas teigiamai veikia kaulus; atrodo, kad tamoksifenas apsaugo moteris nuo kaulų masės degradacijos (Love, R.R. et al. (1992): Effects of Tamoxifen on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Breast Cancer; *N. Engl. J. Med.* 26: 852-856).

Be to, tamoksifeno tyrimai parodė, kad jo antiestrogeninis komponentas yra atsakingas už augimo inhibavimą, kai jis yra naudojamas moterų po menopauzės krūties vėžio gydymui (Buckley, M.M.T. et al. (1989); Tamoxifen: A Reappraisal of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use; *Drugs* 37: 451-490).

Be to, kaulų degradavimui ir perimenopauzės sindromui gydyti tapo žinomi antiestrogenai, tokie kaip raloksifenas (US Patent 5,393,763 arba 5,391,557). Šio tipo antiestrogenai rodo aiškiai sumažintą agonistinį (estrogeninį) poveikį į gimdos gleivinę, bet turi žymų estrogeninį poveikį į kaulus. Kadangi šios medžiagos taip pat yra nevisai atskirtos (t.y. jos visada turi liekamąjį estrogeninį poveikį į gimdos gleivinę), po ilgalaikio gydymo jos taip pat gali sukelti gimdos gleivinės proliferaciją.

Taigi, būtinas pastovus antiestrogeno su daliniu agonistiniu poveikiu vartojimas hormonų pakeitimo terapijoje gali būti laikomas kenksmingu, kadangi gimdos gleivinės stimuliavimas gali skatinti gimdos gleivinės karcinomos atsiradimą.

WO-EP 94/03408 siūloma panaikinti šį nuolatinį gimdos gleivinės stimuliavimą, naudojant vienu metu junginį su antagonistiniu progesteronui poveikiu ir junginį su antiestrogeniniu poveikiu, nepaisant to, kad yra dalinis agonistinis poveikis, farmacinio agento hormonų pakeitimo terapijai gamyboje. Tokio farmacinio agento atveju, komponentas su antagonistiniu progesteronui poveikiu inhibuoja pokyčius, kuriuos sukelia dalinis antiestrogeno estrogeninis poveikis (miometriumo ir endometriumo stimuliavimas), tiktai gimdoje, tuo tarpu kai kiti estrogeniniai poveikiai, kurie yra labai pageidautini hormonų pakeitimo terapijoje, pavyzdžiui, į kaulus ir į širdies ir kraujagyslių sistemą, lieka nepakitę.

Estrogeno vartojimas, esant reikalui, kartu su gestagenu, abu labai mažomis dozėmis, kurios pačios neužtikrina kraujavimo stabilumo, sujungtas su periodiniu vienalaikiu antiprogestino (progesterono antagonistu) vartojimu kontracepcijai ir hormonų pakeitimo terapijai aprašytas WO-A 93/17686. Progesterono antagonistas užtikrina kraujavimo protrūkių sumažėjimą.

Bendras, geriausia vienalaikis, konkurencinio progesterono antagonistu vartojimas su estrogenu, be gestageno yra aprašytas WO-A 94/18983. Pagal šią publikaciją, estrogenas yra naudojamas pagal įprastus estrogeno

pakeitimo terapijos principus. Naudojamas toks progesterono antagonisto kiekis, kuris inhibuoja estrogeno sukeltą gimdos gleivinės proliferaciją.

WO-A 97/33589 aprašytas farmacinis agentas, kuriame yra atskirais dozuotais vienetais estrogeno ir atskirais dozuotais vienetais konkurencinio progesterono derinys, atskiram, nuosekliam konkurencinio progesterono antagonisto, kuris gali būti naudojamas hormonų pakeitimo terapijoje, vartojimui, o taip pat kaip pakuotė, kurioje yra šis farmacinis agentas.

Kiekvienu atveju nuolatinis (pvz., kasdien) gydymas progesterono antagonistu gali sukelti šalutinius poveikius, pavyzdžiui, kepenyse dėl kasdieninės apkrovos organizmui. Be to, potencialus antiprogestinų trūkumas yra tai, kad negalima visiškai išvengti jų neteisingo naudojimo abortui sukelti.

Todėl šio išradimo objektas yra pateikti vaistą ir hormonų pakeitimo terapijos (HPT) būdą, kuriame išvengiama aukščiau minėtų trūkumų ir kuris duoda papildomas naudingas HPT ypatybes.

Kitas šio išradimo objektas yra pateikti šio vaisto HPT vartojimo režimus.

Šiame išradime aprašomas mezoprogestinų panaudojimas farmaciniais komponentais vaisto, skirto hormonų pakeitimo terapijai, gamyboje (HPT).

Kitas aspektas yra suderintas estrogeno kartu su mezoprogestinu panaudojimas vaisto, skirto HPT, gamyboje.

Dar kitas šio išradimo aspektas yra mezoprogestino 1,0-50,0 mg dienos dozės, geriau mezoprogestino 5,0-25,0 mg dienos dozės ir visų geriausia mezoprogestino 1,0-25,0 mg dienos dozės, panaudojimas.

Dar kitas prioritetinis šio išradimo aspektas yra vartoti mezoprogestiną tokia dienos doze, kad būtų pasiekama ir iš esmės palaikoma amenorėja dėl estrogeno sukeltos gimdos gleivinės proliferacijos inhibavimo.

Šio išradimo farmaciniai agentai yra tinkami naudoti ir profilaktikai, ir gydymui hormonų pakeitimo terapijoje (HRT), nes estrogenas apsaugo nuo kaulų masės degradavimo ir tuo pačiu metu estrogenas turi apsaugantį poveikį į širdies ir kraujagyslių sistemą, o nuo nepageidaujamo stimuliuojančio poveikio į gimdos gleivinę apsaugo mezoprogestino antiproliferacinis veikimas.

Tokiu būdu šie farmaciniai agentai yra ypatingai tinkami ilgalaikiam naudojimui HPT.

Kaip mezoprogestiniai, jų tarpe DE 43 32 283 ir DE 43 32 284 aprašyti junginiai, yra tinkami šio išradimo tikslams, t.y. kaip farmaciniai komponentai vaisto hormonų pakeitimo terapijai (HPT) gamyboje ir kaip komponentas suderinto naudojimo kartu su estrogenų vaisto HPT gamyboje bei atitinkamiems HPT metodams ir hormonų deficito bei hormonų nereguliarumo simptomams gydyti peri-menopauzės, menopauzės ir post-menopauzės atveju.

Kaip mezoprogestiniai tinkamiausi yra junginiai J867, J912, J900, J914 ir J956 [J867 4-[17β-metoksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-oksimas] ir J912 4-[17β-hidroksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-oksimas] (abu DE 4332283) ir J900 4-[17β-metoksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-[O-(etoksi)karbonil]oksimas], J 914 4-[17β-metoksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-(O-acetil)-oksimas] ir J956 4-[17β-metoksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-[O-(etilamino)karbonil]oksimas] (visi DE 4332284) ir J1042 4-[17β-metoksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-[O-(etiltio)karbonil]oksimas] (Vokietijos patentinė paraiška 19809845.6).

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

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

J867 yra aprašytas DE 4332283, o J914 yra aprašytas DE 4332284 bei atitinkamose patentinėse paraiškose, 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 aprašymai neturi nieko bendra su šių naujų junginių panaudojimu hormonų pakeitimo terapijoje. Be to, šių junginių progestageninis aktyvumas, kuris yra labai svarbus čia paminėtose indikacijose, HPT šiose paraiškose išvis neminimas. Taip pat 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. Mezoprogestinams 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 mezoprogesterinu 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 mezoprogesterinų 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 antiprogestinai (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 progesterinus arba antiprogestinus.

Farmakologiniai duomenys, rodantys mezoprogesterinų naudą apibrėžtoms indikacijoms

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

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

J867, J956, J1042 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. Mezoprogesterinų progestageninis poveikis buvo stebėtas esant 0,03 mg/triušiui arba didesnėms dozėms. Progesteronas sukėlė gimdos gleivinės pokyčius 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) Mezoprogestinių 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) antiprogestageninis aktyvumas naudojant estradioliu primuotus triušių jauniklius, praėjus 4 dienoms po poodinio (s.c.) jo įvedimo, esant progesterono (1 mg/triušiui, s.c.). Pirmas mezoprogestinių ir RU486 antiprogestageninis poveikis buvo stebėtas esant 0,3-1 mg/triušiui dozėms. (McPhail'o balai 0 = nėra pokyčio, 4 = pilnas pokytis). Mezoprogestinių antiprogestageninis 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 abortyvinio 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), mezoprogestiniai J867, J912, J956, J1042, esant iki 100 mg/kg/per dieną dozėms, davė 20 % maksimalų abortų skaičių.

C) Abortyvinių poveikių įvertinimas

Fiziologinis pagrindas:

Jūrų kiaulytės yra laikomos tinkamu žmogaus nėštumo ir gimdymo modeliu (Elger W., Fährnich M., Beier S., Quing 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. Faehnrich 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 iniciavimas ir galų gale vaisiaus išstūmimas. Abortyvinis poveikis žiurkėms labai ankstyvo nėštumo metu atspindi inhibicinį poveikį įsiskverbimui, o ne gimdos susitraukimų sukėlimui. Tyrimai, naudojant žiurkių modelį, duoda antiprogestinių 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 (aukščiau cituotas Elger et al., *Current Concepts in Fertility Regulation and Reproduction*). Be to, ir žmonių ir jūrų kiaulyčių atveju yra stipri sinergetinė sąveika tarp antiprogestinių 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. 2.

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 vaisiaus išmetimas būna praėjus keletui dienų po poveikio. Galima matyti, kad mezoprogestiniai turi labai sumažintą abortyvinį poveikį, lyginant su RU486. Buvo nustatyta tokia abortyvinio aktyvumo eilė: RU486 > J956 > J867, J912 > J1042. Abortyvinio aktyvumo skirtumai atrodo yra tik kokybiniai. Negalima 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.

Estrogenų ir mezoprogesterinų vartojimo formos šio išradimo tikslams:

Šio išradimo estrogeninis aspektas yra analogiškas įprastai estrogeno pakeitimo terapijai. Taigi, bet koks junginys, kuris yra veiksmingas kaip estrogenas, gali būti naudojamas žinomomis dozėmis ir būdais, kurie yra žinomi estrogeno pakeitimo terapijoje.

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

- Estrogenai, kurie gali būti naudojami šiame išradime, yra, pavyzdžiui, etinilestradiolis, 17β-estradiolis bei jo esteriai, kaip antai estradiol-3-benzoatas, estradiol-17-valeratas, -cipoinatas, -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-tetrametilsulfamatas, 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.

- Galų gale, taip pat yra tinkami perorališkai bioprieinami 17α - ir 17β -estradiolio dariniai, turintys modifikuotą steroidinio skeleto D-žiedą.
- Pagal šį išradimą, tinkamiausia naudoti gamtinį estrogeną (taip pat konjuguotus estrogenus) arba gamtinio estrogeno provaistus.

Mezoprogestiniai gali būti naudojami taip pat kaip ir antiprogestiniai HPT režimuose kartu su estrogenu, kaip jau buvo aptarta kitais atžvilgiais.

Analogiškai WO-A 94/18983, abi veikliosios medžiagos – estrogenas ir mezoprogestinas – yra vartojamos vienu metu, arba kartu arba atskirai, ir nepertraukiamai. Šis vartojimas gali būti kasdieninis arba ilgesniais vienodais tarpais priklausomai nuo veikliosios medžiagos išsiskyrimo iš jo vaisto formos laiko arba priklausomai nuo paties atitinkamo veikliojo junginio bioprieinamumo kinetikos.

Kita galimybė efektyviai suderinti estrogeno pakeitimą ir mezoprogestino terapiją reiškia pakaitinį vartojimo režimą, aprašytą estrogeno/konkurencinio progesterono antagonisto deriniui WO-A 97/33589.

Pagal šį režimą numatoma vartoti dozuotus estrogeno vienetus geriausia nuo 28 iki 112 dienų.

Kitame įgyvendinimo variante mezoprogestino dozuoti vienetai yra pateikiami vartoti mažiausia 4 dienas ir daugiausia 30 dienų.

Specialus įgyvendinimo variantas turi mezoprogestino dozuotus vienetus 7 dienų vartojimui.

Pageidautina, kad farmacinis vienetas būtų suprojektuotas taip, kad farmaciniame agente būtų toks skaičius kartu esančių estrogeno dozuotų vienetų ir mezoprogestino dozuotų vienetų, kad dienos estrogeno dozuotų vienetų ir dienos mezoprogestino dozuotų vienetų suma būtų 28 arba 28 plus 7 arba 28 plus kartotinis skaičius 7.

Naudojant šį farmacinio agento įgyvendinimo variantą pagal šį išradimą, bus gaunamas jo vartojimo ciklas, kuris truks lygiai tam tikrą skaičių savaičių, bet mažiausia keturias savaites.

Kaip pavyzdžiai, gali būti naudojamos tokios kompozicijos:

- 28 estrogeno dienos vienetai + 7 mezoprogestino dienos vienetai, 28 estrogeno dienos vienetai + 14 mezoprogestino dienos vienetų, 28

estrogeno dienos vienetai + 21 mezoprogestino dienos vienetas, 56 estrogeno dienos vienetai + 21 mezoprogestino dienos vienetas ir t.t.

Taip pat tinkamiausios farmacinio agento kompozicijos yra galimos tokios, kuriose estrogeno dienos dozuotų vienetų skaičius ir mezoprogestino dienos dozuotų vienetų skaičius kiekvienu atveju nėra 7 arba kartotinis skaičius 7: svarbu tik tai, kad šių dienos vienetų suma dalintųsi iš 7, t.y. farmacinio agento priėmimas būtų lygiai 4 savaitių arba kartotinio skaičiaus savaitių ciklas.

Dar vienas HPT vartojimo režimas, kuriame kaip komponentas yra naudojamas mezoprogestinas, prasideda vartojant vieną mezoprogestiną perimenopauzės metu. Maždaug tuo metu, kai turi prasidėti menopauzė, apart mezoprogestino, pradedamas vartoti estrogenas. Po to abu komponentai yra vartojami kartu iki gydymo pabaigos.

Kitu atveju, po menopauzės gali būti naudojamas vienas mezoprogestinas, t.y. be estrogeno dėl jo audiniams būdingo poveikio į kaulus (osteoporozės prevencija) ir pieno liaukas (proliferacijos inhibavimas). Toks režimas gali būti naudingas moterims, kurios neperneša estrogenų.

Tai duoda patikimą amenorėjos indukciją jau perimenopauzės metu ir užtikrina šiame amžiuje dar reikalingą kontracepciją. Kitaip dar būtų reikalingos kontraceptinės priemonės, bet jos negalėtų pasiekti amenorėjos.

Moterims perimenopauzės metu yra padidintas staigaus kraujavimo dažnis. Tai yra pagrindinai dėl geltonkūnio nebegalėjimo užtikrinti progesterono produkcijos. Estrogeno produkciją perimenopauzės metu moterys paprastai išlaiko. Todėl mezoprogestinai yra skiriami prieš menopauzę, kad būtų stabilizuojama gimdos gleivinė. Po menopauzės, kuri gali būti nustatyta matuojant estrogeno kiekį, kaip yra gerai žinoma specialistams, mezoprogestinai bus skiriami kartu su estrogenu arba estrogenų mišiniu.

Po menopauzės mezoprogestinai stengiasi apsaugoti gimdos gleivinę, o to reikia estrogeno pakeitimo terapijoje gimdos gleivinės proliferacijai slopinti. Šio išradimo mezoprogestino ir estrogeno derinys užtikrina amenorėjos sukėlimą ir palaikymą perimenopauzės metu.

Vėlgi, vartojimas gali būti kasdieninis arba ilgesniais vienodais tarpais priklausomai nuo veikliosios medžiagos išsiskyrimo iš jo vaisto formos laiko

arba priklausomai nuo paties atitinkamo veikliojo junginio bioprieinamumo kinetikos.

Pageidautina, kad visuose vartojimo režimuose mezoprogestino dozė būtų tokia, kad jos pakaktų efektyviai amenorėjai pasiekti nuo gydymo pradžios. Mezoprogestino dozės, kurios gali sukelti ir palaikyti amenorėją, gali būti nustatytos paprastais žinomais metodais, pavyzdžiui, nustatant efektyvumą klinikiniais bandymais.

Nepaprasti čia aprašytų HPT metodų privalumai, lyginant su klasikiniais estrogeno/gestageno HPT preparatais, yra amenorėja nuo gydymo pradžios (estrogeno/gestageno preparatai duoda staigius kraujavimus pirmuosiuose vartojimo cikluose ir sumažintą poveikį lipidų metabolizmui ir nuotaiką).

Lyginant su režimais naudojant progesterono antagonistus, mezoprogestinai duoda daug labiau subalansuotą gimdos gleivinės apsaugą dėl būdingo dalinio progestageninio aktyvumo. Agonistinio poveikio lipidų progesterono receptorių buvimas yra naudingas gimdos gleivinės apsaugojimo atžvilgiu, t.y. apsisaugojimui nuo gimdos gleivinės hiperplazijos, atsirandančios dėl neslopinamo estrogeno poveikio gimdos gleivinei. Gimdos gleivinės hiperstimuliavimo ženklai buvo aprašyti ankščiau po ilgo endometrioze gydymo RU 486 (Murphy A.A., Kettel L.M., Morales A.J. et al., (1995) Endometrial effects of long-term, low-dose administration of RU 486, *Fertil. Steril.* 63: 761-766).

Antra vertus, progestinų trūkumai, t.y. neigiami poveikiai lipidų metabolizmui ir nuotaiką bei stimuliacinis poveikis pieno liaukoms, yra sumažinti arba jų visai nėra gydant mezoprogestinais.

Be to, nėra galimybės juos neteisingai vartoti kaip abortyvinę priemonę, nes abortui sukelti yra reikalingos didelės mezoprogestino dozės.

Pagal visus įgyvendinimo variantus estrogenas gali būti naudojamas dozuotais vienetais, skirtais vartoti kasdien.

Mezoprogestinas taip pat gali būti naudojamas peroraliniais dozuotais vienetais, skirtais vartoti kasdien.

Jeigu mezoprogestino dozuoti vienetai yra pateikti vartoti kasdien 7 dienų laikotarpiui, geriau, kad šie dozuoti vienetai būtų dozuoto vieneto, kuris gali būti vartojamas kartą per savaitę, formos.

Tokio dozuoto vieneto, kuris gali būti vartojamas kartą per savaitę, atveju, geriausia mezoprogestinę pateikti vaisto formoje, kuri duoda uždelstą veikliosiojo ingrediento išsiskyrimą.

Toliau duodami nuoseklių vartojimo režimų pavyzdžiai apima ir tokius:

- 2-3 mėnesiai estrogenas, po to 1-30 dienų mezoprogestinas
- besikaitaliojantis E ir mezoprogestino vartojimas, taip vadinamas 3 dienų į/iš režimas: 3 dienos estrogenas, po to 3 dienos mezoprogestinas, po to 3 dienos estrogenas ir t.t. (komentaras: šis progestino/estrogeno režimas dabar yra naudojamas JAV amenorėjai pasiekti).

Uždelstas mezoprogestinių išsiskyrimas gali būti pasiektas, pavyzdžiui, sukomponuojant dozuotą vienetą, kuris turi būti vartojamas peroraliniu būdu, kaip sudėtinė tabletė, arba pateikiant dozuotą vienetą, 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.

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

Šio išradimo tikslams estrogeno/mezoprogestino vaisto forma yra duodama visiškai panaši į jau žinomas šių junginių vaisto formas jų atskiram vartojimui hormonų pakeitimo terapijoje estrogeno atveju, pavyzdžiui, Cyclo-Progynova, arba kaip aprašyta J867 atveju DE 43 32 283.

Ypatingai reikia nurodyti informaciją, esančią WO-A 93/17686 ir WO-A 94/18983.

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 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 vienetė pagal šį išradimą yra nuo 1 iki 2 mg 17 β -estradiolio arba bioekvivalentinis kiekis kito estrogeno.

Kitų estrogenų bioekvivalentiniais kiekiais šio išradimo tikslams gali būti laikomi tokie kiekiai:

- Etinilestradiolio 5-35 μ g
- Konjuguotų estrogenų 0,3-1,25 mg
- Transderminio estrogeno vartojimo atveju transderminė sistema turi išskirti kasdien apie 50 μ g 17 β -estradiolio arba bioekvivalentinį kiekį kito estrogeno.
- Taip pat yra galimas estrogeno įvedimas naudojant vaginalinį kremą arba vaginalinį žiedą. 17 β -estradiolio atveju dienos kiekiai yra apie 1,25 mg arba 0,2 mg. Šiuo atveju tai yra tik apytikrės reikšmės.

Geriausia, kad šio išradimo farmaciniam agentė mezoprogestino kiekis kiekviename dozuotame vienetė būtų toks, kad vartojant numatytą laiką jo pakaktų amenorėjai gauti.

Ypatingai tinkamame farmacinio agento įgyvendinimo variante pagal šį išradimą mezoprogestinas yra kiekviename dienos dozuotame vienetė ir jo kiekis yra ekvivalentiškas 0,5-50 mg, geriau 1-25 mg J867. Bioekvivalentinės mezoprogestino dozės gali būti nustatytos McPhail'o testu.

Paketas, kuriame yra farmacinis agentas pagal šį išradimą, yra padaromas taip, kad apart atitinkamos vartojimo formos mezoprogestino (ir estrogeno) komponento(u), (peroralinės piliulių, padengtų tablečių ir t.t. pavidalu pūslėtoje pakuotėje, kas gali tikti estrogenui ir/arba progesterono antagonistams, arba estrogenas kaip pleistras ant odos ir progesterono antagonistas 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 (įdėtinis lapelis).

Visų aukščiau arba žemiau cituotų paraiškų, patentų ir publikacijų pilni aprašymai bei atitinkama atskirtoji paraiška, paduota kaip U.S. Serial No. 09/386,140 1999 m. rugpjūčio 31 d. ir paversta atskirtąja pagal 2000 m. rugpjūčio 29 d. prašymą, čia yra pridedami kaip literatūros šaltiniai.

Aukščiau duoti pavyzdžiai gali būti pakartoti panašiai sėkmingai, pakeičiant bendrai arba konkrečiai aprašytais reagentais šio išradimo pavyzdžiuose naudotus reagentus ir/arba veikimo sąlygas.

Iš aukščiau duoto aprašymo specialistas gali nesunkiai suprasti esmines šio išradimo ypatybes ir, nenukrypdamas nuo jo esmės ir prasmės, gali padaryti įvairius pakeitimus ir modifikacijas, ir jį pritaikyti įvairiems panaudojimams ir būklėms.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Mezoprogestinų, kaip vaistinio komponento, panaudojimas vaisto hormonų pakeitimo terapijai (HPT) gamyboje.
2. Mezoprogestino panaudojimas pagal 1 punktą kartu su estrogenų vaisto HPT gamyboje.
3. Mezoprogestino panaudojimas pagal 1 arba 2 punktą, imant nuo 1,0 iki 50,0 mg per dieną.
4. Panaudojimas pagal 3 punktą, kur mezoprogestino dienos dozė yra nuo 5,0 iki 25,0 mg.
5. Panaudojimas pagal 4 punktą, kur dienos dozė yra nuo 10,0 iki 25,0.
6. 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] ir J 1042 [4-[17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-(1E)-[O-(etiltio)karbonil]oksimas], kaip mezoprogestino, panaudojimas pagal bet kurį iš ankstesniųjų 1-5 punktų.
7. Etinilestradiolio, estradiolio, estradiolio esterio arba 17 β -estradiolio 3-sulfamato, arba 17 β -estradiolio, kaip estrogeno, panaudojimas pagal 2 punktą.

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

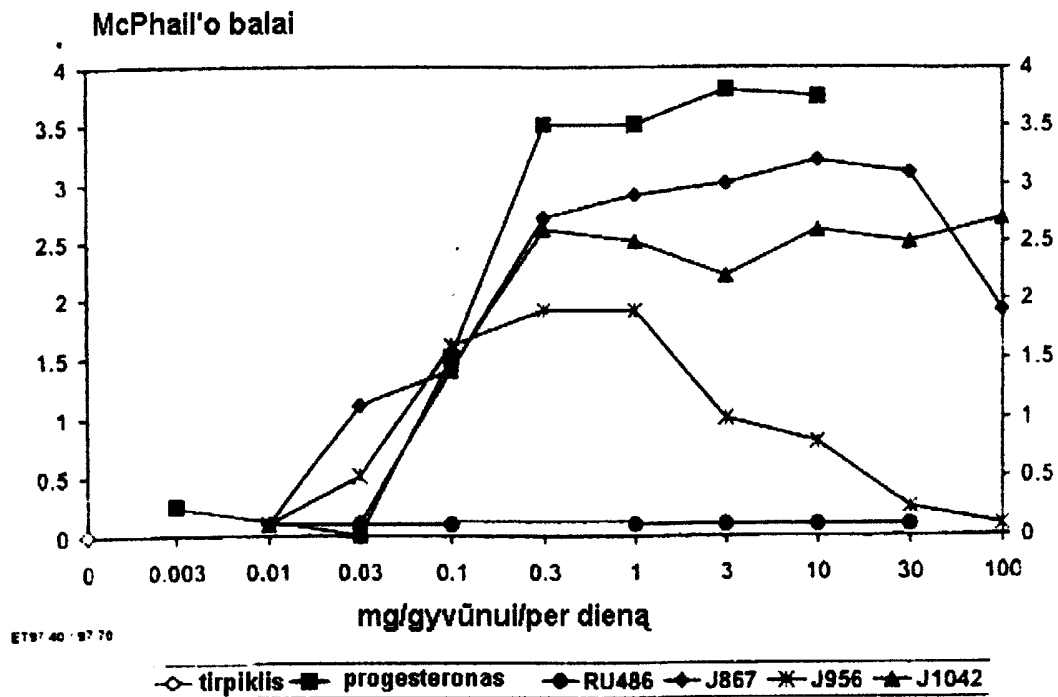


Fig.1A

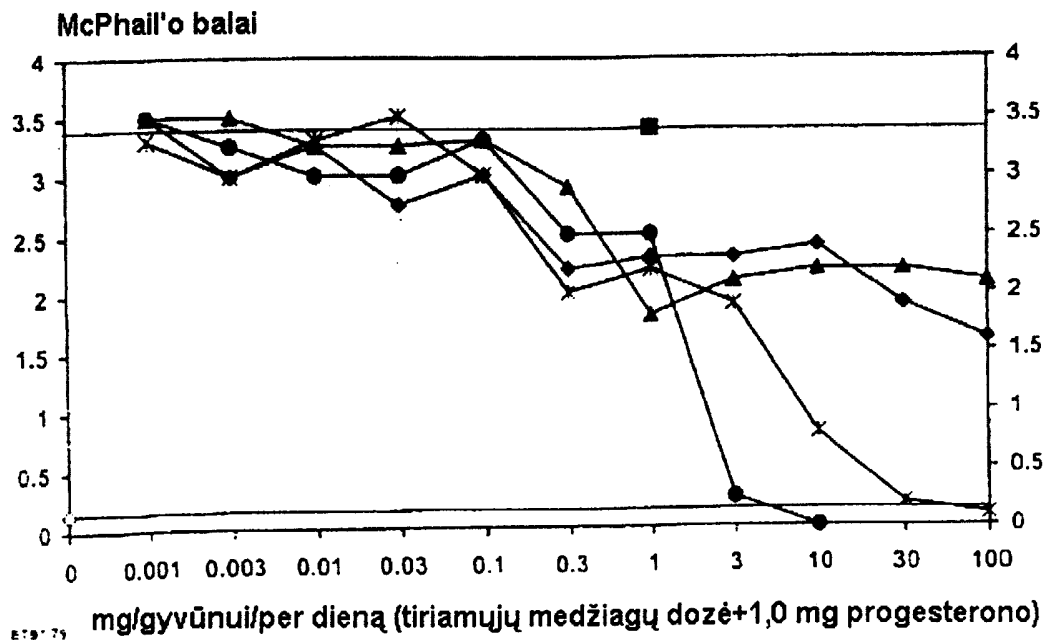


Fig.1B

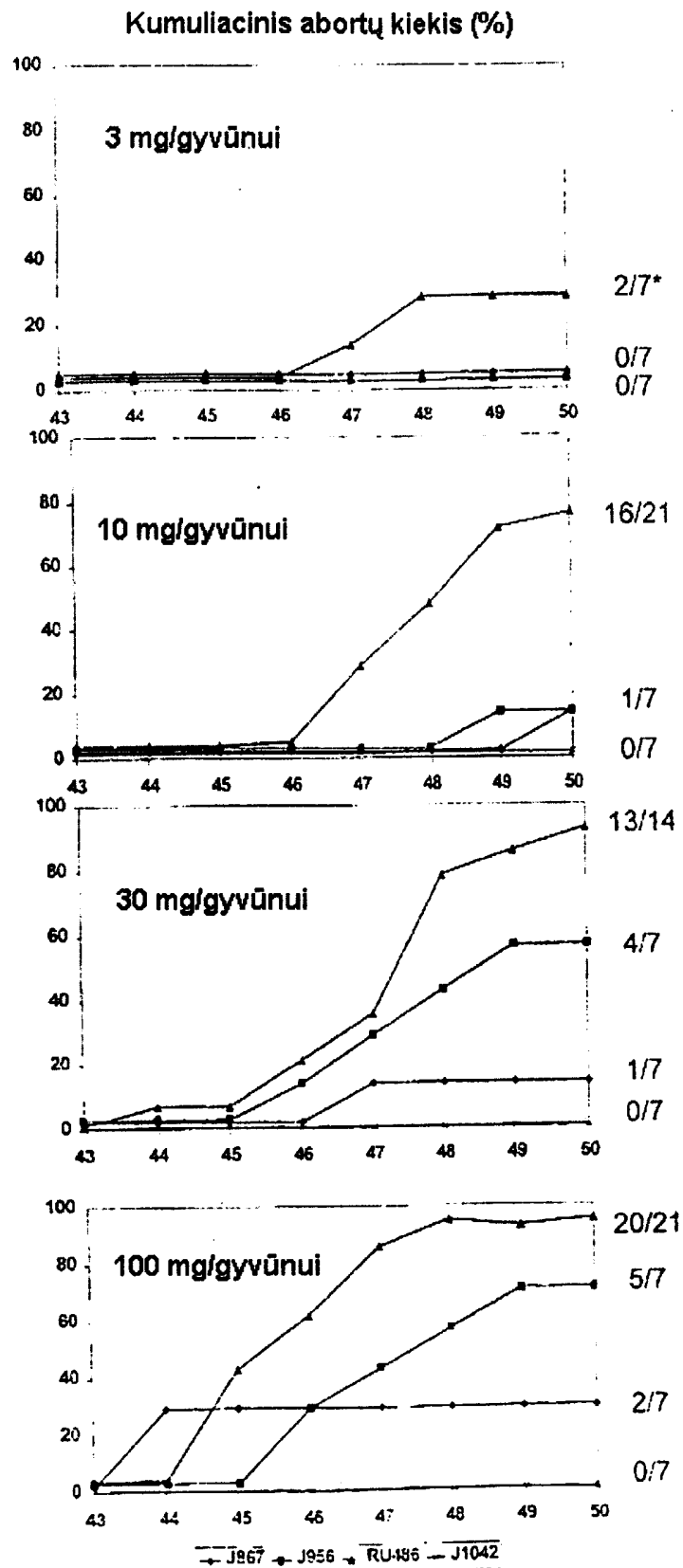


Fig.2: Kumuliacinis abortų kiekis iki 50 dienos, padarius jūrų kiaulytėms s.c. injekciją 43 ir 44 nėštumo diena. (##) = abortų kiekis