

(19)



(10) **LT 5034 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **5034** (51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/00**
- (21) Paraiškos numeris: **2002 031**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2002 03 21**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2003 02 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **2003 07 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US00/23770**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2000 08 31**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2002 03 21**
- (30) Prioritetas: **09/386,141, 1999 08 31, US**
- (72) Išradėjas:
Kristof CHWALISZ, DE
Walter ELGER, DE
Gerd SCHUBERT, DE
- (73) Patento 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 (progesteroninių receptorių modulatoriai), skirti hormonų sąlygotų gerybinių ginekologinių sutrikimų gydymui ir prevencijai

- (57) Referatas:

Šiame išradime yra aprašomi mezoprogestiniai - nauja progesterono receptoriaus moduliatorių (PRM) klasė, skirta panaudoti gerybinių nuo hormonų priklausomų ginekologinių sutrikimų gydymui ir prevencijai: a) ginekologinių sutrikimų, tokių kaip endometriozė, gimdos fibromos, pooperaciniai pilvaplėvės suaugimai, kraujavimo funkcijos sutrikimai (metroragija, menoragija) ir dismenorėja, gydymui; b) ginekologinių sutrikimų, tokių kaip pooperaciniai pilvaplėvės suaugimai, gimdos kraujavimo funkcijos sutrikimai (metroragija, menoragija) ir dismenorėja, prevencijai, ir c) moteriškos lyties gyvūnų, ypač moterų, kurioms yra reikalingas vieno ar daugiau tokių sutrikimų gydymas, gydymui arba prevencijai, naudojant efektyvų mezoprogestino kiekį. Mezoprogestinais yra vadinami junginiai, kurie turi ir agonistinį, ir antagonistinį poveikį į progesterono receptorių (PR) *in vivo*. Jie stabilizuoja PR funkciją tarpiniame lygmenyje tarp agonistinio ir antagonistinio. Atitinkamų funkcinų būsenų negalima pasiekti naudojant progestinus arba antiprogestinus. Mezoprogestinių dienos dozė yra 0,5-100 mg,

geriau 5,0-50 mg, o geriausia 10-25 mg. Pagal šį išradimą tinkamiausiais mezoprogestinais yra J867, J912, J956 ir J1042.

Šis išradimas yra susijęs su daugelio gerybinių nuo hormonų priklausančių ginekologinių sutrikimų, įskaitant proliferacines būkles, tokias kaip endometrioze, gimdos fibromos ir pooperaciniai pilvaplėvės suaugimai bei menstruaciniai sindromai, kraujavimo funkcijos sutrikimai (metroragija, menoragija) ir dismenorėja, gydymu ir prevencija.

Paprastai šie sutrikimai yra gydomi vidutinėmis arba didelėmis progestinų dozėmis. Tačiau šis gydymas, kurio efektyvumas kartais yra nepastovus, yra susijęs su nepageidaujamais šalutiniais efektais, įskaitant metabolinius pokyčius (LDL padidėjimas ir HDL koncentracijų sumažėjimas), poveikį į nuotaiką ir kraujavimo sustiprėjimą.

Neseniai buvo pasiūlyti konkurencinio progesterono receptoriaus antagonistai (antiprogestinai), įskaitant onapristoną, RU 486 (mifepristoną), kaip nauja strategija endometriozei ir dismenorėjos (EP 0266303 B1), gimdos fibromų [Yen SSC (1993) Use of antiprogestins in the management of endometriosis and leiomyomata. In Donaldson, M:s., Dorflinger (eds). Clinical application of Mifepristone (RU 486) and other progestins. National Academy Press, Washington, DC, pp. 189-209; Kettel L.M., Murphy A.A., Morales A.J. et al., (1996) Treatment of endometriosis with the antiprogestosterone mifepristone (RU 486). Fertil Steril 65: 23-28] ir gimdos kraujavimo sutrikimų (WO 96/23503) gydymui.

Potencialus antiprogestinų trūkumas yra tai, kad negalima visiškai pašalinti jų netinkamo panaudojimo persileidimui sukelti.

Endometrioze

Endometrioze yra chroniška liga, kuriai būdingas endometriumo augimas neįprastoje vietoje, t.y. už gimdos ertmės. Tikslus bendras endometriozei paplitimas, nežiūrint į pastangas įvertinti, kaip dažnai ji atsiranda, ir užfiksuoti atsiradimo atvejus konkrečiose klinikinėse situacijose, yra nežinomas (6,8,9,11). Skaičiai svyruoja nuo 5 % iki 55 %. Ligai yra

būdinga histologiškai gerybinė proliferacija ir endometrinų liaukų bei stromos funkcionavimas už jų fiziologinės padėties ribų.

Dažniausia endometriozės vieta yra kiaušidės (50-60 %). Kitos paprastai paliečiamos vietos yra: gimdos kryžmeniniai raiščiai, aklašis maišas, uterovezikalinė pilvaplėvė, retrovagininė pertvara ir gimdos raiščiai. Endometriozinės žaizdos taip pat gali būti randamos ant organų, įskaitant gaubtinę žarną, apendiksą, tiesiąją žarną, šlapimo pūslę ir t.t.

Į endometriozę turi būti žiūrima kaip į įvairaus sunkumo ligą, kuri dažniausiai atsiranda kartu su nevaisingumu ir su žymiais dubens skausmais. Klinikiniais endometriozės simptomais yra dismenorėja, lytinio akto sutrikimas, chroniškas dubens skausmas, šlapinimosi funkcijos sutrikimai, įvairūs urogenitaliniai simptomai (antriniai dėl šlapimtakių obstrukcijos ir/arba šlapimo pūslės ligos pradžios), skausminga defekacija, spaudimas tiesiojoje žarnoje, staigus defekacijos poreikis ir žarnų obstrukcija, kraujavimo nenormalumai, įskaitant menoragiją arba metroragiją, nevaisingumas (pirminis arba antrinis), pasikartojantys spontaniški persileidimai.

Pagrindiniai klinikiniai simptomai yra pirminė arba įgyta dismenorėja, lytinio akto sutrikimas ir dubens skausmas, ypač ovuliacijos laikotarpiu.

Pagrindiniai endometriozės terapijos tikslai yra sukelti endometrinų žaizdų atrofiją ir sukurti aciklinę hormono aplinką, naudojant GnRH agonistus/antagonistus arba nepertraukiamą gydymą progestiniais. Bendru atveju toks gydymas sukuria hipoe estrogeninę aplinką, ir tai palengvina ligą.

Endometriozės gydymui dažniausiai naudojami progestinai yra danazolis ir gestrinonas. Danazolis yra 17-etinilttestosterono izoksazolinis darinys, turintis išreikštą dalinį androgeninį aktyvumą. Gestrinonas yra 19-nortestosterono darinys, turintis stiprias gestagenines ir androgenines savybes. Jis yra pranašesnis už danazolį, nes reikia jį rečiau vartoti, jis duoda geresnę kontracetinę apsaugą ir mažiau veikia lipidų metabolizmą. Manoma, kad danazolis – plačiausiai vartojamas progestinas – veikia slopindamas ciklinę gonadotropino sekreciją, bet atsiranda vis daugiau duomenų, kad šis junginys turi daugybę veikimo mechanizmų, įskaitant tiesioginį ne vietoje atsirandančio endometrinio audinio inhibavimą. Gydymas danazoliu yra susijęs su išreikštais šalutiniais poveikiais. Net 85 % danazoliu gydytų moterų pasireiškė šalutiniai poveikiai (67,68), tokie kaip: androgeniniai ir anaboliniai

pokyčiai (aknė ir riebaluota oda, balso pažemėjimas, svorio padidėjimas, sumažinti LDL ir padidinti HDL kiekiai), kiti šalutiniai poveikiai, tokie kaip edema, hipertenzija dėl dalinio danazolio gliukokortikoidinio ir mineralokortikoidinio aktyvumo ir tarpmenstruacinis kraujavimas.

Hipofizės slopinimas gali būti gaunamas vartojant GnRH-agonistus ir GnRH-antagonistus. Dabartiniu metu endometriožės gydymui yra naudojami įvairūs GnRH-agonistai. Šis terapinis režimas sukelia gilią hipoestrogeninę aciklinę aplinką, neiššaukiant steroidinių šalutinių poveikių. GnRH-analogai yra veiksmingi gydant endometriozę. Šio gydymo subjektyvūs ir objektyvūs efektai yra palyginami su, arba netgi geresni už danazolio (72-77). Pagrindiniai šalutiniai poveikiai yra ženklai ir simptomai, atsirandantys dėl estrogeno pašalinimo (karščio mušimas, psichikos svyravimai, galvos skausmas, nuovargis ir t.t.). Be to, gydymas GnRH analogais gali sukelti osteoporozę (76,77). Galimybė pagreitinti kaulų retėjimą GnRH-analogų sukulto kaušidžių slopinimo metu yra pagrindinė priežastis, kodėl yra reikalingas kitoks efektyvus endometriožės gydymo būdas.

Dabartiniu metu yra svarstomi įvairūs didinimo-mažinimo režimai, kad būtų galima pakeisti estrogeno slopinimą gydymo GnRH metu selektyvia estrogeno receptoriaus moduliacija (SERM), tokia kaip raloksifenu (SAG; WO 97/27863; Eli Lilly).

Menoragija

Menoragija, apibrėžiama kaip menstruacinis kraujavimas >80 ml per laikotarpį (nežinomos kilmės sindromas), yra viena iš įprasčiausių ginekologijos problemų. 60 % moterų, kurioms nustatyta hemoragija, penkių metų laikotarpyje pašalinama gimda. Dabartinis terapinis gydymas vis dar išlieka nepatenkinamas. Dažniausia prirašomas vaistas Europoje ūmiam gydymui menstruacijų metu yra noretisteronas (~40 %), po to eina nesteroidinis priešuždegiminis vaistas (NSAID) - mefenamo rūgštis (~30 %) ir antifibrinolitinis vaistas - traneksamo rūgštis (5 %) (Intercontinental Medical Statistics 1994). Atrodo, kad pastarasis junginys yra efektyviausias moterims, turinčioms ovuliacinę menoragiją (kraujo netekimas sumažėja 45 %), po

staigaus įvedimo kraujavimo metu. Neseniai menoragijos prevencijai buvo pasiūlyta levonorgestrelio intrauterinė sistema (Mirena). Neseni tyrimai parodė, kad ir levonorgestrelio intrauterinė sistema (Mirena), ir peroralinis noretisterono vartojimas 5 mg dozėmis tris kartus per dieną nuo 5 iki 26-tos ciklo dienos tris ciklus yra efektyvus menoragijos gydymas (prevencija), išreiškiant kraujavimo sumažėjimu iki normalių ribų. Tačiau abu gydymo režimai buvo susiję su dideliais tarpmenstruacinio kraujavimo lygiais (50 % Mirena gydytų moterų ir 36 % gavusių noretisteroną) (Irvine et al., 1998).

Dismenorėja

Dismenorėją sukelia skausmingi gimdos susitraukimai. Dismenorėja sergančios moterys turi didesnius intrauterinius atsipalaidavimo ir maksimumo spaudimus, lyginant su normalia kontrole. Tikslus skausmo mechanizmas dismenorėjos atveju vis dar lieka neaiškus. Labiausiai tikėtina, kad dismenorėją sukelia padidinti gimdos susitraukimai ir pagrindinis tonusas, o taip pat ir vingiuotų arterijų susiaurėjimas menstruacijų metu (Pickels et al., 1965; Csapo et al., 1977). Todėl apsisaugojimas ir nuo gimdos susitraukimų, ir nuo gimdos kraujagyslių susiaurėjimo turėtų palengvinti skausmą menstruacijų metu. Dismenorėja gali būti klasifikuojama kaip pirminė arba antrinė dismenorėja (Dawood 1985; 1990). Pirminėje dismenorėjoje yra skausmingi menstruaciniai spazmai, bet nėra pastebimos dubens patologijos, kuri juos paaiškintų. Antrinėje gi dismenorėjoje yra pastebima dubens patologija (pvz. endometrioze), kuri sukelia skausmingus menstruacinius spazmus.

Pirminė dismenorėja yra vienas iš dažniausių ginekologinių nusiskundimų ir paliečia net 50 % lytiškai subrendusių moterų (Dawood 1985; 1990). Esant prieinamiems peroraliniams kontraceptikams ir NSAID'ams (abu vaistai efektyviai palengvina pirminę dismenorėją), stebimas dismenorėjos paplitimas faktiškai gali būti šiek tiek mažesnis. Dešimt procentų pirminę dismenorėją sergančių moterų jaučia stiprius skausmus ir yra išvestos iš rikiuotės kiekvieną mėnesį 1-3 dienas, - situacija, atvedanti prie visiško neveiklumo (Svennerud, 1959) ir iš to išplaukiančių ekonominių nuostolių (Dawood 1985). Taigi, dismenorėja yra svarbi medicininė ir ekonominė

problema ir geresnis (paprastesnis, saugesnis) gydymas gali sumažinti ligos naštą moterims ir visuomenei.

Atrodo, kad pirminė dismenorėja yra atskira liga, tuo tarpu kai antrinė dismenorėja gali būti sukelta įvairių sutrikimų, įskaitant endometriozę ir gimdos fibromą. Bendrai imant, pirminės dismenorėjos gydymas yra medikamentinis, tačiau antrinė dismenorėja paprastai reikalauja pagrindinės patologijos chirurginio gydymo (išimtys: IUD ir endometriožės buvimo sukelta antrinė dismenorėja). Pirminė dismenorėja daugiausiai paplitusi tarp jaunų moterų jų kelioliktaisiais metais arba tuoj po dvidešimties, ir vėl sumažėja po 30 metų (Widholm, 1979). Pirminė dismenorėja gali būti diagnozuota remiantis ligos istorija ir ligos simptomais, fiziniu apžiūrėjimu ir transvagininiu ultragarsiniu skenavimu, kad būtų galima atmesti gimdos anomalijas (Dawood, 1990).

Perimenstruacinio skausmo gydymui ir prevencijai yra plačiai naudojamas OC'ų ir NSAID'ų derinys. Abu vaistai yra veiksmingi maždaug 80-90 % pirminę dismenorėją turinčių moterų (Dawood, 1990). Tačiau 10-20 % moterų su sunkia pirmine dismenorėja yra rezistentiškos bet kokiam gydymui. Vokietijoje dismenorėjos atveju pats populiariausias NSAID yra ibuprofenas (Urem^R, Gynofug^R). Tačiau ne visos moterys/mergaitės su pirmine dismenorėja nori priimti OC arba gali pernešti gydymą NSAID. Ypatingai tokios yra 13-16 metų mergaitės. Alternatyvioje terapijoje yra naudojami tokolitiniai vaistai, tokie kaip kalcio kanalų blokatoriai (Sandah et al., 1979) arba betamimetikai (Dawood, 1990). Jie slopina gimdos susitraukimus, bet nebuvo nustatyta, kad jie būtų priimtini pacientėms, ginekologams ir bendrosios praktikos gydytojams plačiu mastu. Tas pats taikytina ir progesteroną išlaisvinantiems IUS. Perodinis elektrinis nervų stimuliavimas (TENS) buvo rastas efektyviu tik 30 % sunkia dismenorėja sergančių moterų (Lundberg et al., 1985).

Todėl yra labai pageidautinos geriau toleruojamos ir/arba labiau priimtinos strategijos aukščiau minėtoms būklėms gydyti.

Šiame išradime yra aprašomas mezoprogestinių – naujos progesterono receptoriaus moduliatorių (PRM) klasės – panaudojimas gerybinių nuo hormonų priklausančių ginekologinių sutrikimų gydymui ir prevencijai.

Vienas šio išradimo aspektas yra mezoprogestinių panaudojimas gamyboje vaistų, skirtų ginekologinių sutrikimų, tokių kaip endometriozė, gimdos fibromos, pooperaciniai pilvaplėvės suaugimai, kraujavimo funkcijos sutrikimai (metroragija, menoragija) ir dismenorėja, gydymui.

Kitas šio išradimo aspektas yra mezoprogestinių panaudojimas gamyboje vaistų, skirtų ginekologinių sutrikimų, tokių kaip pooperaciniai pilvaplėvės suaugimai, kraujavimo funkcijos sutrikimai (metroragija, menoragija) ir dismenorėja, prevencijai.

Kitas šio išradimo aspektas liečia moteriškos lyties gyvūnų, ypač moterų, kurioms yra reikalingas vieno arba daugiau tokių sutrikimų gydymas, aukščiau minėtų sutrikimų gydymą ir prevenciją, panaudojant efektyvų mezoprogestino kiekį.

Dar kitas šio išradimo aspektas yra nuo 0,5 iki 100 mg mezoprogestino dienos dozės panaudojimas minėtų būklių gydymui. Labiau tinkama dienos dozė yra nuo 5,0 iki 50 mg mezoprogestino, o tinkamiausia dienos dozė yra nuo 10 iki 25 mg mezoprogestino.

Kaip mezoprogestiniai, šio išradimo tikslams yra tinkami junginiai, aprašyti DE 4332285 ir DE 4332284.

Kaip mezoprogestiniai, tinkamiausi junginiai aukščiau minėtų būklių gydymui ir prevencijai bei kaip mezoprogestino komponentas farmacinėse kompozicijose ir toliau minimuose deriniuose, kurie taip pat gali būti naudojami aukščiau minėtų būklių gydymui ir prevencijai, yra J867, J912, J900, J914 ir J956 [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) ir J1042 [4-[17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-(1E)-[O-(etiltio)karbonil]oksimas] (Vokietijos patentinė paraiška 19809845.6).

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), bet aiškiai neišreiškiama, kad aprašytieji junginiai turėtų būti tinkami šioms indikacijoms. Taip pat minėtose paraiškose nutylima apie kokias nors veiklias dozes, kurios turėtų būti naudojamos minėtoms būklėms gydyti. Šiose paraiškose išvis neužsimenama apie junginių progestageninį aktyvumą.

Pagal šį išradimą, mezoprogestinais yra laikomi junginiai, pasižymintys ir agonistiniu, ir antagonistiniu poveikiu į progesterono receptorių (PR) *in vivo*. Kaip progestiniai ir antiprogestiniai, mezoprogestinai rodo didelę ryšio su PR gebą. Tačiau mezoprogestinai 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 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. Mezoprogesterinas dideliu laipsniu inhibuoja progesterono efektą, bet maksimalus inhibavimas yra žemesnis už inhibavimą, kurį duoda RU486 arba kiti grynai antiprogesterinai (pvz. onapristonas).

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

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) progesterageninis aktyvumas buvo įvertintas naudojant estradioliu primuotus triušių jauniklius, praėjus 4 dienoms po poodinio (s.c.) jo įvedimo, nesant progesterono. Mezoprogesterinų progesterageninis poveikis buvo stebėtas esant 0,03 mg/triušiui arba didesnėms dozėms. Progesteronas sukėlė endometrinį 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) 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 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 aborto sukėlimo aktyvumo požiūriu (Elger W., Beier S., Chwalisz K., Fahnrich 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.

Agonistinis aktyvumas progesterono receptoriui yra naudingas endometrinės apsaugos požiūriu, t.y. apsisaugojimui nuo endometrinės hiperplazijos, atsirandančios dėl neslopinamo estrogeno poveikio į endometriumą. Endometrinės hiperstimuliacijos požymiai po ilgo endometrioze gydymo RU486 buvo aprašyti anksčiau (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).

C) Aborto sukėlimo poveikių įvertinimas

Fiziologinis pagrindimas:

Jūrų kiaulytės yra laikomos tinkamu žmogaus nėštumo ir gimdymo modeliu (Elger W., Fahnrich 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., Fahnrich 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 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 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 (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 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 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.

Mezoprogesterinų vartojimo formos šio išradimo tikslams:

- peroralinių dozių ribos: 0,5 mg/per dieną – 100 mg/per dieną
- intraraumeninė 0,1 mg –50 mg/per dieną
- intrauterinė (IUS), intravagininė (gelis, kempinė).

Galeninės kompozicijos:

Galeninės kompozicijos gali būti pateiktos įprastu būdu, pavyzdžiui, taip, kaip aprašyta pagrindiniuose patentuose apie junginius J867, J912, J958 (DE 43 32 283 ir DE 43 32 284).

Taip pat gali būti pateiktos, kaip yra žinoma, formos transderminiam (gelis, pleistro gabalėliai) arba intravagininiam (gelis, žvakutė) vartojimui.

Šio išradimo mezoprogesterinų deriniai su kitais farmakologiškai aktyviais junginiais:

Endometrioze ir gimdos fibromos:

- GnRH-agonistai/-antagonistai plius mezoprogesterinas pakaitomis (2-3 mėnesius GnRH-agonistas/-antagonistas, po to mezoprogesterinas 3-6 mėnesius, kad būtų išlaikomas terapinis poveikis).

- Kombinuotas GnRH-agonisto/-antagonisto vartojimas 3-6 mėnesius su mezoprogestinu (didinimo-mažinimo terapija), kad būtų sumažinti GnRH sukelti šalutiniai poveikiai (karščio mušimai, osteoporozė).
- GnRH-agonistas/-antagonistas aukščiau minėtiems tikslams yra pasirinktas iš leuprorelino (US 4,005,063), cetrorelikso (EP 0 299 402 B1), antido (WO-A 89/01944), buserelino (GB 1 523 623), ramorelikso (EP 0 541 791 A), zoladekso (US 4,100,274), 2-(4-acetilaminofenil)-4,7-dihidro-7-(2-metoksibenzil)-3-(N-metil-N-benzilaminometil)-4-okso-2,3-dihidro-5-piridin-5-karboxilato etilo esterio (WO-A 95/28405), 5-benzil-7-(2,6-difluorbenzil)-4,7-dihidro-3-(N-metil-N-benzilaminometil)-2-(4-propionilamidofenil)-4-okso-2,3-dihidro-5-piridino ir Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-Pro-D-Ala-NH₂ (WO-A 92/20711) grupės.

Kraujavimo funkcijos sutrikimai:

- Derinys su ciklooksigenazės inhibitoriais (pvz. mefenamo rūgštimi, aspirinu).
- Derinys su antifibrinolitiniu agentu (pvz. traneksamo rūgštimi).

Dismenorėja

- Derinys su ciklooksigenazės inhibitoriais (pvz. mefenamo rūgštimi, aspirinu).
- Derinys su NO donoriais (pvz. nitroglicerinu).

Vartojimo režimai įvairioms indikacijoms

endometrioze ir gimdos fibromos

- žr. aukščiau apie derinius

gimdos kraujavimo funkcijos sutrikimo gydymas:

- nuo kraujavimo atsiradimo iki kraujavimo pabaigos.

gimdos kraujavimo funkcijos sutrikimo prevencija:

- d1 iki trečio mėnesio galo kasdien (nuo 28 iki 60 dienų).

dismenorėjos gydymas:

- d1 iki tol, kol išnyksta simptomai.

dismenorėjos prevencija:

- nuo 3 dienų iki 28 dienų prieš prasidedant menstruacijoms.

PAVYZDŽIAI

1. Ūmus kraujavimo funkcijos sutrikimo gydymas mezoprogestinu

Moterys, sergančios menoragija arba kita kraujavimo funkcijos sutrikimo forma, yra gydomos 1-10 dienų 5-100 mg J867, kol gydymas nutraukiamas.

2. Kraujavimo funkcijos sutrikimo prevencija, panaudojant mezoprogestiną

Moterys, sergančios menoragija arba kita kraujavimo funkcijos sutrikimo forma, yra gydomos 0,5-25 mg J867, pradedant nuo pirmosios kraujavimo dienos 21-60 dienų.

3. Endometrioizės gydymas

Moterys, sergančios endometrioze, yra gydomos 3-6 mėnesius 5-50 mg J867. Gydomo metu buvo pastebėtas dubens skausmo sumažėjimas.

4. Pakaitinis endometrioizės gydymas LHRH agonistu ir J867

Moterys, sergančios endometrioze, yra gydomos 2-3 mėnesius LHRH agonistu, tokiu kaip lupronas. Nutraukus gydymą LHRH agonistu, moterys yra gydomos sekančius 3-6 mėnesius J867, kad būtų išvengiama osteoporozės, kurią sukelia ilgas gydymas LHRH agonistu. Gydomo 5-50 mg J867 metu yra išlaikomas LHRH agonisto terapiniai efektai. Gydymas J867 nesukelia estrogeno trūkumo, nes estradiolio kiekis plazmoje yra toks pat kaip folikulinėje fazėje.

5. Gimdos fibromų gydymas

Moterys, sergančios endometrioze, yra gydomos 3-6 mėnesius 5-50 mg J867. Gydomo metu buvo pastebėtas dubens skausmo sumažėjimas.

Visų aukščiau arba žemiau cituotų paraiškų, patentų ir publikacijų pilni aprašymai bei atitinkama atskirtoji paraiška, paduota kaip U.S. Serial No. 09/386,144 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. Mezoprogestiniai efektyviame kiekyje, skirti panaudoti gerybinių nuo hormonų priklausomų ginekologinių sutrikimų gydymui.
2. Panaudojimas pagal 1 punktą, kuriame ginekologinis sutrikimas yra: endometrioze, gimdos fibromos, pooperaciniai pilvaplėvės suaugimai, kraujavimo funkcijos sutrikimai (metroragija, menoragija) ir dismenorėja.
3. Mezoprogestiniai efektyviame kiekyje, skirti panaudoti gerybinių nuo hormonų priklausomų ginekologinių sutrikimų prevencijai.
4. Panaudojimas pagal 3 punktą, kuriame ginekologinis sutrikimas yra: pooperaciniai pilvaplėvės suaugimai, gimdos kraujavimo funkcijos sutrikimai (metroragija, menoragija) ir dismenorėja.
5. Panaudojimas pagal bet kurį iš ankstesniųjų 1-4 punktų, kuriame mezoprogestino dienos dozė yra nuo 0,5 iki 100 mg.
6. Panaudojimas pagal 5 punktą, kuriame mezoprogestino dienos dozė yra nuo 5,0 iki 50 mg.
7. Panaudojimas pagal 6 punktą, kuriame dienos dozė yra nuo 10 iki 25 mg.
8. J867 [4-[17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-(1E)-oksimas], J912 [4-[17 β -hidroksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-(1E)-oksimas], J956 [4-[17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-(1E)-[O-(etilamino)karbonil]oksimas] ir J1042 [4-[17 β -metoksi-17 α -(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehyd-(1E)-[O-(etiltio)karbonil]oksimas] panaudojimas pagal bet kurį iš ankstesnių 1-7 punktų.
9. Farmacinė kompozicija, besiskirianti tuo, kad turi GnRH analogo arba antagonisto ir prie jo mezoprogestino.
10. Farmacinė kompozicija pagal 9 punktą, skirta endometriozei ir gimdos fibromų gydymui.
11. Farmacinė kompozicija pagal 9 arba 10 punktą, besiskirianti tuo, kad GnRH analogas arba antagonistas yra pasirinktas iš leuprorelino, cetrorelikso, antido, buserelino, ramorelikso, zoladekso, 2-(4-acetilaminofenil)-4,7-dihidro-7-(2-metoksibenzil)-3-(N-metil-N-benzilamino-

metil)-4-okso tieno[2,3-b]-piridin-5-karboksirūgšties etilo esterio, 5-benzoil-7-(2,6-difluorbenzil)-4,7-dihidro-3-(N-metil-N-benzilaminometil)-2-(4-propionilamidofenil)-4-okso tieno[2,3-b]-piridino ir Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-Pro-D-Ala-NH₂ grupės, o mezoprogestinas yra pasirinktas iš J867 [4-[17β-metoksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-oksimas], J912 [4-[17β-hidroksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-oksimas], J956 [4-[17β-metoksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-[O-(etilamino)karbonil]oksimas] ir J1042 [4-[17β-metoksi-17α-(metoksimetil)-3-oksoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-[O-(etiltio)karbonil]oksimas] grupės.

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

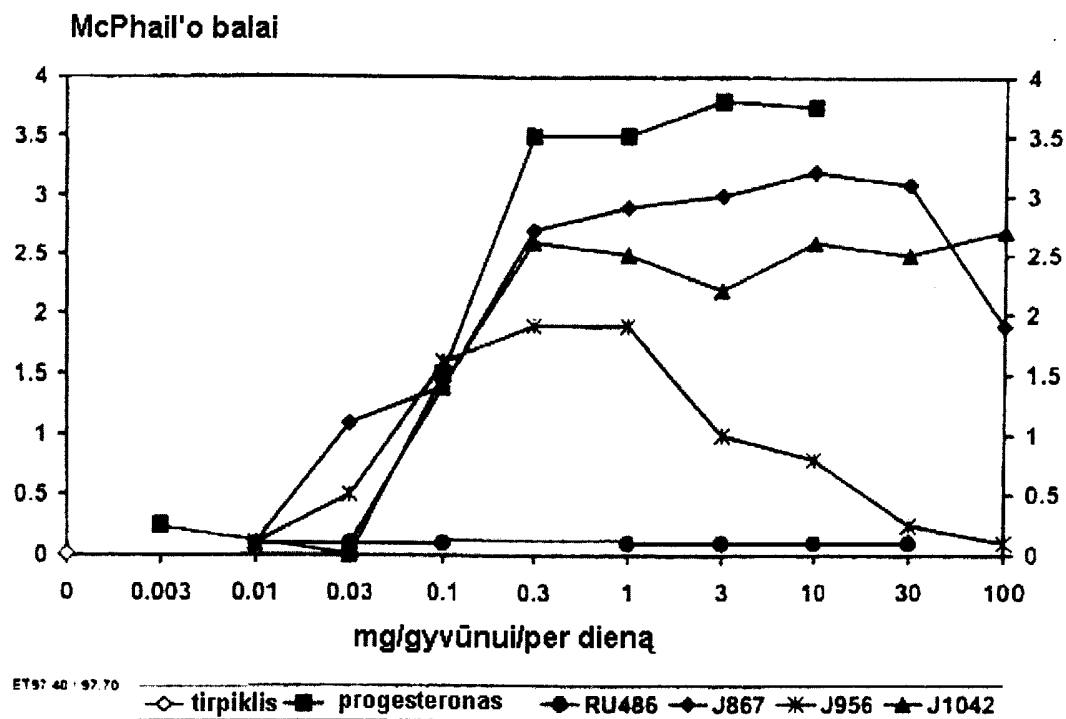


Fig.1A

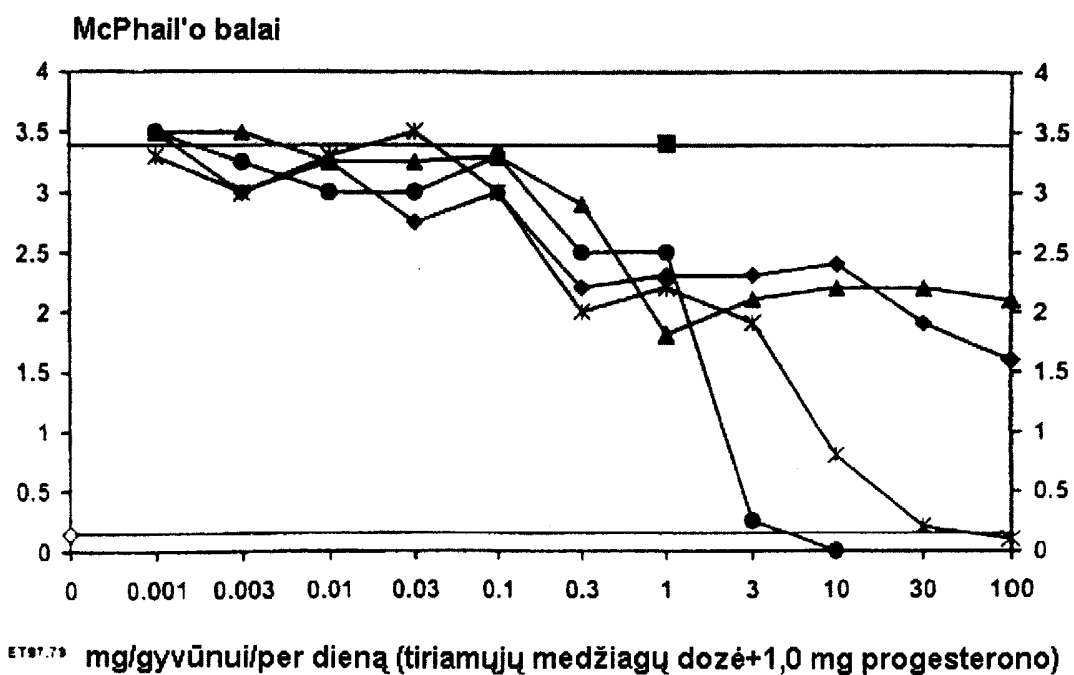


Fig.1B

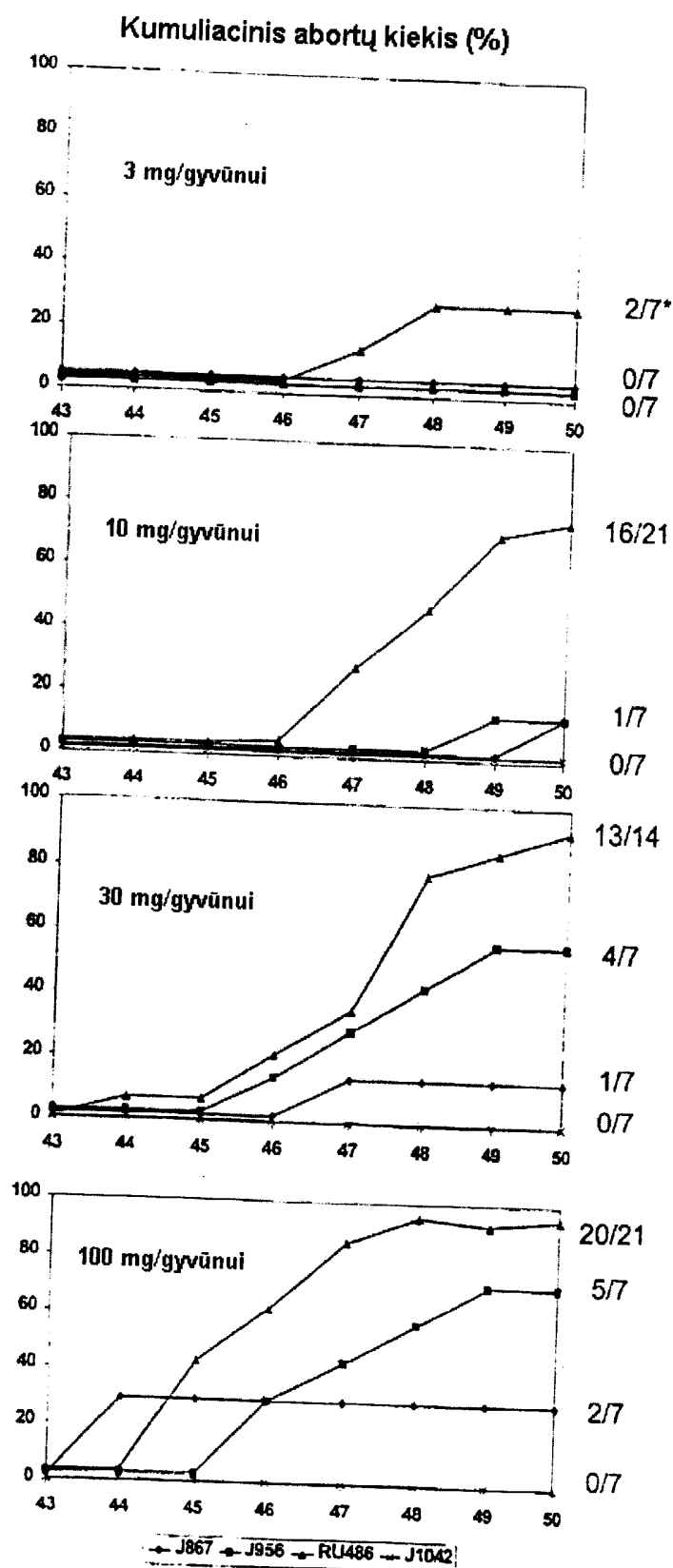


Fig.2: Kumuliacinis abortų kiekis iki 50 dienos, padarius jūrų kiaulytėms s.c. injekciją 43 ir 44 nėštumo diena. (##) = abortų kiekis