

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 106441 A
7(51) A 61 K 31/00



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 106441
(22) Заявено на 26.02.2002
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 386133 (32) 31.08.99 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 30.09.2002

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

JENAPHARM GMBH & CO. KG, JENA (DE)

(72) Изобретател(и):

Kristof Chwalisz

Walter Elger, Berlin

Gerd Schubert, Jena (DE)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Фани Владимирова Божинова, 1000 София,
п.к. 728

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/IB00/02053, 31.08.2000

(87) № и дата на PCT публикация:

WO01/26603, 19.04.01

(54) МЕЗОПРОГЕСТИНИ (МОДУЛАТОРИ НА ПРОГЕСТЕРОНОВИЯ РЕЦЕПТОР) КАТО КОМПОНЕНТИ НА ЖЕНСКИ КОНТРАЦЕПТИВИ

(57) Изобретението се отнася до приложение на мезопрогестини за получаването на фармацевтични средства за женска контрацепция, до фармацевтични препарати за женска контрацепция и до методи за въвеждане на ефективни количества мезопрогестин при желаната женска контрацепция. В даден случай мезопрогестинът може да се прилага с естрогени. Мезопрогестините са съединения, имащи както агонистичен, така и антагонистичен ефект върху прогестероновия рецептор (PR) in vivo. Те стабилизират функцията на PR на междинно ниво на агонист и антагонист. Предпочитаните мезопрогестини са J 867, J 912, J 956 и J 1042.

38 претенции

BG 106441 A

Най - преобладаваща форма на орални контрацептиви са таблетки, в които са комбинирани естрогени и прогестини, така наречените комбинирани орални контрацептивни препарати. Очевидно, действието на прогестините е да блокират отделянето на гонадотропините (инхибиране на овулацията), а чрез естрогенния компонент се контролира ендометриума, за да се намали кървенето след спиране на препарата.

Като алтернатива съществуват контрацептивни препарати, които съдържат само прогестини. Обаче, препарати, които съдържат само прогестини (= само прогестеронови таблетки = POP) имат по - широко вариращ спектър от странични ефекти, в сравнение с комбинираните препарати, основно по - силно кървене след спиране на препарата. Поради това комбинираните препарати са предпочитаните орални контрацептиви, които се използват понастоящем (Sheth et al., Contraception, 25:243, (1982).

Антипрогестини, (известни като "прогестеронови антагонисти" или "антигестагени"), представляват клас от компоненти, които блокират прогестероновия рецептор. Например, RU 486 (mifepristone) е прогестерон рецепторен антагонист и предизвиква блокиране свързането на прогестерона към съответния рецептор. Когато се приложи в лутеалната фаза на менструалния цикъл, той предизвиква влагалищно кървене.

МЕЗОПРОГЕСТИНИ (МОДУЛАТОРИ НА ПРОГЕСТЕРОНОВИЯ РЕЦЕПТОР) КАТО КОМПОНЕНТИ НА ЖЕНСКИ КОНТРАЦЕПТИВИ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение се отнася към областта на контрацепцията. По - специално, то е свързано с използването на мезопрогестини за производството на фармацевтични препарати, прилагани като женски контрацептиви, до фармацевтичното приготвяне на женските контрацептиви и до метод от контрацепция при жени посредством въвеждане на ефективно количество от мезопрогестин при желана от жената контрацепция.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Известни са различни женски контрацептивни фармацевтични препарати за орално приложение.

Предишни изследвания показват или инхибиране на овулаторен менструален цикъл, или забавено нарастване на ендометриума. Демонстрирано е, че при използване на примати като модели, единично инжектиране на антипрогестина RU 486 (5 mg/kg мускулно) в късната фоликуларна фаза или веднъж седмично приемане през устата на доза от 25 mg RU 486, може да спре овулацията (Collins et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 63:1270 - 1276; Danforth et al., *Contraception*, 1989,40:195-200).

Ползвайки различни протоколи за изследване, които се различават по режима на прилагане и дозировката, е показано от различни групи изследователи, че RU 486 инхибира също и овулацията у жени (Shoupe et al., *Amer. 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). Такава инхибираща овулацията активност е демонстрирана и за други антагонисти на прогестерона, освен RU 486 (Zelinski-Wooten, M.B., Slayden, O.D., Chwalisz, K., Hess, D.L., Brenner, R.M., Stouffer, R.L., (1998a), *Chronic treatment of female cyclic rhesus monkeys with low-doses of the antiprogestin ZK 137 316: Establishment of a regimen that permits normal menstrual cyclicity*, *Hum.Reprod* 13: 259-267).

Във връзка с това, различни други подходи са предложени за създаване на контрацептиви от прогестеронови антагонисти.

Също така, са описани подходи, при които инхибирането от RU 486 се получава чрез имплантиране. В така нареченото "LH+2" treatment (Swahn et al, The luteal effect of RU 486 administration during the early luteal phase on bleeding pattern, hormonal parameters and endometrium, Human Reproduction 5,402-408 (1990)) два дни след появата на ЛХ пика (ЛХ=Лутеинизиращ хормон) се въвежда еднократно инхибираща овулацията доза от RU 486. Активната съставка при това се въвежда само след овулацията в лутеинизиращата фаза на менструалния цикъл (лутеална контрацепция).

Контрацептивен метод, използващ конкурентни прогестеронови антагонисти е описан в WO 93/23020. По - ниски от инхибиращите овулацията дози и по - ниски от предизвикващите аборт дози прогестероновите антагонисти, се предпочитат за въвеждане през устата като контрацептивни средства при жени, при което не се налага имплантиране. При този метод не се получава увреждащ ефект върху менструалния цикъл на жената и няма риск от аборт, ако има предварително имплантирано яйце или плод. Прилагането на прогестероновите антагонисти се извършва поне веднъж във фоликулиновата фаза на женския менструален цикъл (преди овулацията). Предпочитаните честоти на въвеждане са ежедневно или в редовни интервали от няколко дни, ежеседмично или на 3-4 дни след еднократното въвеждане на активната съставка.

WO 94/18982 се отнася до метод за инхибиране на фертилизацията на овоцита, който се състои от въвеждане на антипрогестин в количество, инхибиращо фертилизацията в овулиращи бозайници. Количеството, обаче, е недостатъчно, както за спиране на овулацията, така и за въздействие върху регулаторните механизми на яйчниковия менструален цикъл у бозайници. Предпочитаната честота за въвеждане е ежедневно.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО И ПРЕДИМСТВА

Съгласно един от аспектите на настоящото изобретение, мезопрогестините се използват като съставки на контрацептивни фармацевтични препарати. Те могат да се използват както самостоятелно, използвайки активния им фармакологичен ефект, така и в комбинация с естрогени.

Съгласно друг аспект на изобретението мезопрогестините, или самостоятелно или в комбинация с естрогените, се използват регулярно в режим на циклично въвеждане. Това означава, че мезопрогестеронът се въвежда в еднакви и повтарящи се цикли на приемане с продължителност според желанието за контрацепция.

Цикълът започва с въвеждането на мезипрогестин или мезопрогестин и естрогени в съответната дозировка и продължава със съответната дозировка през следващите дни. Всеки цикъл

завършва с период, в който няма активни съставки (свободни от хапче дни) или дни, в които се взема плацебо.

Като друга възможност, в случаите на въвеждане на мезопрогестин/естрадиол, цикълът на приемане може да завърши с въвеждане на естрогени в съответните дозажни единици. Като един нов подход предпазният цикъл започва на първия ден след завършване фазата “свободно от хапче” или фаза “плацебо”, или с фазата, в която естроген - съдържаща дозировка се въвежда.

Във всички тези случаи ден първи за започване въвеждането на лекарствата от новия цикъл, е първият ден от кървенето в женския менструален цикъл, и в този ден започва прилагането на контрацептивите.

Едно от задължителните условия при въвеждане само на мезопрогестерон е, че срокът при провеждане на такъв прием на мезопрогестин - съдържащи дозажни единици, е до 180 дни. При схема на ежедневно приемане (от 1 до 25 mg мезопрогестерон дневно) се получава и поддържа възвратима аменорея. Контрацептивният ефект се дължи на въздействие върху ендометриума (ендометриално подтискане) от мезопрогестина. Като следствие, ендометриумът не е готов за инплантиране на оплоденото яйце. За да се постигне този контрацептивен ефект е достатъчно мезопрогестеронът да се въвежда в доза, предотвратяващи нидирането. Дозата на мезопрогестина може

също да бъде такава, че да инхибира овулацията, но това не е необходимо за постигане на контрацептивен ефект и поддържане на аменореята.

Препоръчва се въвеждането само на мезопрогестин да продължава най - много до 3 месеца, което позволява да се тестира ефектът и поносимостта на метода.

Сравнено с другите режими на контрацепция, при които се използват само прогестини, по - горе описаният режим на въвеждане води до по - добро състояние по време на кървенето. Когато се сравнят резултатите от хапчета, съдържащи само прогестерон с подкожното въвеждане на имплантанти с прогестини (Norplant), се отчита по - малко кървене след спиране приемането на хапчетата.

При методите, използващи прогестеронови антагонисти, включени в WO 93/23020 и WO 94/18982, се поддържа нормален цикъл.

Друга възможност за прилагане само на мезопрогестин е той да се използва за повече от 3 месеца, например 1 - 3 години. Тъй като мезопрогестинът подтиска растежа на ендометриума и запазва еластичността на ендометриалните съдове, той би могъл да се използва и по - дълго време. При тези състояния се получава хронична, но възстановима аменорея.

Друга възможност за прилагане само на мезопрогестин е той да се използва като поемане на съответните дозажни единици до 21, 22, 23, 24 или 25 ден, след което следва период от 7, 6, 5, 4 или 3 дни, през които не се поема активната съставка или като друга възможност - на 7, 6, 5, 4 или 3 ден да се поемат само "плацедо хапчета", така че да се поддържа един цикъл с продължителност 28 дни. На следващия ден от следващия цикъл започва въвеждането на мезопрогестин, съдържащи съответни дозажни единици.

При така описания режим на въвеждане мезопрогестинът действа подобно на прогестерона чрез блокиране на овулацията и предизвикване на аменорея с задържаща липса на кървене. Тогава няма кървене като последица от спиране на препарата, тъй като кървенето след спиране се дължи на промените в ендометриума, предизвикано от мезопрогестина. При този начин мезопрогестинът трябва да се въвежда поне в лутеалната фаза на женския менструален цикъл в доза, инхибираща овулацията.

Вариант на последната спомената възможност (все още не като претенция) е да се въвеждат съответните дозажни единици от мезопрогестинови препарати в такива дози, които инхибират овулацията изключително повреме на лутеалната фаза на женския менструален цикъл (няма въвеждане повреме на фоликулиновата фаза).

Дозите от мезопрогестин, предизвикващи аменорея могат да се определят по различни методи, известни на специалистите, работещи в тази област и са дадени в редица клинични изследвания. Най - общо, дневната доза на мезопрогестина е в граници от 1 до 25 mg.

Ако естрогени се прилагат като допълнение към мезопрогестина, двата активни компонента се въвеждат от ден 1 (виж по - горе) до ден 21, 22, 23, 24 или 25 от женския менструален цикъл, последвано от период от 7, 6, 5, 4 или 3 дни, през които не се въвеждат двете активни съставки или се въвеждат само естрогенсъдържащи съответни дозажни единици за 7, 6, 5, 4 или 3 ден. Друга възможност е на 7, 6 5, 4 или 3 ден да се въвежда плацебо, така че във всички случаи да се получи един 28 - дневен цикъл на въвеждане. На следващия ден започва следващия цикъл от въвеждане на мезипрогестин/естроген, съдържащи дозажни единици.

Естрогените се прилагат в дневна доза от 10 до 30 μ g етинил естрадиол или биоеквивалентно на него количество от друг препарат.

Мезопрогестините могат да се прилагат на определени етапи заедно с прогестини. При такъв контрацептивен режим мезопрогестиновата съставка предотвратява кървенето след спиране на действието на лекарството, което обикновено е

свързано с хроничното третиране с прогестерон. Прогестиновата съставка се използва в доза, която е наречена "mini pill regimen" и се въвежда за период от 30 до 180 дни, докато мезопрогестиновата съставка се прилага за период от 1 до 30 дни.

Повреме на третирането с мезопрогестин менструално кървене може да се получи или може да не се получи. Като резултат от това секвентно третиране с прогестин/мезопрогестинови препарати количеството на неочакваното кървене се намалява значително.

Постоянното циклично въвеждане на мезопрогестините в комбинация с естрогени е илюстрирано в детайли на Фигура 2.

Използването на мезопрогестин в непрекъснат, нециклически режим се прилага при така наречените "хапчета на желанието", които се приемат само около времето на секса, при който се търси контрацепция. Препоръчва се въвеждането им преди сексуалния акт ("медицински кондом"). За повече подробности виж WO 93/23020.

Изобретението се отнася също така и до фармацевтично комбиниран продукт (състав), съдържащ мезопрогестин, в комбинация с прогестин.

Друг аспект на изобретението е свързан с фармацевтични препарати за женска контрацепция, съдържащи определена дневна дозажа единици от мезопрогестин.

Всички аспекти, свързани с получаването на фармацевтичните препарати, съгласно изобретението, са представени в претенции от 25 до 28.

Като съединения, т. н. мезопрогестини са описани в DE 4 332 283 и DE 4 332 284 и са подходящи за целите на изобретението.

Гореспоменатите съставки, например J 867 [4 - [17 β - метокси - 17 α - (метоксиметил) - 3 - оксоестра - 4, 9 - диен - 11 β - ил] бензалдехид - (1E) - оксим] и J 912 [4 - [17 β - хидрокси - 17 α - (метоксиметил) - 3 - оксоестра - 4, 9 - диен - 11 β - ил] бензалдехид - (1E) - оксим] (и двете съставки са от DE 43 32 283), и J 900 [4 - [17 β - метокси - 17 α - (метоксиметил) - 3 - оксоестра - 4, 9 - диен - 11 β - ил] бензалдехид - (1E) - [O - (етокси) карбонил]оксим], J 914 [4 - [17 β - метокси - 17 α - (метоксиметил) - 3 - оксоестра - 4, 9 - диен - 11 β - ил] бензалдехид - (1E) - (O - ацетил)оксим] и J 956 [4 - [17 β - метокси - 17 α - (метоксиметил) - 3 - оксоестра - 4, 9 - диен - 11 β - ил] бензалдехид - (1E) - [O - (етиламино)карбонил]оксим] (и трите са известни от DE 43 32 284), са описани като съединения притежаващи силен антипрогестагенен ефект и сравнени с RU 486 показват чувствително намалена антиглюкокортикоидна активност.

Нещо повече, при тези съединения се отбелязва, че имат (индиректно) антиестрогенни свойства, довеждащи до намаление на теглото на матката в циклични морски свинчета.

Тези ефекти навеждат на мисълта за съществуване на възможността за благоприятно повлияване върху патологично модифицирани тъкани, в което естрогените стимулират растежа им (ендометриозни полета, миоми и др).

Разкриването на тези приложения не се отнася до прилагането на тези нови компоненти като женски контрацептиви или за производството на фармацевтични препарати за тази цел.

Също така, прогестагенна активност на съединенията, която е включена в претенциите на настоящото изобретение с индикации на контрацептиви, не е спомената в тези заявки въобще.

При гореспоменатите заявки не се съобщава нищо относно активните дози, които биха могли да се използват при изброените по - горе болестни състояния.

Съгласно настоящото изобретение, мезопрогестините се определят като съединения, притежаващи и двете активности, като антагонисти и агонисти на прогестероновия рецептор (ПР) *in vivo*. Като прогестини и като антипрогестини мезопрогестините показват висок афинитет на свързване към ПР. Обаче, мезопрогестините показват различни фармакологични свойства,

проявяващи се ту като прогестини, ту като антипрогестини. Наличието на прогестерон - агонистична активност в мезопрогестините, измерена по общоприетите биологични тестове *in vivo*, представлява ключовите свойства на този нов клас PRMs. Тази активност остава много по - ниска, отколкото тази на прогестерона, изседвана по дозоотговарящи криви. Мезопрогестероните не са в състояние да поддържат бремеността в овариектомирани бременни гризичи, като мишки или плъхове.

При класическите биологични изследвания, теста на McPhail, при който се изследват прогестагенният или антипрогестагенният ефект в зайци (Selye H., Text Book of Endocrinology, 1947, pp 345-346), прогестеронът предизвиква максимално приетата стойност на активност от 4 McPhail единици. Третирането с мезопрогестин при липса на прогестерон води, обаче до по - високи McPhail единици в сравнение с всякъкви дози на RU 486, над 0,5 - 1, най - често 2,0 - 3,0, но тези резултати са значително по - ниски от 4 до получаване на платовиден ефект, в сравнение с клинично прилаганите дози при необходимите показания (от 0,01 до 30 mg/заяк).

Капацитетът на мезопрогестините като антагонисти на прогестероновата функция също се тестира в McPhail теста, като се използва прогестеронова доза, която предизвиква McPhail единици в границите между 3 и 4. Мезопрогестинът инхибира ефекта на прогестерона в значителна степен, но максималното инхибиране е

по - ниско от това, което се предизвиква от RU486 или други чисти антипрогестини (като onapriston).

Счита се, че мезопрогестините стабилизират функцията на ПР на някакво междинно ниво на активност, което дава възможност за нови клинични приложения при лечение на гинекологичните заболявания.

Фармакологични резултати, илюстриращи полезността на мезопрогестините, съгласно претенциите от настоящото изобретение.

ПР - антагонистични и агонистични свойства на мезопрогестините са изследвани по теста на McPhail, съгласно метода на Selye (Testbook of Endocrinology, 1947, pp 345-346).

А) Изследване на ПР - агонистични свойства на мезопрогестините в зайци (Фигура 1А).

Прогестагенната активност на J 867, J 956, J 1042 [4 - [17 β - метокси - 17 α - (метоксиметил) - 3 - оксоестра - 4, 9 - диен - 11 β - ил] бензалдехид - (1E) - [O - (етилтио)карбонил]оксим (Немски патентни описания 198 09 845.6) и RU 486 (в дози от 0,003 до 100 mg/заяк) са изследвани в подготвени с естрадиол млади зайци след 4 - дневно подкожно третиране (s.c.) при липса на прогестерон.

Прогестагенният ефект на мезопрогестините се изследва при доза равна или по-голяма от 0,03 mg/заяк. Прогестеронът предизвиква трансформация на ендометриума при доза равна или по-голяма от 0,1 mg, като се постига максимален ефект при 1mg/животно (приблизително 4 по скалата на McPhail). Никой от тестваните прогестини (J 1042, J 867, J 956) не достига максималния ефект на прогестерона. J 956 показва бифазен отговор при този тест с максимален ефект по скалата на McPhail от 1,5 при доза от 0,3 до 1 mg/заяк.

В. Изследване на ПР - антагонистичните свойства на мезопрогестините в зайци (Фигура 1В)

По подобен начин антипрогестагенната активност на J 867, J 956, J 1042 и RU486 (доза от 0,001 до 100 mg/заяк) са изследвани в подготвени с естрадиол млади зайци след 4 - дневно подкожно третиране в присъствието на прогестерон (1mg/заяк, подкожно). За първи път антипрогестагенен ефект от мезопрогестините и RU 486 се установява при доза от 0,3 - 1 mg/животно (McPhail индекс 0 = няма трансформация; 4 = пълна трансформация). Антипрогестагенната активност на мезопрогестините, при високи, клинично съвместими дози (3 - 30 mg/заяк) са по - ниски от тези, получени при RU 486.

В модел, използващ морски свинчета, който дава по-добра възможност за предвиждане ефекта при хора с оглед

абортпредициквалната активност (Elger W., Beier S., Chwalisz K., Fährnrich M., Hasan SH., Henderson D., Neef G., Rohde R., 1986, Studies on the mechanism of action of progesterone antagonist. J. Steroid Biochem., 25:835-845) мезопрогестините J 867, J 912, J 956, J 1042 при дозировка от 100 mg/kg/дневно предизвикват аборт максимум в 20% от случаите.

С. Оценка на абортпредициквалния ефект

Физиологични основи:

Счита се, че морските свинчета са един подходящ модел за изследване на човешката бременост и раждане (Elger W., Fährnrich M., Beier S., Quing SS., Chwalisz K., 1987, Endometrial and myometrial effects of progesterone antagonists in pregnant guinea pigs, Amer. J. Obstet. Gynecol, 157:1065-1074; Elger W., Neef G., Beier S., Fährnrich M., Grundel M., Heermann J., Malmendier D., Laurent D., Puri CP., Singh MM., Hasan SH., Becker H., 1992, Evaluation of antifertility activities of antigestagens in animal model, In: Puri CP and Van Look PFA (eds), Current concepts in fertility regulation and reproduction, Wiley Eastern Limited, New Delchi, pp 303-328; Elger W., Fährnrich M., Beier S., Quing SS., Chwalisz K., 1986, Mechanism of action of progesterone antagonists in pregnant guinea pigs, Contraception, 6:47-62; Elger W., Chwalisz K., Fährnrich M., Hasan SH., Laurent D., Beier S., Ottow E., Neef G., Garfield RE., 1990, Studies on labor-conditioning and labor-inducing effects of antiprogesterone in animal model, In: Garfield RE (eds), Norwell, pp. 153-175). Механизмът за

предизвикване на аборт от антипрогестините в тези животни се състои в предизвикване на раждане и изхвърляне на плода. Абортпредизвикващият ефект в плъхове по време на твърде ранна бременост се провокира посредством инхибиращ ефект върху мидацията и много по-рядко чрез предизвикване на маточни контракции. Изследвания, проведени върху модел - плъхове довеждат до "свърхопределяне" на потенциала на антипрогестините да прекъсват бремеността у хора. Обратно, при използване на модел - морско свинче, независимо от дозата на антипрогестините, съществува по-голяма вероятност за прекъсване на бремеността, подобно на ситуацията при хора (Elger et al, Current concepts in Fertility, Regulation and Reproduction, цитирана по-горе). Нещо повече, и при хората и при морските свинчета има строг синергизъм между антипрогестините и простагландините по отношение предизвикването на прекъсване на бремеността (виж статиите, цитирани по-горе, както и Elger W., Beier S., 1983, Prostaglandine und Antigestagene für Schwangerschaftsabbruch (Prostaglandins and antigestagens for pregnancy termination, Немски патент DE № 3 337 450 12; Van Look P, Bydeman M, 1989, Antiprogestational steroids: a new dimension in human fertility regulation, Oxford reviews of reproductive medicine, 11:2-60).

Оценка на предизвикващата раждане активност: Фигура 3.

Бременни морски свинчета се третират на 43-ия и 44-ия ден от бремеността и се наблюдават до 50-ия ден от бремеността.

Ефектите от различните третираня са представени на Таблица 1 и Фигура 3. Типично за този модел е, че изхвърлянето на плода се получава с едно забавяне от няколко дена след третирането. Вижда се, че мезопрогестините имат много по - малка абортпредиизвикваща активност в сравнение с RU486. Степента на абортпредиизвикваща активност е както следва: RU 486 > J 956 > J 867 > J 912 > J 1042. Разликите по отношение абортпредиизвикващата активност изглежда имат качествен характер. Няма възможност да се преодолее тази ниска абортпредиизвикваща активност на мезопрогестините чрез използване на по - високи дози.

Таблица 1: Изследвания на относителната свързваща активност (RBA) и ED₅₀ върху абортпредиизвикващата активност в бременни плъхове и морски свинчета

Компонент	RBA(%)#		Абортпредиизвикваща ED ₅₀ (mg/жив./ден,s.c.)	активност
	PR ¹	GR ²	Плъх ³	Морско свинче ⁴
RU 486	506	685	0,98*	3,8
Onapristone	22	39	1,71*	са 3
J 867	302	78	0,65*	>100
J 956	345	154	0,64*	20
J 912	162	16	0,36	>100
J 1042	164	42	>10	>>100

по Kaufmann; ¹ - прогестерон = 100%, ² - дексаметазон = 100%.

³ - дни за третиране 5 – 7-ия от бремеността, аутопсия на 9-ия ден,

⁴ - дни за третиране 43 -.44-ия от бремеността, аутопсия на 50-ия ден,

* SAS - процедура за сравнение

Мезопрогестинът за предпочитане е избран от групата съединения J 867, J 912, J 956, J 1042. Предпочитаните мезопрогестини са :

4 - [17 β - хидрокси - 17 α - (етоксиметил) - 3 - оксоестра - 4, 9 - диен - 11 β - ил] бензалдехид - (1E) - оксим;

4 - [17 β - метокси - 17 α - (етоксиметил) - 3 - оксоестра - 4, 9 - диен - 11 β - ил] бензалдехид - (1E) - оксим ;

4 - [17 β - хидрокси - 17 α - (хлорметил) - 3 - оксоестра - 4, 9 - диен - 11 β - ил] бензалдехид - (1E) - оксим;

4 - [17 β - метокси - 17 α - (метоксиметил) - 3 - оксоестра - 4, 9 - диен - 11 β - ил] бензалдехид - (1E) - (O - метил)оксим ; (всичките са от DE № 4 332 283)

и

4 - [17 β - метокси - 17 α - (метоксиметил) - 3 - оксоестра - 4, 9 - диен - 11 β - ил] бензалдехид - (1E) - [O - (фениламино)карбонил]оксим;

4 - [17 β - метокси - 17 α - (метоксиметил) - 3 - оксоестра - 4, 9 - диен - 11 β - ил] бензалдехид - (1E) - [пропионил]оксим ;

4 - [17 β - метокси - 17 α - (метоксиметил) - 3 - оксоестра - 4, 9 - диен - 11 β - ил] бензалдехид - (1E) - [бензоил]оксим (всичките от № 4 332 283).

Количеството на ежедневната доза мезопрогестин е в границите от 1 до 25 mg.

Като естрогени всички активни съставки с естрогенна активност са подходящи за целите на изобретението.

- Естрогените, които могат да бъдат използвани за целите на настоящото изобретение са например следните: етинилестрадиол, 17β -естрадиол, както и техните естери, напр. естрадиол - 3 - бензоат, естрадиол - 17 - валерат, -ципионат, -ундецилат, -енантат и/или други естрадиолови естери (US-PS 2 611 773, US-PS 2 990 414, US-PS 2 054 271, US-PS 2 225 419 и US-PS 2 156 599) и конюгирани естрогени.

- Естрадиол-, етинилестрадиол и естрон-3-сулфамати, напр. естрон -N, N-диметилсулфамат, естрон-N, N-диетилсулфамат, етинилестрадиол-3-N,N-иметилсулфамат, етинилестрадиол-3-N,N-тетраметиленсулфамат, естронсулфамат, естрадиол-3-сулфамат, естрадиол-3-N,N-диметилсулфамат, естрадиол-3-N,N-диетилсулфамат, етинилестрадиол-3-сулфамат, като всички представляват пролекарства за съответните 3-хидрокси съединения (W. Elger et al., J. Steroid Biochem. Molec. Biol., Vol. 55, № 3/4, 395-403, 1995; DE 4 429 398 A₁), могат също да бъдат използвани във фармацевтичните средства, съгласно настоящото изобретение.

Подходящи прогестини за използване в настоящото изобретение са всички съединения, които могат да се прилагат в оралните контрацептиви, поради тяхната прогестинна активност. Такива съединения са изброени в B. Runnebdum et al., "Female contrdception: Update and Trends", Springer-Verlag, Berlin, 1988, p.p. 64-90, 109-121, 129-140. Предпочитани прогестини, включени в обема на настоящото изобретение, са : гестоден, прогестерон, левоноргестрал, ципротеронов ацетат, дроспиренон

(дихидроспироренон), нортистерон, нортистеронов ацетат, норгестимат, дезогестрел или 3-кетодезогестрел. При вариантите, съгласно настоящото изобретение, съдържащи прогестин, последният е в дозажни форми, подходящи за орално прилагане, като таблетки, филмтаблетки, капсули или хапчета. В тези случаи, приготвянето на формите, съдържащи прогестини, става по начин, аналогичен на този за приготвяне на прогестини като хормонални контрацептиви с помощта на добавки, които се използват обикновено за целта. Дневната дозажна единица от прогестин съдържа при тези форми от 0,6-6,0 mg левоногестрел, 2-20 mg ципротеронов ацетат, 0,3-3,0 mg гестоден или 0,2-2,0 mg дезогестрел или определено количество от друг прогестин, еквивалентно по въздействие на посочените дози.

Определянето на количеството на еквивалентната действаща доза при различните прогестини се извършва по известните методи, като повече подробности могат да се намерят в двете статии : “Probleme der Dosisfindung : Sexualhormone [Probleme of Dose – Finding : Sex Hormones]”; F. Neuman et al., “Arzneimittelforschung [Drug Research]” 27, 2a, 296-318 (1977), както и “Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption [Current Developments in Hormonal Contraception]”; H. Kuhl in “Gynäcologie [Gynecologists]” 25: 201-240 (1992).

При всички варианти, прогестин може да присъства в дозажните единици в количеството, предвидено за дневния орален прием.

Естрогените също могат да присъстват в съответните количества, предвидени за дневния орален прием.

Ако дозажните единици за мезопрогестина са предвидени за въвеждане за период от 7 дни, тези дозажни единици могат преимуществено да присъстват под формата на дозажна единица, която се въвежда веднъж на седмица.

При такива дозажни единици, които трябва да се въвеждат веднъж на седмица, мезопрогестинът за предпочитане се приготвя в състави, които са със забавено освобождаване на активния инградиент.

Забавено освобождаване на мезопрогестина се постига, например, посредством състав на дозажна единица за въвеждане през устата под формата на многослойна таблетка или чрез приготвяне на орално въвеждаща се дозажна единица с постепенно разграждащо се покритие, каквито са известни на специалистите в областта.

Посредством получаване на производни, например естерифициране на свободните хидроксилни групи в ефективните

предшественици, мезопрогестинът, който се използва за получаване на фармацевтичните продукти, съгласно настоящото изобретение, може да се получи с по - дълъг период на полуразпадане в сравнение с изходния продукт. В резултат се получава по - дълъг период на въздействие.

За целите на настоящото изобретение, получаването на мезопрогестина, по - специално естрогена се осъществява по някой от конвенционалните методи, както това е известно вече за получаването на тези съединения за конкретното им приложение и е разкрито за J867 в DE 4 332 283 и за естрогенова терапия, например Cyclo-Progynova.

По - подробна информация се съдържа в цитираните документи от предшестващото състояние на техниката.

Като допълнение на въвеждането през устата на естрогените и прогестините, съществува и алтернативна възможност за въвеждане на единия или и двата препарата трансдермално, например с помощта на кожни пластири, което е широко известно за въвеждането на естрогени (Cimara Patch).

Друг вариант на въвеждане е с помощта на вътрематочна система за освобождаване (с. f. Mirena), но този вариант не се препоръчва за настоящото изобретение.

Възможно е, също така, въвеждането на един или два компонента под формата на състав с депо - действие.

И накрая, всички споменати по - горе начини за въвеждане могат да се комбинират. Например, естрогените могат да се въвеждат трансдермално с помощта на кожни пластири, а прогестероновите антагонисти могат да се въвеждат ежедневно през устата или един или няколко пъти като препарати с депо - действие.

Естрогените са разделени на дневни дозажни единици, съгласно изобретението, от по 10 до 30 μg от етинилестрадиол или биоеквивалентно количество от друг естроген.

Във фармацевтичния агент, съгласно изобретението, мезопрогестините във всяка дозажна единица са разделени на отделни количества, които осигуряват над необходимата за лечение на аменорея продължителност на действие на препарата.

В един предпочитан вариант на фармацевтичното средство, съгласно настоящото изобретение, мезопрогестините са разделени на отделни дневни дозажни единици в количество еквивалентно на 1 до 25 mg J 867.

Биоеквивалентните дози мезопрогестин могат да се изследват чрез теста на McPhail.

Опаковките, съдържащи фармацевтичния препарат, съгласно настоящото изобретение, се получават, като към един или два компонента мезопрогестин и естроген в съответните препоръчани форми за въвеждане (орална - таблетки, филмтаблетки и пр., като блистери, което се препоръчва за мезопрогестина и/или естрогена, или естрогена под формата на кожни пластири и мезопрогестина под формата на таблетки, филмтаблетки и пр., като блистери или капсули с деподействие за еднократно въвеждане), при което споменатите опаковки съдържат също инструкции за приложение на фармацевтичното средство (съдържащо се в опаковката).

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ:

1. Приложение на мезопрогестини като компонент при производството на фармацевтични средства за женска контрацепция.
2. Приложение на мезопрогестини, съгласно претенция 1, самостоятелно без други фармацевтичноактивни съставки.
3. Приложение на мезопрогестини, съгласно претенция 1 и 2 в режим на постоянно циклично въвеждане.
4. Приложение, съгласно претенция 3, характеризиращо се с това, че въвеждането на мезопрогестините продължава от d1 до максималното d180, като d1 започва да се брой от първия ден на кървенето при женски менструален цикъл.
5. Приложение, съгласно претенция 4, характеризиращо се с това, че дневното количество на мезопрогестина е избрано така, че да предизвика и поддържа аменорея.
6. Приложение, съгласно претенция 5, характеризиращо се с това, че въвеждането на мезопрогестина започва от d1 най -малко до d21 и най - много до d25, като d1 започва да се брой от първия ден на кървенето при женския менструален цикъл.

7. Приложение, съгласно претенция 6, характеризиращо се с това, че дневното количество е подбрано така, че да се получи възвратима аменорея.

8. Приложение, съгласно която и да е от предходните претенции от 1 до 7, характеризиращо се с това, че мезопрогестина е J 867, J 912, J 965, J 1042.

9. Приложение, съгласно която и да е от предходните претенции от 1 до 8, характеризиращо се с това, че дневната доза на мезопрогестина е от 1 до 25 mg.

10. Приложение, съгласно претенции от 1 до 9, характеризиращо се с това, че като допълнителна съставка за произвеждане на фармацевтичното средство се използва естроген.

11. Приложение, съгласно претенция 10, характеризиращо се с това, че допълнителният компонент е етинилестрадиол, естрадиол, естрадиолов естер или 3 - сулфамат на 17 β - етинилестрадиола или 17 β - естрадиола.

12. Приложение, съгласно претенция 10 или 11, характеризиращо се с това, че дневните дози на допълнителния компонент естроген е от 10 до 30 μ g етинилестрадиол или биоеквивалентно количество от друг естроген.

13. Приложение, съгласно която и да е от предходните претенции от 1 до 12, характеризиращо се с това, че фармацевтичното средство е предназначено за прилагане през устата.

14. Приложение, съгласно която и да е от предходните претенции от 1 до 12, характеризиращо се с това, че фармацевтичното средство е предназначено за прилагане в интраутеринната система.

15. Приложение, съгласно претенции 10, 11 или 12, характеризиращо се с това, че най-малко един от двата компонента, мезопрогестин и допълнителен компонент естроген са предвидени за въвеждане през устата.

16. Приложение, съгласно претенции 10, 11 или 12, характеризиращо се с това, че най-малко един от двата компонента, прогестин и допълнителен компонент естрадиол, са приготвени за прилагане в интраутеринната система.

17. Приложение, съгласно претенция 2, което се осъществява в прекъснат нециклически режим.

18. Приложение, съгласно претенция 17, характеризиращо се с това, че мезопрогестинсъдържащото фармацевтично средство се

въвежда по желание, когато контрацепция се изисква точно за определен случай.

19. Приложение, съгласно претенция 18, характеризиращо се с това, че приемането е за период до 4 дни.

20. Приложение, съгласно претенция 19, характеризиращо се с това, че първото приемане за този период от 4 дни трябва да бъде преди сексуалния контакт, за който се прилага контрацепция.

21. Приложение, съгласно претенция 20, характеризиращо се с това, че приемането е еднократно и преди сексуалния контакт.

22. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа мезопрогестин и естроген.

23. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 22, характеризиращ се с това, че мезопрогестините са избрани от групата на съединенията J 867, J 912, J 956, J 1042.

24. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 22, характеризиращ се с това, че естрогенът е етинилестрадиол, естрадиол, естрадиолов естер или 3-сулфамат на 17 β етинилестрадиол или 17- β естрадиол.

25. Фармацевтичен препарат за женска контрацепция, характеризиращ се с това, че съдържа дневни дозажни единици от мезопрогестин, при което тези количества се приемат максимално до 180 дни.

26. Фармацевтичен препарат, съгласно претенция 25, характеризиращ се с това, че след приемане на мезопрогестина, се осигуряват 7 дни за приемане на плацебо или 7 дни без приемане на хапчета .

27. Фармацевтичен препарат, съгласно претенция 26, характеризиращ се с това, че на 21, 22, 23, 24 или 25 ден се приема дневната доза от мезопрогестин и на 7, 6, 5, 4 или 3 ден се приема плацебо или 7, 6, 5, 4 или 3 ден са свободни дни, без приемане на хапче.

28. Фармацевтичен препарат, съгласно претенция 26 или 27, характеризиращ се с това, че като допълнително към мезопрогестинсъдържащите дозажни единици се прибавят и естрогенсъдържащи дозажни единици.

29. Фармацевтичен препарат, съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че мезопрогестинът и естрадиолът са обединени в обща дозажна единица.

30. Фармацевтичен препарат, съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че мезопрогестинът и естрадиолът се съдържат в отделни дозажни единици.

31. Фармацевтичен препарат, включващ дневни дозажни единици, съдържащи мезопрогестин и естроген или смес от естрогени, характеризиращ се с това, че дозажните единици са приготвени така, че да се приемат на 21, 22, 23, 24 или 25 ден и освен тези дозажни единици, съдържащи мезопрогестин/естроген се предвиждат и други, съдържащи само естроген или смес от естрогени, които се приемат на 7, 6, 5, 4 или 3 ден, така че цялата схема за приемане на отделните дозажни единици да бъде за 28 дни.

32. Фармацевтичен препарат, съгласно претенция 31, характеризиращ се с това, че мезопрогестинът и естрогенът са в обща дозажна единица.

33. Фармацевтичен препарат, съгласно претенция 31, характеризиращ се с това, че мезопрогестинът и естрогенът са в отделни дозажни единици.

34. Фармацевтичен препарат, съгласно която и да е от претенции от 25 до 33, характеризиращ се с това, че мезопрогестинът е J 867, J 912, J 956, J 1042.

35. Фармацевтичен препарат, съгласно която и да е от претенции от 28 до 34, характеризиращ се с това, че естрогенът е етинилестрадиол, естрадиол, естрадиолов естер или 3-сулфамат на 17 β етинилестрадиол или 17- β естрадиол.

36. Фармацевтичен препарат, съгласно която и да е от претенции от 28 до 34, характеризиращ се с това, че дневните дозажни единици съдържат от 1 до 25 mg мезопрогестин.

37. Фармацевтичен препарат, съгласно която и да е от предходните претенции от 28 до 33, 35 и 36, характеризиращ се с това, че дневните дозажни единици съдържат от 10 до 30 μ g етинилестрадиол или биоеквивалентно количество от други естрогени.

38. Фармацевтичен препарат, съгласно която и да е от предходните претенции от 25 до 37, характеризиращ се с това, че дневните дозажни единици мезопрогестин са такива, че предизвикват аменорея и поддържат тази аменорея.