

RO 122179 B1

1 Invenția se referă la tratamentul și prevenirea principalelor afecțiuni ginecologice
benigne, hormon-dependente, incluzând bolile proliferative precum endometrioza, fibro-
3 matoza uterină și aderențele peritoneale postoperatorii, precum și sindroamele menstruale,
sângerările disfuncționale (metroragia, menoragia) și dismenoreea.

5 Este cunoscut faptul că, în mod obișnuit, aceste tulburări sunt tratate cu doze mode-
rate sau crescute de progestine. Acest tratament, a cărui eficiență este uneori variabilă, este,
7 totuși, asociat cu efecte adverse nedorite, inclusiv modificări metabolice (creșterea concen-
trației de LDL și reducerea concentrației de HDL), efecte asupra stării afective și sângerări
9 subintrate.

11 Recent, ca o nouă abordare, au fost propuși antagoniștii competitivi ai receptorilor
progesteronici (antiprogestine), inclusiv onapristonă, RU 486 (mifepristonă), pentru tratamen-
tul endometriozei și dismenoreei (**EP 0 266 303 B1**), fibromatozei uterine [Yen SSC (1993).
13 Use of antiprogestins in the management of endometriosis and leiomyomata. In Donaldson,
M:s., Dorflinger (eds). Clinical application of Mifepristone (RU 486) and other antiprogestins.
15 National Academy Press, Whashington, DC, pp. 189-209; Kettel L.M., Murphy A.A., Morales
A.J. și colab., (1996) Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepriston (RU
17 486). Fertil Steril 65: 23-28] și tulburările cu sângerări uterine (**WO 96/23503**).

19 Un dezavantaj potențial, care nu poate fi eliminat complet, al antiprogestinelor este
utilizarea improprie a acestora pentru provocarea avortului.

Endometrioza

21 Endometrioza este o boală cronică ce se caracterizează prin creșterea ectopică a
țesutului endometrial și anume în afara cavității uterine. Incidența globală exactă a endo-
23 metriozei nu este cunoscută, în ciuda eforturilor de a estima cât de frecventă este această
afecțiune și de a stabili rata de apariție în situațiile clinice specifice (6, 8, 9, 11). Cifrele
25 variază între 5 și 55%. Boala se caracterizează prin proliferare benignă din punct de vedere
histologic și funcționarea glandelor endometriale și a stromei în afara localizării fiziologice
27 a acestora.

29 Cea mai frecventă localizare a endometriozei este cea ovariană (50...60%). Alte zone
frecvent afectate sunt: ligamentele uterosacrate, fundul de sac, peritoneul uterovezical, sep-
tul retrovaginal și ligamentele uterine. Leziunile endometriale pot fi, de asemenea, localizate
31 la nivelul organelor, inclusiv pe colonul sigmoid, apendice cecal, rect, vezica urinară etc.

33 Endometrioza trebuie privită ca o boală cu gravitate diferită, care apare frecvent în
asociere cu infertilitatea și cu o disfuncție semnificativă de tip durere pelviană. Simptomele
35 clinice ale endometriozei includ dismenoreea, dispareunia, durere pelviană cronică, disurie,
diferite simptome genito-urinare secundare obstrucției uretrale și/sau invadării vezicii urinare,
defecație dureroasă, presiune rectală, defecație imperioasă și obstrucție colonică, sângerări
37 anormale, inclusiv menoragie sau metroragie, infertilitate, primară sau secundară, avorturi
spontane recurente.

39 Simptomele clinice majore sunt reprezentate de dismenoreea primară sau secundară,
dispareunie și durere pelviană, mai ales în perioada ovulatorie.

41 Scopul principal al terapiei medicale este producerea atrofiei leziunilor endometrio-
zice și inducerea unui mediu hormonal aciclic, utilizând agoniști/antagoniști-GnRH sau un
43 tratament continuu cu progestine. În general, aceste tratamente produc un mediu hipoestro-
genic care conduce la ameliorarea bolii.

45 Cele mai frecvent utilizate progestine pentru tratamentul medical al endometriozei
sunt danazol și gestrinona. Danazolul este un derivat isoxazolic de 17-etinil testosteron cu
47 activitate parțial androgenică pronunțată. Gestrinona este un derivat de 19-nortestosteron
cu proprietăți androgenice și gestaționale puternice. Aceasta are unele avantaje față de
49 danayol, cum ar fi administrarea mai puțin frecventă, protecție contraceptivă mai bună și o

RO 122179 B1

influență redusă asupra metabolismului lipidic. Danazolul, progestina cel mai frecvent utilizată, se consideră că acționează prin supresia secreției ciclice de gonadotrofină, dar există dovezi tot mai importante că acest compus are multiple mecanisme de acțiune, inclusiv o inhibare directă a țesutului endometrial ectopic. Tratamentul cu danazol este asociat cu efecte secundare pronunțate. 85% din femeile tratate cu danazol prezintă efecte adverse (67, 68) precum: modificări androgenice și anabolice (acnee și tegumente grase, îngroșarea vocii, creștere în greutate, concentrații crescute de LDL și concentrații scăzute de HDL, alte efecte adverse, precum edeme, hipertensiune din cauza acțiunii parțiale de tip glucocorticoid și mineralocorticoid a danazolului, și sângerări intermenstruale.

Supresia glandei pituitare poate fi obținută cu antagoniști Gn-RH și agoniști GnRH. În prezent se utilizează diferiți agoniști GnRH în tratamentul endometriozei. Acest regim terapeutic induce un mediu hioestrogenic pronunțat, aciclic, fără să exercite efecte secundare de tip steroidic. Analogii GnRH sunt eficienți în tratamentul endometriozei. Efectele subiective și obiective ale acestui tratament sunt comparabile sau chiar superioare celui cu danazol (72-77). Semnele și simptomele determinate de lipsa estrogenilor (valuri de căldură, alterări psihice, cefalee, oboseală etc.) reprezintă efectele adverse majore. În plus, terapia cu analogi GnRH poate induce osteoporoză (76,77). Posibilitatea pierderii accelerate a masei osoase în timpul supresiei ovariene induse de analogii GnRH reprezintă problema majoră a terapiei endometriozei, care, altfel, este eficientă.

În același timp, diferite regimuri adiționale sunt luate în considerare pentru a substitui deficitul de estrogeni în perioada tratamentului cu GnRH, printr-un modulator selectiv al receptorilor estrogenici (MSRE) precum raloxifenu (SAG: **WO 97/27863**; Eli Lilly).

Menoragia

Menoragia este definită ca sângerare menstruală >80 ml per ciclu, un sindrom de cauză necunoscută, reprezintă una dintre cele mai frecvente probleme în ginecologie. 60% dintre femei care se prezintă cu menoragie au suferit o histerectomie în ultimii cinci ani. Tratamentul medical actual este încă nesatisfăcător. Medicamentul cel mai frecvent prescris în Europa ca tratament acut în timpul menstruației este noretisteronul (~ 40%), urmat de medicamentul antiinflamator nesteroidian (AINS), acidul mefenamic (~30%) și medicamentul antifibrinolic, acidul tranexamic (5%) (Intercontinental Medical Statistics 1994). Se pare că ultimul compus este mai eficient la femeile cu menoragie ovulatorie (scăderea pierderilor de sânge cu 45%) după administrare acută în timpul sângerării. Recent, sistemul intrauterin cu levonorgestrel (Mirena) a fost introdus pentru prevenirea menoragiei. Un studiu recent a arătat că atât sistemul intrauterin cu levonorgestrel (Mirena), cât și noretisteronul oral administrat în doză de 5 mg de trei ori pe zi, din ziua a 5-a până în ziua a 26-a a ciclului, pe durata a trei cicluri menstruale, oferă un tratament (prevenire) eficient al menoragiei, cu reducerea acesteia la limitele normale. În orice caz, ambele regimuri terapeutice au fost asociate cu un nivel ridicat de sângerări intermenstruale (50% dintre femeile tratate cu Mirena și 36% din cele la care se administrează noretisteron) (Irvine și colab., 1998).

Dismenoreea

Dismenoreea este determinată de contracțiile uterine dureroase. Femeile cu dismenoree au presiuni intrauterine de repaus și maxime mai ridicate comparativ cu cazurile martor normale, mecanismul exact al durerii în dismenoree este încă neclar. Dismenoreea este cauzată mai probabil de contracții uterine și tonus bazal crescute, precum și de vasoconstricția arterelor spiralate în timpul menstruației (Pickles și colab., 1965; Csapo și colab., 1977). Prevenirea contracțiilor uterine și a vasoconstricției vaselor uterine trebuie, astfel, să asigure ameliorarea durerii perimenstruale. Dismenoreea poate fi clasificată ca primară și

RO 122179 B1

1 secundară (Dawood, 1985; 1990). În dismenoreea primară se produc crampe menstruale
2 dureroase, dar nu există o patologie pelviană vizibilă care să fie răspunzătoare pentru ace-
3 tea. În dismenoreea secundară, oricum, există o patologie pelviană evidentă (de exemplu
4 endometrioză), care determină crampele menstruale dureroase.

5 Dismenoreea primară este una dintre cele mai frecvente cauze ginecologice și
6 afectează 50% din femeile la postpubertate (Dawood 1985; 1990). Contraceptivele orale și
7 AINS fiind disponibile, ambele având efect de ameliorare a dismenoreei primare, rata apa-
8 rentă a prevalenței poate fi oarecum redusă. Procentul de femei cu dismenoree primară pre-
9 zintă o durere severă invalidantă timp de 1 la 3 zile în fiecare lună, o situație care conduce
10 la absenteism semnificativ (Svennerud, 1959) și la pierderi economice consecutive (Dawood,
11 1985). Dismenoreea reprezintă astfel o problemă medicală și economică semnificativă, iar
12 un tratament mai bun (simplu, sigur) poate reduce cheltuielile la nivel individual și social.

13 Se consideră că dismenoreea primară este o entitate patologică unitară, în timp ce
14 dismenoreea secundară poate fi determinată de o multitudine de afecțiuni, inclusiv endo-
15 metrioză și fibromatoza uterină. În general, tratamentul pentru dismenoreea primară este
16 medicamentos, în timp ce dismenoreea secundară necesită frecvent terapie chirurgicală
17 pentru patologia subiacentă (excepții: dismenoreea secundară determinată de prezența unui
18 DIU sau a endometriozei). Dismenoreea primară este mai frecventă la femeile tinere în a
19 doua decadă de vârstă sau la începutul celei de-a treia decade, după care se înregistrează
20 un declin după vârsta de 30 de ani (Widholm, 1979). Dismenoreea primară poate fi diagnos-
21 ticată pe baza antecedentelor patologice și caracteristicilor clinice, examenului fizic și eco-
22 grafiei transvaginale, pentru a exclude anomaliile uterine (Dawood, 1990).

23 Asocierea dintre CO și AINS este utilizată frecvent pentru prevenirea sau tratamentul
24 durerii perimenstruale. Ambele medicații sunt eficiente la aproximativ 80...90% din femeile
25 cu dismenoree primară (Dawood, 1990). Cu toate acestea, 10...20% dintre femeile cu dis-
26 menoree primară severă sunt rezistente la orice tratament. În Germania, ibuprofenul (Urem^R,
27 Gynofug^R) este cel mai utilizat AINS în dismenoree. În orice caz, nu toate femeile/fetele cu
28 dismenoree primară acceptă să urmeze un tratament cu CO sau nu pot tolera tratamentul
29 cu AINS. Acesta este mai ales cazul fetelor cu vârsta cuprinsă între 13 și 16 ani. Un
30 tratament medical alternativ folosește medicamente tocolitice, cum ar fi blocanți ai canalelor
31 de calciu (Sandah și colab., 1979) sau betamimetice (Dawood, 1990). Acestea acționează
32 prin inhibarea contracțiilor uterine, dar s-a demonstrat că nu sunt acceptate de pacienți, gine-
33 cologi și medicii generaliști, pentru utilizare pe scară largă. Aceasta se aplică și în cazul SIU
34 cu eliberare de progesteron. Stimularea electrică transcutanată a nervilor (SETN) are o efi-
35 ciență de numai 30% la femeile cu dismenoree severă (Lundberg și colab., 1985).

36 Așadar, sunt de dorit strategii terapeutice mai bine tolerate și acceptate, pentru afec-
37 țiunile menționate mai sus.

38 Prezenta invenție se referă la utilizarea unor mezoprogistine de tipul J867, J912,
39 J956 și J1042, în tratamentul afecțiunilor ginecologice benigne, hormon-dependente.

40 Utilizarea conform invenției înlătură dezavantajele de mai sus prin folosirea unei
41 cantități eficiente de mezoprogistină de tipul J867, J912, J956 și J1042, pentru fabricarea
42 unei compoziții pentru tratamentul afecțiunilor ginecologice benigne, hormon-dependente,
43 cum ar fi endometrioza, fibromatoza uterină, aderențele peritoneale postoperatorii, sângeră-
44 rile disfuncționale, ca metroragia și menoragia, ca și dismenoreea.

45 Prin aplicarea invenției se obține avantajul reducerii riscului de apariție a cancerului
46 de endometru în cazul terapiei de substituție hormonală.

47 Invenția descrie utilizarea mezoprogestinelor, o clasă nouă de modulatori ai recep-
48 torilor progesteronici (MRP), pentru tratamentul și prevenirea afecțiunilor benigne gineco-
49 logice, hormon-dependente.

RO 122179 B1

Un aspect al invenției este folosirea mezoprogestinelor pentru fabricarea medicamentelor utilizabile în tratamentul afecțiunilor ginecologice precum endometrioza, fibromatoza uterină, aderențe peritoneale postoperatorii, sângerări disfuncționale (metroragie, menoragie) și dismenoree. 1
3

Alt aspect al invenției se referă la folosirea mezoprogestinelor pentru fabricarea medicamentelor utilizabile în prevenirea afecțiunilor ginecologice precum endometrioza, fibromatoza uterină, aderențe peritoneale postoperatorii, sângerări disfuncționale (metroragie, menoragie) și dismenoree. 5
7

Alt aspect al invenției se referă la tratamentul și prevenirea tulburărilor amintite mai sus, la o femele, preferabil la o femeie, care necesită acest tratament sau prevenție a unei sau mai multor tulburări, cu o cantitate eficientă de mezoprogestină. 9
11

Un alt aspect al invenției se referă la utilizarea unei doze zilnice de 0,5 la 100 mg mezoprogestină pentru tratamentul condițiilor menționate. 13

De referință este o doză zilnică de 5,0 la 50 mg mezoprogestină, dar mai ales o doză zilnică de 10 la 25 mg de mezoprogestină. 15

Ca mezoprogistine, compușii descriși în **DE 4332283** și **4332284** sunt adecvați pentru scopul acestei invenții. 17

Ca mezoprogistine sunt preferați compușii J867, J912, J900, J914 și J956 [J867 [4-[17β-metoxi-17α-(metoximetil)3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-oxim] și J912 [4-[17β-hidroxi-17α-(metoximetil)3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-oxim] (ambele **DE 4332283**) și J900 [4-[17β-metoxi-17α-(metoximetil)3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-[0-(etoxi)carbonil]oxim], J914 [4-[17β-metoxi-17α-(metoximetil)3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-(0-acetil)oxim] și J956 [4-[17β-metoxi-17α-(metoximetil)3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-[0-(etilamino)carbonil]oxim (toate **DE 4332284**) și J1042 [4-[17β-metoxi-17α-(metoximetil)3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehyd-(1E)-[0-(etiltio)carbonil]oxim (Cererea de brevet german **198 09 845.6**)] pentru tratamentul și prevenirea condițiilor menționate mai sus, precum și componenta de mezoprogestină în compoziții farmaceutice și asocierile menționate în continuare, care pot fi de asemenea utilizate pentru tratamentul și prevenirea afecțiunilor menționate mai sus. 19
21
23
25
27
29

J 867 este descris în **DE 4332 83** și J 900 și J 913 sunt descrise în **DE 4332284**, precum și în cererile de brevet corespunzătoare, drept compuși având activitate puternică antiprogestagenică, iar comparativ cu RU 486, având activitate antiglucocorticoidă mult redusă. Mai mult, se menționează că acești compuși au proprietăți antiestrogenice (indirecte) reflectate de greutatea redusă ale uterului la porcii de Guineea ciclici. 31
33

Aceste efecte ar trebui să asigure o influență deosebit de favorabilă asupra țesuturilor modificate patologic, în care estrogenii stimulează creșterea (focarele de endometrioza, mioame etc.), dar nu este precizat exact faptul că acești compuși descriși sunt adecvați pentru aceste indicații. De asemenea, cererile amintite nu se referă la nici o doză activă care trebuie utilizată pentru tratarea condițiilor menționate. 35
37
39

În aceste cereri nu este menționată o activitate progestagenică a compușilor descriși.

Conform invenției, mezoprogistinele sunt definite drept compuși având atât activitate agonistă, cât și antagonistă asupra receptorilor progesteronici (RP) *in vivo*. Ca progistine și antiprogistine, mezoprogistinele prezintă activitate de legare la RP ridicată. Oricum, mezoprogistinele prezintă proprietăți farmacodinamice diferite comparativ cu progistinele sau antiprogistinele. Prezența activității agonist progesteronice la mezoprogistine, măsurată prin teste biologice frecvent utilizate *in vivo*, reprezintă proprietatea esențială a acestei noi clase de MRP. Această activitate rămâne, oricum, inferioară celei a progesteronului în platoul curbei doză-răspuns. Mezoprogistinele nu reușesc să mențină sarcina la rozătoarele ovariectomizate, cum ar fi șoarecii și șobolanii. 41
43
45
47
49

1 În analizele biologice clasice, testul McPhail, evaluarea efectelor progestagenice și
antiprogestagenice la iepuri (Seley H., *Textbook of Endocrinology*, 1947, pp. 345-346),
3 progesteronul determină un scor McPhail maxim egal cu 4 (prin definiție). Tratamentul cu
mezoprogestină, în absența progesteronului, conduce, în orice caz, la un scor McPhail care
5 este mai ridicat decât scorul obținut cu orice doză de RU 486, și anume peste 0,5...1,0, pre-
ferabil 2,0...3,0, dar la un scor mai mic decât 4 în platoul curbei doză-răspuns la doze rele-
7 vante clinic pentru indicațiile revendicate (adică 0,01 mg - 30 mg/iepure).

Capacitatea mezoprogestinelor de a antagoniza funcția progesteronului este testată
9 de asemenea prin testul McPhail, utilizând o doză de progesteron care induce un scor
McPhail cuprins între 3 și 4. Mezoprogestina inhibă efectul progesteronului la un nivel semni-
11 ficativ, dar inhibiția maximă este inferioară celei induse de RU 486 sau alte antiprogestine
pure (de exemplu, onapristonă).

13 Mezoprogestinele stabilizează, astfel, funcționarea RP la un nivel de activitate inter-
mediar, oferind argumentul pentru aplicații clinice noi în terapia ginecologică. Stările funcțio-
15 nale corespunzătoare nu pot fi obținute cu progestine sau antiprogestine.

17 **Rezultate farmacologice care demonstrează utilitatea mezoprogestinelor pentru indicațiile revendicate**

Proprietățile antagoniste și agoniste față de RP ale mezoprogestinelor au fost eva-
19 luate la iepuri tratați cu estrogeni în testul McPhail conform Seley (*Textbook of
Endocrinology*, 1947, pp. 345-346).

21 *A) Evaluarea proprietăților agoniste față de RP ale mezoprogestinelor la iepuri
(fig. 1A)*

23 Activitatea progestagenică a J867, J956, J1042 și RU 486 (domeniul dozelor:
0,003...100 mg/iepure) a fost evaluată la iepuri tineri tratați cu estradiol după 4 zile de tra-
25 tament subcutanat (s.c.) în absența progesteronului). Efectul progestagenic al mezo-
progestinelor a fost observat la doze egale sau mai mari de 0,03 mg/iepure. Progesteronul
27 a indus transformarea endometrială la doze egale sau mai mari de 0,1 mg, atingând un efect
maximal la 1 mg/iepure (aproximativ scor 4 McPhail). Niciuna dintre mezoprogestinele
29 testate (J1042, J867, J956) nu a atins efectul maximal al progesteronului. J956 a prezentat
un răspuns bifazic la acest test, cu efect maximal cu scor McPhail de 1,5 la 0,3...1 mg/iepure.

31 *B) Evaluarea proprietăților antagoniste față de RP ale mezoprogestinelor la iepuri
(fig. 1B)*

33 În mod similar, activitatea antiprogestagenică a J867, J956, J1042 și RU 486
(domeniul dozelor: 0,001...100 mg/iepure) a fost evaluată la iepuri tineri, tratați cu estradiol,
35 după 4 zile de tratament subcutanat (s.c.) în prezența progesteronului (1 mg/iepure s.c.).
Primul efect antiprogestagenic al mezoprogestinelor și RU 486 a fost observat la o doză de
37 0,3...1 mg/iepure (index McPhail 0 = fără transformare; 4 = transformare completă). Activi-
tatea antiprogestagenică a mezoprogestinelor la doze relevante clinic, ridicate (și anume
39 3...30 mg/iepure) a fost mai scăzută comparativ cu cea a RU 486.

La modelul porcilor de Guinea, care permite o bună predicție a efectelor la om, cu
41 privire la activitatea de inducere a avorturilor (Elger W, Beier S., ChwaliszK, Fahrnich M,
Hasan SH, Henderson D, Neef G, Rohde R (1986), *Studies on the mechanism of action of
43 progesterone antagonists. J. Steroid Biochem* 25: 835-845) mezoprogestinele J867, J912,
J956, J1042, în doze de până la 100 mg/kg/zi, au determinat o rată maximală a avorturilor
45 de 20%.

Prezența activității agoniste la nivelul receptorilor progesteronici este benefică din
47 punct de vedere al protecției endometriale, și anume prevenirea hiperplaziei endometriale
cauzată de efectul necontracarat al estrogenilor asupra endometrului. Semnele de hiper-
49 plazie endometrială au fost anterior descrise după tratamentul prelungit al endometriozei cu
RU 486 (Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, și colab., (1995), *Endometrial effects of long-
51 term, low-dose administration of RU 486, Fertil. Steril.* 63: 761-766).

RO 122179 B1

C) Evaluarea efectelor abortive

Fond fiziologic:

Porcul de Guinea este considerat modelul relevant față de gestația și nașterea la om (Elger W, Fahrnich M, Beier S, Quing SS, 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, Fahrnich M, Grundel M, Heermann J, Malmendier A, Laurent D, Puri CP, Singh MM, Hasan SH, Becker H (1992), Evaluation of antifertility activities of antigestagens in animal model, în: Puri CP și Van Look PFA (eds), *Current Concepts in Fertility Regulation and Reproduction*. Wiley Eastern Limited, New Delhi, pp. 303-328; Elger W, Fahrnich M, Hasan SH, Laurent D, Beier S, Ottow E, Neef G, Garfield RE (1990), *Studies on labor-conditioning and labor-inducing effects of antiprogestones in animal model*, în: Garfield RE (eds), Norwell, pp. 153-175.) Mecanismul prin care antiprogestinele determină avortul la aceste specii este declanșarea travaliului și în final expulzarea produsului de concepție. Efectele abortive la șobolan, în perioada precoce a gestației, reflectă efectul inhibitor asupra nidației, mai probabil decât declanșarea contracțiilor uterine. Studiile pe modele de șobolan au condus la "supraestimarea" capacității antiprogestinelor de a întrerupe sarcina la om. În schimb, la modelul porcilor de Guinea, indiferent de dozele de antiprogestine, a existat o rată ridicată de sarcini care au continuat, similar cu situația întâlnită la oameni (Elger și colab., *Current Concepts in Fertility Regulation and Reproduction cited above*). Mai mult, atât la om, cât și la porcii de Guinea, există un sinergism puternic între antiprogestine și prostaglandine referitor la inducerea travaliului (vezi articolele menționate mai sus și Elger W, Beier S (1983). *Prostaglandine und Antigestagene fur den Schwangerschaftsabbruch* (Prostaglandine and antigestagens for pregnancy termination). Brevet german **DE 3337450 12**; Van Look P, Bygdeman M (1989). Antiprogestational steroids; a new dimension in human fertility regulation, *Oxford reviews of reproductiv medicine* 11: 2-60.

Evaluarea activității de inducere a travaliului: fig. 2.

Porcii de Guinea gestați au fost tratați în zilele 43 și 44 de gestație și au fost observați până în ziua 50 de gestație. Pentru efectele diferitelor tratamente, vezi tabelul și fig. 2. Pentru acest model este caracteristic faptul că expulzia apare cu o întârziere de câteva zile după tratament. Se poate observa că mezoprogestinele au o activitate abortivă mult redusă comparativ cu RU486. S-a observat următoarea clasificare a activității abortive: RU486 > J956 > J867, J912 > J1042. Diferențele privind acitivitatea abortivă par să fie de tip calitativ. Nu este posibilă depășirea acestei activități abortive reduse a mezoprogestinei prin utilizarea unor doze mai mari.

Tabel

Studii asupra activității de legare relativă (ALR) și ED₅₀ a activității abortive la șobolanii și porcii de Guinea gestați

Compus	ALR (%) #		Activitate abortivă ED ₅₀ (mg/animal/zi, s.c.)	
	RP ¹	RG ²	șobolan ³	porc de Guinea ⁴
RU 486	506	685	0,98*	3,8
Onapristonă	22	39	1,71*	ca 3
J867	302	78	0,65*	>100
J956	345	154	0,64*	20
J912	162	16	0,36	>100
J1042	164	42	>10	>>100

după Kaufmann; ¹ progesteron = 100%, ² dexametazonă = 100% ³ tratament în zilele 5-7 de sarcină, autopsie ziua 9, ⁴ tratament ziua 43-44 de sarcină, autopsie ziua 50, *SAS procedură probit.

RO 122179 B1

1 **Formele de utilizare a progestinelor în scopul acestei invenții**

- domeniul dozelor orale: 0,5...100 mg/zi;
- 3 - intramuscular 0,1...50 mg/zi;
- intrauterin (SIU), intravaginal (gel, burete).

5 **Formulare galenică**

7 Formulările galenice pot fi furnizate convențional, de exemplu, așa cum este descris în cererea de brevet de bază pentru compușii J867, J912, J956 (DE 4332283 și 4332284).

9 De asemenea, pot fi furnizate medicamente, după cum se cunoaște, pentru administrare transdermică (gel, plasture) sau intravaginală (gel, supozitoare).

11 **Combinatii ale mezoprogesterinelor conform invenției cu alți compuși activi farmacologic**

Endometrioza și fibromatoza uterină:

13 - Administrarea secvențială de agonști/antagonști-GnRH plus mezoprogesterină (2-3 luni agonist/antagonist-GnRH, urmat de mezoprogesterină, timp de 3...6 luni, pentru menținerea efectului terapeutic).

15 - Utilizarea combinată de agonist/antagonist-GnRH timp de 3-6 luni, cu un mezo-
17 progesterină (terapie asociată), pentru reducerea efectelor adverse induse de GnRH (valuri de căldură, osteoporoză).

19 - Agonistul/antagonistul-GnRH pentru scopul amintit mai sus este selectat din grupul alcătuit din leuprorelin (US 4 005 063), cetorelix (EP 0 299 402 B1), antide WO-A
21 89/01944), buserelin (GB 1 523 623), ramorelix (EP 0 541 791 A), zoladex (US 4 100 274),
23 esterul etilic al acidului 2-(4-acetilaminofenil)-4,7-dihidro-7-(2-metoxibenzil)-3(N-metil-N-benzilaminometil)-4-oxotieno[2,3-b]-piridin-5-carbonic (WO-A 95/28405), 5-benzoil-7-(2,6-difluorobenzil)-4,7-dihidro-3-(N-metil-N-benzilaminometil)-2-(4-propionilamidofenil)-4-oxotieno[2,3-b]-piridin și Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-Pro-D-Ala-NH₂ (WO-A 92/20711).

27 Sângerarea disfuncțională:

- Combinație cu inhibitori de ciclooxygenază (de exemplu, acid mefenamic, aspirină).
- 29 - Combinație cu un agent antifibrinolic (de exemplu, acid tranexamic).

Dismenoreea:

- 31 - Combinație cu inhibitori de ciclooxygenază (de exemplu, acid mefenamic, aspirină).
- Combinație cu donori de NO (de exemplu, nitroglicerină).

33 **Regimuri de tratament utilizate pentru diferite indicații**

Endometrioză și fibromatoză uterină:

35 - vezi mai sus, după combinații.

Tratament pentru sângerarea uterină disfuncțională:

37 - de la debutul sângerării până la oprirea acesteia.

Prevenirea sângerării uterine disfuncționale:

39 - ziua 1 până la sfârșitul lunii a treia, zilnic (durată 28 la 60 de zile)

Tratamentul dismenoreei:

41 - ziua 1 până la încetarea simptomelor.

Prevenirea dismenoreei:

43 - cu 3 până la 28 de zile înainte de apariția menstruației.

Exemplul 1. Tratamentul acut cu mezoprogesterină al sângerării disfuncționale

45 Femeile care prezintă menoragie sau altă formă de sângerare disfuncțională sunt tratate timp de 1...10 zile, cu 5...100 mg de J867 până la întreruperea tratamentului.

47 **Exemplul 2. Prevenirea cu mezoprogesterină a sângerărilor disfuncționale**

49 Femeile cu menoragie sau altă formă de sângerare disfuncțională sunt tratate cu 0,5...25 mg J867, începând cu prima zi de sângerare, timp de 21...60 de zile.

RO 122179 B1

Exemplul 3. <i>Tratamentul endometriozei</i>	1
Femeile cu endometrioză sunt tratate timp de 3...6 luni, cu 5...50 mg J867. În timpul tratamentului s-a observat ameliorarea durerii pelviene	3
Exemplul 4. <i>Tratamentul secvențial al endometriozei cu agonist de LHRH și J867</i>	5
Femeile cu endometrioză sunt tratate timp de 2...3 luni, cu un agonist de LHRH, cum ar fi Lupron. După încetarea terapiei cu un LHRH-agonist, femeile sunt tratate în următoarele 3...6 luni, cu J867, pentru a evita osteoporoza indusă de tratamentul prelungit cu un agonist de LHRH. În timpul tratamentului cu 5...50 mg J867, efectele terapeutice ale agonistului de LHRH se mențin. Tratamentul cu J867 nu produce deficit estrogenic, deoarece nivelurile plasmatice de estradiol sunt egale cu cele din faza foliculară.	7
Exemplul 5. <i>Tratamentul fibromatozei uterine</i>	11
Femeile cu endometrioză sunt tratate timp de 3...6 luni, cu 5...50 mg J867. În timpul tratamentului s-a observat ameliorarea durerii pelviene.	13
Întreaga descriere a cererilor, brevetelor și publicațiilor, citate mai sus sau în continuare, și a cererii tranzitorii corespunzătoare, înregistrată ca US 09/386.141 pe 31 august, 1999, și transformată în tranzitorie prin cererea din 29 august 2000, sunt incluse la referințe.	15
Exemplele precedente pot fi repetate cu rezultate asemănătoare prin substituirea reactanților generici sau descriși specific și/sau înlocuirea condițiilor din această invenție cu cele utilizate în exemplele precedente.	17
Din descrierea următoare, cei avizați în domeniu pot să constate cu ușurință caracteristicile esențiale ale acestei invenții și fără îndepărtarea de la ideile și scopul acestei invenții, se pot face diferite schimbări și modificări pentru a adapta invenția la diferite utilizări și condiții.	19
	21
	23
Revendicări	25
1. Utilizare a unei cantități eficiente de mezoprogesterină de tipul J867, J912, J956 și J1042, pentru fabricarea unei compoziții pentru tratamentul afecțiunilor ginecologice benigne, hormon-dependente, cum ar fi endometrioza, fibromatoza uterină, aderențele peritoneale postoperatorii, sângerările disfuncționale, cum ar fi metroragia și menoragia, precum și dismenoreea.	27
2. Utilizare conform revendicării 1, în care cantitatea eficientă de mezoprogesterină este o doză zilnică de la 5,0 la 100 mg, preferabil de la 5,0 la 50 mg.	29
3. Utilizare conform revendicării 1, în care cantitatea eficientă de mezoprogesterină este o doză zilnică de la 10 la 25 mg.	31
4. Utilizare conform revendicării 1, în care mezoprogesterina este J867.	33
5. Utilizare conform revendicării 1, în care mezoprogesterina este J912.	35
6. Utilizare conform revendicării 1, în care mezoprogesterina este J956.	37
7. Utilizare conform revendicării 1, în care mezoprogesterina este J1042.	39
8. Utilizare a unei cantități eficiente de mezoprogesterină de tipul J867, J912, J956 și J1042, pentru fabricarea unei compoziții pentru prevenirea afecțiunilor ginecologice benigne, hormon-dependente, reprezentate de aderențele peritoneale postoperatorii, sângerările uterine disfuncționale, ca metroragia și menoragia, ca și dismenoreea.	41
9. Utilizare conform revendicării 8, în care cantitatea eficientă de mezoprogesterină este o doză zilnică de la 5,0 la 100 mg, preferabil de la 5,0 la 50 mg.	43
10. Utilizare conform revendicării 8, în care cantitatea eficientă de mezoprogesterină este o doză zilnică de la 10 la 25 mg.	45
11. Utilizare conform revendicării 8, în care mezoprogesterina este J867.	47
12. Utilizare conform revendicării 8, în care mezoprogesterina este J912.	49
13. Utilizare conform revendicării 8, în care mezoprogesterina este J956.	
14. Utilizare conform revendicării 8, în care mezoprogesterina este J1042.	51

Scor McPhail

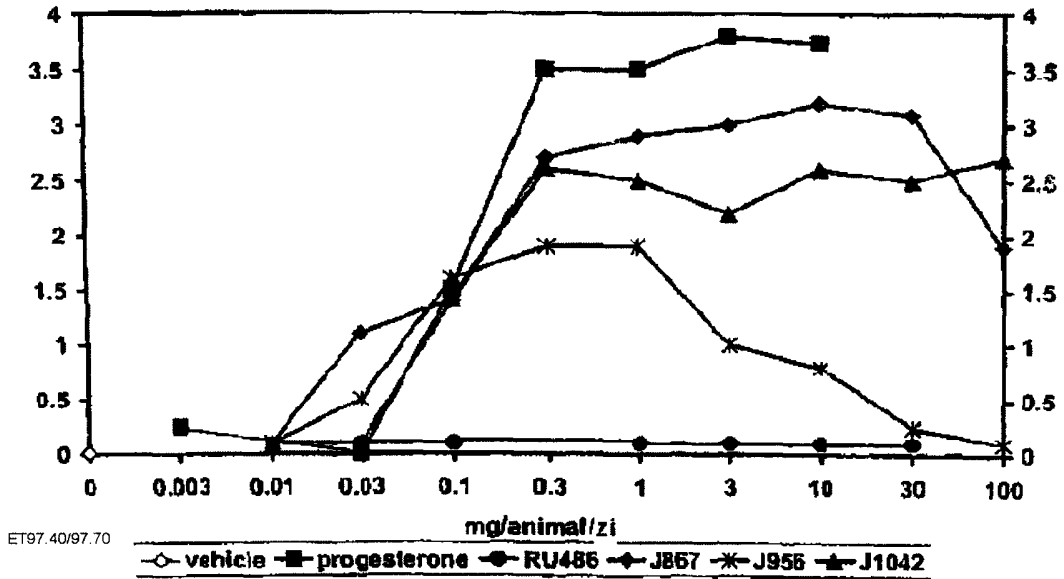


Fig. 1A

Scor McPhail

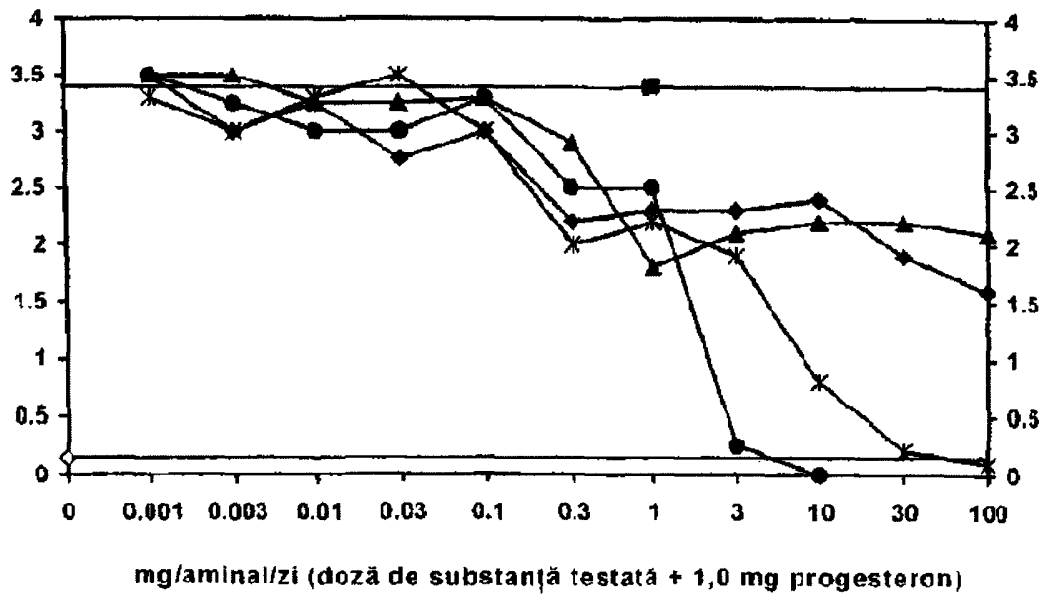


Fig. 1B

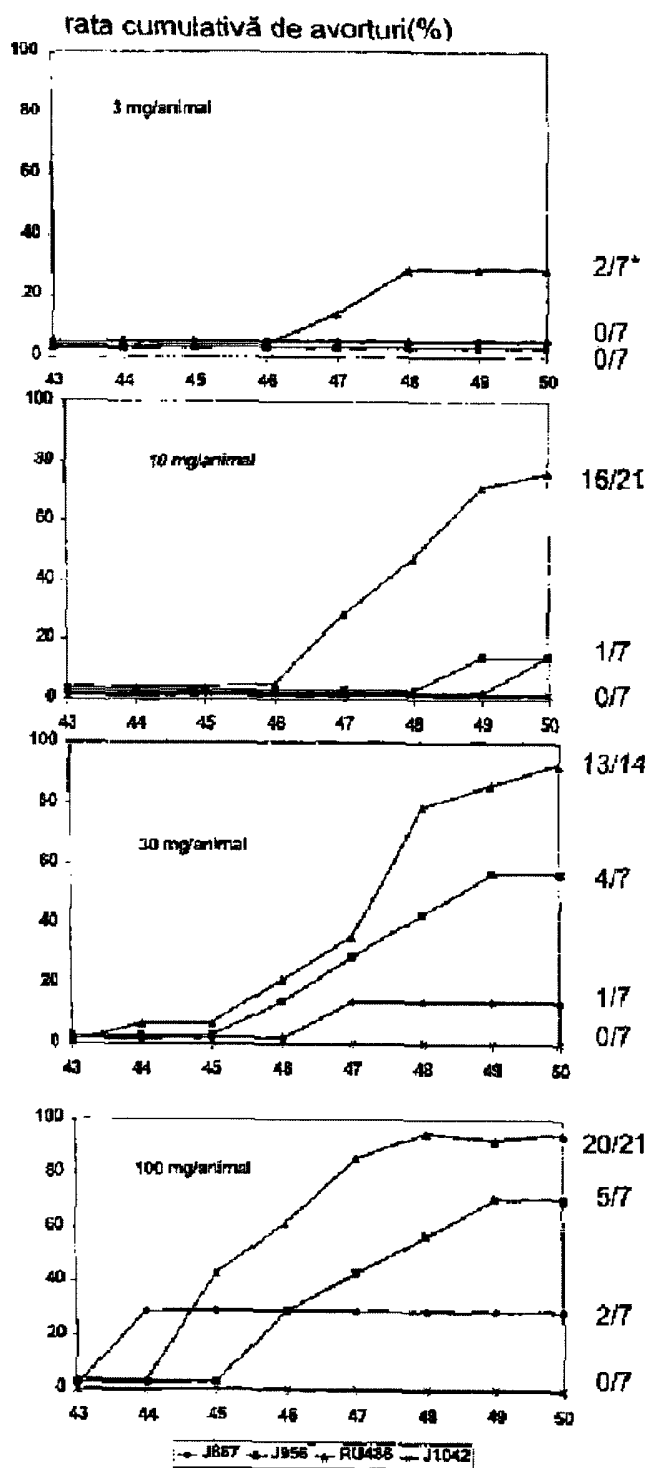


Fig. 2

