



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2000 00428**

(22) Data de depozit: **21.10.1998**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.03.2007** BOPI nr. 3/2007

(30) Prioritate:

21.10.1997 US 60/063,485;
13.10.1998 US 09/170,326

(41) Data publicării cererii:

30.04.2001 BOPI nr. 4/2001

(86) Cerere internațională PCT:

Nr. **US 98/22169** **21.10.1998**

(87) Publicare internațională:

Nr. **WO 99/20282** **29.04.1999**

(73) Titular:

• **COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA)**
LIMITED,
ROSEBANK CENTER,
14 BERMUDIANA ROAD, PEMBROKE, BM

(72) Inventatori:

• **DE ZIEGLER DOMINIQUE,**
6, RUE DE LA SOURCE, PARIS, FR;
• **BOLOGNA WILLIAM J.,**
22, PLACE DE GENERAL CATROUX,
F-75017, PARIS, FR;
• **LEVINE HOWARD J.,**
107 BALSAM STREET, OCEANSIDE, US

(74) Mandatar:

CABINET ENPORA S.R.L.,
ȘOSEAUA IANCULUI, NR. 7, BL. 109 B,
SC. B, ET. 1, AP. 46, SECTOR 2,
COD 73371, BUCUREȘTI

(56) Documente din stadiul tehnicii:

WO 9507699

(54) UTILIZAREA UNUI PROGESTATIV

(57) Rezumat:

Invenția se referă la utilizarea unui progestativ asociat cu un polimer reticulat al acidului policarboxilic bioadeziv, insolubil în apă, ce se umflă în apă, pentru prepararea unui medicament pentru administrarea vaginală zilnică ciclică a unui progestativ, în scopul de a se realiza pierderea regulată de sânge. Invenția se mai referă și la utilizarea unui progestativ împreună cu un polimer reticulat al acidului policarboxilic bioadeziv, insolubil în

apă, care se umflă în apă, pentru prepararea unui medicament pentru administrarea vaginală constantă, în scopul de a provoca atrofia endometrului cu menținerea amenoreei, în care medicamentul conține 4% în greutate progesteron.

Revendicări: 10

Figuri: 3



Invenția se referă la utilizarea unui progestativ, asociat cu un polimer reticulat insolubil în apă, în domeniul medical de aplicare a unei terapii cu progesteron, într-o manieră care promovează mai degrabă sângerarea controlată decât sângerarea neregulată și neprevizibilă, care însoțește în mod normal administrarea de progesteron.

Progesteronul este un steroid cu natural, fiind steroidul principal secretat de femeie în timpul perioadei fertile. Acest steroid a fost mult studiat și s-a descoperit că este un precursor major în biosinteza majorității celorlalți steroizi, în particular glucocorticoizi, androgeni și estrogeni. Progesteronul stimulează, de asemenea, creșterea uterului și un număr de schimbări specifice ale endometriului și miometrului. El este esențial pentru dezvoltarea țesutului decidual și diferențierea țesutului epitelial, glandular și luminal. Progesteronul joacă, de asemenea, mai multe roluri în graviditate, incluzând mărirea sânilor, inhibiția contractilității uterine, menținerea gravidității, protecția imunologică a embrionului și inhibiția sintezei de prostaglandină.

Progestogenii includ atât progestogenul natural, cât și progestogenii sintetici, cum ar fi acetatul de medroxiprogesteron (MPA). Progestogenii au fost utilizați farmaceutic în tratamentul unui număr de tulburări clinice cum ar fi deficiența fazei luteale, sângerare uterină disfuncțională, endometrioza, carcinom endometrial, afecțiuni benigne ale sânelor, pre-eclampsie și asistența la fertilizarea *in vitro*, prevenind avortul prematur și reducând producerea hiperplaziei endometriale la terapia de substituție estrogenică (TSE).

Cei mai cunoscuți agenți progestativi folosiți sunt progestogeni sintetici, care sunt însoțiți de efecte secundare nedorite cum ar fi depresia și retenția de apă. În plus, mulți dintre progesteronii sintetici derivați din 19-nor-testosteron inversează efectele pozitive ale estrogenului asupra nivelurilor de lipoproteine (HDL). Spre deosebire de aceștia, progesteronul natural nu provoacă retenție de apă, este asociat rar cu depresia și nu are efecte secundare asupra nivelurilor de lipide.

Au existat mai multe dificultăți în administrarea progesteronului natural la niveluri adecvate, serice și tisulare, la pacienți. Atunci când este administrat oral, progesteronul este metabolizat rapid. A se vedea de exemplu, *Adlecruz H. și Martin, F.G. Steroid Biochem*, 13:231-244 (1980) și *Maxson, W.S., și Hargrove, J.T. Fertil. Steril.*, 44:622-626 (1985).

Administrarea rectală a progestogenilor a fost de asemenea încercată cu doze de 25 și 100 mg de progesteron natural, care au realizat un vârf al nivelurilor plasmatice la 4 până la 8 h după administrare, urmate de un declin gradat, dar menținerea unui nivel stabil de plasmă a fost dificil pe această cale. (*Maxson W.S. Clinical. Obstet. Gynecol.*, 30:465-477 (1987) și *Nillius, S.J. și Johanson. E.D.B. Am. J. Obstet Gynecol.*, 110:470-479 (1971)). Administrarea sublinguală a avut ca rezultat o apariție rapidă a progesteronului în ser, atingând valori de vârf de până la 10 ori nivelurile bazale, dar revenind la nivelurile bazale în 24 h. (*Villannueva B. și col., Fertil. Steril.*, 35:433-437 (1981)). Administrarea nazală folosind doze de 20 și 30 mg a atins medii ale concentrațiilor maxime de 2,1 și respectiv 4,1 ng/ml, la aproximativ 30 și respectiv 240 min.

S-a încercat administrarea intramusculară a progesteronului cu doze de 100 mg care au atins concentrații serice de 40 până la 50 ng/ml în două până la opt ore. (*Nillius S.J. și Johanson E.D.B., Am. J. Obstet. Gynecol.*, 110:470-479 (1971)). O asemenea administrare a arătat că este nevoie ca asemenea injecții să fie făcute în fiecare zi sau în zile alternative pentru a produce rezultate. (*Whitehead M., și Godfree V. în Hormone Replacement Therapy, Churchill Livingston Edinburgh 1992 pag. 91*). Administrarea subdermală a fost de asemenea evaluată, cu șase pelete progesteron de 100 mg implantate la femei post-partum. (*Croxatto H.B., și col., Acta Endocrinol*, 100:630 (1982)).

Nivelurile de progesteron au atins un vârf de 4,4 ng/ml în prima săptămână după introducere și a atins un nivel de vârf mediu de 1,9 ng/ml șase luni după implantare. Implanturile cu progesteron nu sunt practice în terapia ciclică și, mai mult, nu se ating nivelurile fiziologice de progesteron. "Terapia ciclică" înseamnă că progesteronul este administrat cu intermitențe, în mod obișnuit pentru o porțiune a fiecărui ciclu de 28 de zile sau a fiecărei luni din calendar. De exemplu, administrarea ciclică poate fi zilnică, sau la două zile, numai în zilele 15 până la 20 a fiecărui ciclu de 28 de zile, sau numai pentru primele cinci zile fiecare lună. Terapia "constantă" sau "continuă" înseamnă că medicamentul este administrat regulat, fie zilnic, la două zile, săptămânal sau altfel, fără legătură, de exemplu, cu ciclul de 28 de zile sau calendarul lunar.

S-a demonstrat că progesteronul radioactiv aplicat topic poate fi absorbit prin piele. (Mauvais-Jarvis, Progesterone, și col., J. Clin Endocrinol. Metab., 29:1580-1587 (1969). Metaboliții marcați au fost recuperați în urină la 48 h după administrarea topică. Totuși, absorbția a fost doar de 10% din doza aplicată. Liposolubilitatea ridicată a progesteronului este responsabilă de retenția prelungită a acestui steroid, iar metabolismul local extensiv reduce efectul sistemic al steroidului. S-a arătat că tratamentul cu aplicare topică a progesteronului pe sâni nu produce efecte endometriale semnificative. (Stiruk-Ware R., și col., J. Clin. Endocrin., 44:771-774 (1977).

Progestogenii au fost administrați, de asemenea, vaginal femeilor care erau după menopauză și primeau tratament de substituție estrogenică. 50 mg/ml de progesteron într-o suspensie ce conține carboximetilceluloză și metilceluloză care au fost introduse în vagin au produs o rapidă absorbție a progesteronului prin mucoasa vaginală. A existat o apariție imediată a hormonului în circulația periferică, având ca urmare o creștere de 10 ori peste nivelurile serice de referință (0,34 ng/ml) după 15 min. Nivelurile de vârf au fost obținute la 1 sau 2 h după administrare și au reprezentat o creștere de 30 până la 40 peste nivelurile de referință (12,25 ng/ml). Nivelurile serice au rămas la acest nivel în următoarele 7 h, scăzând după următoarele zece ore la 3,68 ng/ml. (Villanueva B., și col., Fertil. Steril., 35:433-437 (1981). Aceste rezultate au sugerat că absorbția de progestogeni a fost îmbunătățită și la femei care erau de asemenea în tratamentul substituției estrogenice.

Așa cum este descris în brevetul **US 5543150**, care este încorporat aici prin referință, se pare acum că formularea bioadezivă folosită în prezenta invenție poate asigura administrarea vaginală locală a progestogenilor pentru a produce niveluri locale semnificative ale medicamentului, în timp ce nivelurile serice sunt menținute destul de reduse, pentru a evita majoritatea efectelor secundare nedorite. (A se vedea de asemenea, Warren M.P., și col., Evaluation of Crinone^(R), a Transvaginally Administered Progesterone Containing Bioadhesive Gel, in Women with Secondary Amenorrhea, rezumat prezentat la al 8-lea Congres Internațional asupra menopauzei din Sydney, Australia, 1996. Așa cum s-a descris în cererea de brevet **08/743153**, care este încorporat aici prin referință, se pare că progesteronul poate fi administrat în scopul tratării sau reducerii ischemiei sau incidenței evenimentelor cardiovasculare.

Tratamentele femeilor la menopauză sau post-menopauză, care implică administrarea de progestogeni în asociere ciclică cu estrogen, induc secvența fiziologică a schimbărilor endometriale întâlnite normal la ciclul menstrual. Asemenea tratamente administrează progestogeni, de obicei zilnic, pe o perioadă se aproximativ 10 până la 14 zile în fiecare lună. Totuși, sângerarea de privare care rezultă dintr-o asemenea administrare este de obicei neregulată și imprevizibilă, și începe adesea aproximativ în a patra zi după prima doză de progesteron. (A se vedea Archer D.F., și colab., Bleeding Patterns in Postmenopausal Women Taking Continuous Combined or Sequential regimens of Conjugated Estrogens with Moxdroxyprogesterone Acetate, Obstet., Gynecol., 83:686-92 (1994).

Problema pe care o rezolvă invenția este asigurarea unor niveluri importante ale medicamentului evitând mărirea efectelor secundare nedorite.

Avantajul invenției este acela că prin asocierea descrisă în invenție se realizează atingerea unor niveluri superioare ale medicamentului în timp ce nivelurile serice se mențin reduse și, în acest mod, se evită atingerea efectelor secundare ale medicamentului. Efectul preparatului este superior, deoarece permite sistemului să rămână atașat de suprafețele epiteliale ținând suficient timp pentru a permite dozarea dorită.

Invenția se referă la utilizarea unui progestativ asociat cu un polimer al acidului policarboxilic reticulat bioadeziv insolubil în apă, ce se umflă în apă pentru prepararea unui medicament pentru administrarea vaginală zilnică ciclică a unui progestativ pentru a se realiza pierderea regulată de sânge. Administrarea vaginală ciclică a progestogenilor, zilnic, evitând în același timp efectele secundare adverse semnificative este făcută cu scopul de a evita sângerarea de privare lunară adesea haotică, asociată în mod normal cu tratamentul ciclic cu progestogen, și pentru a asigura o sângerare de privare regulată la încheierea perioadei de administrare a progestogenului. Astfel, invenția asigură beneficiile terapiei ciclice cu progesteron fără deranjul și complicațiile sângerărilor de privare neregulate, și fără efecte secundare obișnuite.

Prezenta invenție cuprinde modul de administrare vaginală constantă pentru a menține amenoreea completă, evitând efecte secundare adverse semnificative. Astfel, aplicând invenția, se asigură o amenoree completă, fără sângerarea spontană periodică sau hemoragia uterină în perioada intermenstruală, observată adesea cu alte metode, timp de trei până la șase luni, și fără efecte secundare adverse semnificative, ce rezultă adesea din alte metode.

Metoda de tratare cu progestativi cuprinde folosirea unei cantități eficiente terapeutic de progestativ pentru administrarea vaginală la femeile la menopauză sau post-menopauză într-un regim îmbunătățit, cu scopul de a promova sângerarea de privare regulată. Dozarea vaginală zilnică de gel de progesteron CRINONE^(R) 4% la femeile estrogenizate s-a demonstrat că produce transformări endometriale, dar cu sângerare de privare lunară consistentă și previzibilă, care are loc numai după ce administrarea de progestativ este completă - numai la adevărata privare de la progestativul administrat.

Metoda de tratare cu progestativi cuprinde folosirea unei cantități eficiente terapeutic de progestativ pentru administrarea vaginală la femei la menopauză sau post-menopauză, într-un regim îmbunătățit, pentru a menține amenoreea. În această variantă de realizare, sistemul de administrare a medicamentului cuprinde un polimer de acid carboxilic reticulat, care se umflă în apă, insolubil în apă, care cuprinde 4% în greutate progestativ. Pentru femeile la menopauză sau post-menopauză este propusă mai degrabă asocierea constantă decât ciclică a estrogenilor și progestativilor, cu scopul de a evita sângerarea lunară de privare. (Azzawi A.J., de Ziegler, D., *Vaginal Progesterone Gel-based Continuous Combined HRT as an Amenorrheic Regimen*, prezentată la al IV-lea Congres European asupra menopauzei, Viena, Octombrie 1997). Administrarea constantă sau regulată de progestativi, pe parcursul lunii, fără întrerupere, promovează amenoreea sau lipsa totală a sângerării. Totuși, ca și la amenoreea indusă de sarcină, administrarea constantă de progestativi nu produce schimbările endometriale fiziologice dorite adesea, asociate cu ciclul menstrual, în timpul căruia endometrul suferă transformări și descuamări lunare. În loc de aceasta, endometrul suferă o stare menținută de atrofie.

Chiar și când se dorește menținerea atrofiei endometriale și deci amenoreea, administrarea vaginală continuă, zilnică, a progestativilor este nepractică și este incomodă.

RO 121319 B1

S-au studiat de asemenea proprietățile de eliberare continuă ale gelului de progestativ descris în brevetul **US 5543150** și s-a realizat o expunere constantă uterină la administrarea constantă de progesteron, în același timp limitându-se aplicările vaginale la rezonabila situație de două ori pe săptămână. Gelul de progesteron CRINONE^(R) 8%, disponibil de la Wyeth-Ayerst Laboratories din Philadelphia, Pennsylvania, s-a dovedit a menține amenoreea la o dozare de două ori pe săptămână la femei care deja primeau terapie estrogenică constantă transdermică. Această administrare a realizat și menținut atrofia endometrială exprimată de incidența ridicată a amenoreei și endometru subțire, așa cum s-a constatat la examinarea cu ultrasunete. Acest regim simplu, ușor, lipsit de efecte secundare și problemele întâlnite cu progestativi sintetici sau administrare orală, este o nouă opțiune clinică pentru femeile la menopauză sau post-menopauză care doresc să evite sângerarea de privare primind concomitent progestativi. (A se vedea Franchin R., de Ziegler D., și col., *Transvaginal Administration of Progesterone: Dose-response Data Support a First Uterine Pasa Effect, Obstet., Gynecol., 90:396-401 (1997)*).

Contrar altor administrări de progesteron discutate în domeniu, regimul de tratament ciclic zilnic cu progestogen produce sângerare de privare, previzibilă, regulată, numai după perioada de administrare a progesteronului. Aceasta asigură confort substanțial unei femei sub terapie cu progestogen, fără incertitudinea și disconfortul unei începeri neregulate și imprevizibile a sângerării, iar regimul de tratament constant cu progestogen s-a menținut amenoreea completă. Aceasta asigură confort unei femei care dorește amenoreea, fără sângerare spontană periodică sau hemoragică uterină în perioada intermenstruală, obișnuită trei până la șase luni cu alte metode de tratament.

Invenția cuprinde folosirea unei formulări de progesteron pentru administrarea vaginală zilnică, promovând în același timp sângerarea de privare regulată după ce este încheiată administrarea lunară de progestogen, sau pentru administrarea vaginală constantă, menținându-se în același timp amenoreea completă. De preferință, formularea de progestogen cuprinde progestogen și un purtător bioadeziv, care poate fi o formulare de gel, ce conține o bază de polimer proiectată să asigure eliberarea controlată și prelungită a progesteronului prin mucoasa vaginală. Această cale de administrare evită, de asemenea, atât problemele de metabolism, cât și multe alte evenimente adverse semnificative.

Prezenta invenție cuprinde un regim de dozare și o manieră de tratare cu progesteron în terapia de substituție hormonală. De preferință, se administrează aproximativ 45 până la 90 mg de progesteron odată. Compoziția pentru administrarea ciclică este administrată, de preferință, zilnic pentru partea fiecărui ciclu, care, de preferință, se bazează pe lunile calendarului, pentru ușurință. Compoziția pentru administrare constantă este administrată, de preferință, aproximativ de două ori pe săptămână. Mai preferabil, se utilizează doar progesteronul natural însuși.

Formulările specifice preferate de eliberare a medicamentului, care au fost alese și folosite în exemplele 1 și 2, gelurile de progesteron CRINONE^(R) 8% și 4% de la Wyeth-Ayerst Laboratories din Philadelphia, Pennsylvania, cuprind formulări de polimeri reticulați ai acidului policarboxilic, descriși în general în brevetul **US 4615697** al lui Robinson și în brevetul **US 5543150**. În general, cel puțin 80% din monomerii polimerului într-o asemenea formulare trebuie să conțină cel puțin o grupa carboxilică. Agentul de reticulare trebuie să fie prezent într-o asemenea cantitate, încât să asigure suficientă bioaderență pentru a permite sistemului să rămână atașat de suprafețele epiteliale ținând suficient timp pentru a permite dozarea dorită.

Pentru administrarea vaginală, ca în exemplele de mai jos, de preferință, formularea rămâne atașată de suprafețele epiteliale o perioadă de cel puțin 24 până la 48 h. Asemenea rezultate pot fi măsurate clinic pe diverse perioade de timp. Acest nivel preferat de bioaderență este obținut de obicei atunci când agentul de reticulare este prezent în aproximativ 0,1 până la 6,0 procente de greutate din polimer, de preferință cu aproximativ 1,0 până la 2,0 procente în greutate, atât timp cât rezultă nivelul dorit de bioaderență. Bioaderența poate fi de asemenea măsurată cu tensiometre de suprafață disponibile în comerț, utilizate pentru a măsura puterea de aderență.

Compoziția de polimer poate fi ajustată pentru a controla rata de eliberare a progesteronului prin varierea cantității de agent de reticulare din polimer. Agenți adecvați de reticulare includ divinilglicol, divinilbenzen, N-N-dialilacrilamidă, 3,4-dihidroxi-1,5-hexadienă, 2,5-dimetil-1,5-hexadienă și agenți similari.

Un polimer preferat pentru folosirea în asemenea formulări este polycarbophil, *U.S.P. Farmacopeea americană*, ediția 1995, United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, Maryland la paginile 1240-41 indică faptul că polycarbophil este un acid poliacrilic, reticulat cu divinilglicol.

Alți polimeri bioaderenți utili cre pot fi folosiți într-o asemenea formulare pentru un sistem de eliberare a medicamentului sunt menționați în brevetul **US 4615697**. De exemplu, aceștia includ, polimeri de acid poliacrilic reticulați cu, de exemplu, 3,4-dihidroxi-1,5-hexadienă și polimeri de acid polimetacrilic reticulați cu, de exemplu, divinilbenzen.

În mod obișnuit, acești polimeri nu vor fi folosiți în forma lor de sare, deoarece aceasta va scădea capacitatea lor de bioaderență. Asemenea polimeri bioaderenți pot fi preparați prin tehnicile convenționale de polimerizare cu radical liber, folosind inițiatori cum ar fi benzoil peroxid, azobisisobutironitril și altele asemenea. Exemplele de preparări ale bioadezivilor utili sunt furnizate de brevetul **US 4615697**.

Compoziția bioadezivă poate să fie sub formă de gel, cremă, tabletă, pilulă, capsulă, supozitor, peliculă sau orice altă formă acceptabilă farmaceutic care aderă la mucoasă și nu se spală ușor. Diferite formulări sunt descrise suplimentar în brevetul **US 4615697**, încorporat aici prin referință.

În plus, aditivii arătați în brevetul **US 4615697** pot fi amestecați în compoziție cu polimerul reticulat pentru eficiența maximă sau dorită a sistemului de eliberare, sau pentru confortul pacientului. Asemenea aditivi includ, de exemplu, lubrifianți, agenți de plastifiere, de conservare, formatori de gel, formatori de tablete, formatori de pilule, formatori de supozitoare, formatori de pelicule, formatori de creme, agenți de dezintegrare, de acoperire, lianți, purtători, agenți de colorare, agenți pentru controlul gustului și/sau mirosului, umectanți, agenți pentru controlul viscozității, agenți pentru reglarea pH-ului și agenți similari.

O compoziție preferată de progesteron este gel de progesteron CRINONE^(R) 4% sau 8%, care constă din următoarele ingrediente discutate suplimentar în **US 5543150**: 4 sau 8 procente în greutate progesteron, 12,9 procente în greutate glicerină, 4,2 procente în greutate ulei mineral, 2 procente în greutate polycarbophil 1 procent în greutate gliceridă de ulei de palmier hidrogenat, 1 procent în greutate carbomer 934P (disponibil de la B.F. Goodrich), 0,08 procente în greutate acid sorbic, 0-2 procente în greutate hidroxid de sodiu, iar restul apă purificată. (Aceasta este aceeași formulă de bază discutată în **US 5543150** în coloana 6, rândurile 44-52, cu excepția faptului că în prezent nu este inclus metilparaben).

Acidul sorbic este un conservant, care poate fi substituit de orice alt conservant aprobat, cum ar fi metilparaben, acid benzoic sau propionic.

RO 121319 B1

Carbomer 934P este un formator de gel, care poate fi substituit de orice alt formator de gel cum ar fi carbomer 974P, carbomer 980, metilceluloză sau propilceluloză.	1
Glicerina este un umectant; umectanți alternativi includ, de exemplu, propilenglicol sau dipropilenglicol.	3
Uleiul mineral și glicerida uleiului de palmier hidrogenat sunt agenți de lubrifiere; alternativ poate fi de exemplu, orice ulei mineral sau vegetal, cum ar fi uleiul de canola, uleiul de palmier sau ulei mineral ușor.	5 7
Hidroxidul de sodiu este doar o bază tare care are scopul de a controla nivelul de pH; alte baze utilizate în mod obișnuit pot fi substituite în acest scop.	9
Prepararea compoziției implică hidratarea polimerilor, amestecarea separată a ingredientelor solubile în apă, ("faza de polimer") și ingredientele solubile în ulei ("faza de ulei"), încălzind și amestecând cele două faze și omogenizarea amestecului. Toate ingredientele listate mai sus sunt binecunoscute și disponibile cu ușurință de la furnizori cunoscuți în industrie.	11 13
Faza de polimer poate fi preparată în general prin amestecarea apei, acidului sorbic, a policarbofilului și adăugarea carbomerului. Polimerii sunt hidratați prin amestecare mai multe ore, în general aproximativ 2 - 3 h, până când se obține un amestec de polimer uniform, omogen, fără cocoloașe, asemănător unui gel. Atunci când polimerii sunt complet hidratați, se adaugă progesteronul și se amestecă, până când se obține o suspensie omogenă.	15 17 19
Faza de ulei este preparată în general prin topirea împreună a glicerinei și uleiului mineral, prin încălzire la 75 până la 78°C. Amestecul este răcit la aproximativ 600, în timp ce faza de polimer este încălzită la aproximativ aceeași temperatură. Faza de polimer este apoi adăugată în faza de ulei încălzită. Cele două faze sunt amestecate minuțios, producând un produs alb, cremos, uniform. Dacă este nevoie, se amestecă hidroxid de sodiu pentru a produce un pH de aproximativ 2,5-3,5, în general peste 3. Atunci când amestecul s-a răcit, acesta este de-aerată. Produsul rezultat este aseptice atât din cauza naturii preparării și a pH-ului, cât și datorită prezenței conservantului.	21 23 25 27
Compoziția poate fi variată pentru a afecta anumite proprietăți ale formulării. De exemplu, concentrația polimerului bioadeziv poate fi ajustată pentru a asigura o bioaderență mai mare sau mai mică. Viscositatea poate fi variată prin varierea pH-ului sau prin schimbarea concentrației polimerului ori formatorului de gel. Concentrațiile relative ale uleiurilor comparativ cu apa pot fi variate pentru a modula rata de eliberare a progestogenului din sistemul de eliberare a medicamentului, pH-ul poate fi variat de asemenea adecvat pentru a afecta rata de eliberare sau bioaderența compoziției.	29 31 33 35
Compoziția de progesteron poate fi eliberată vaginal în oricare din varietatea de moduri cunoscute în domeniu, cum ar fi prin piston, duș, supozitor sau manual. O metodă preferată de livrare este cea care folosește un dispozitiv ca cel descris în brevetul US D345,211 sau US D375,352 , ale căror descrieri sunt încorporate aici prin referință. Un asemenea dispozitiv este un container gol alungit, cu un capăt care poate fi deschis, celălalt capăt conținând cea mai mare parte a compoziției de livrat și capabil de a fi strâns. Asemenea dispozitive permit măsurarea cantităților de produs de livrat într-o singură doză cu un container sigilat, care poate fi folosit relativ ușor. Containerele mențin de asemenea produsul într-un mediu aseptice până la folosire. La utilizare, containerul este deschis, iar capătul deschis este introdus în vagin, în timp ce se strânge celălalt capăt pentru a expulza conținutul containerului în vagin. O trusă a produsului poate conține o singură doză sau mai multe doze ale produsului.	37 39 41 43 45 47

Se dau mai jos fig. 1...3, în legătură cu exemplele de realizare a invenției:

- fig. 1, ilustrează tipul de sângerare produs de o doză de 45 mg de progesteron (gel de progesteron CRINONE^(R) 4%) administrat vaginal ciclic în fiecare zi;

- fig. 2, ilustrează tipul de sângerare produs de o doză de 45 mg. de progestativ (gel de progesteron CRINONE^(R) 4%) administrat ciclic vaginal la două zile, așa cum este reprodus în Warren M.P., și col., *Evaluation of Crinone^(R), a Transvaginally Administered Progesterone Containing Bioadhesive Gel, in Women with Secondary Amenorrhea*, rezumat prezentat la al 8-lea Congres Internațional asupra menopauzei, Sydney, Australia (1996).

- fig. 3, ilustrează tipul de sângerare produs de o doză de 90 mg de progestativ (gel de progesteron CRINONE^(R) 8%) administrat ciclic vaginal la două zile, raportat de asemenea în Warren M.P., și col., *Evaluation of Crinone^(R)*.

Exemplul 1. Administrare zilnică contra administrare constantă, ciclică, de două ori pe săptămână de progesteron.

Acest studiu a fost conceput pentru a examina utilizarea gelului de progesteron CRINONE^(R) în menopauză ca parte a terapiei de substituție hormonală (HRT) în asociere ciclică cu terapia estrogenică și în asociere combinată constantă cu estrogen pentru un regim fără sângerare. Rezultatele din primele grupe de subiecți din studiu sunt raportate aici. Studiul a continuat cu subiecți suplimentari; rezultatele complete de la toți subiecții, inclusiv acele discutate în subiectul 1, sunt raportate mai jos în exemplul 3.

S-au format două grupuri de femei, fiecare cu 20 de femei. Grupul I a avut vârstele cuprinse în domeniu 38 până la 55 ani și fiecare femeie a prezentat simptome menopauzale sau era deja la terapie de substituție hormonală. Grupul II a avut vârstele cuprinse în domeniul 50 până la 64 și fiecare femeie era de mai mult de 3 ani la menopauză (amenoree) sau la terapie de substituție hormonală cu sângerare ciclică. Nici una dintre femei din ambele grupuri nu a prezentat sângerări anormale sau altă patologie uterină.

Grupul I a primit estrogen continuu (PREMARIN^(R) (0,625 mg) estrogeni conjugați (Wyeth-Ayerst Laboratories Philadelphia, Pennsylvania), PROGYNOVA^(R) (2 mg) estradiol valerat (Schering A.G., Berlin, Germania) sau ESTRADERM^(R) TTS (50 mg) sau ESTRADERM^(R) MX 0,05 (0,050 mg) plasturi cu estrogen (Novartis Pharmaceutical, Basel, Elveția) și gel de progesteron CRINONE^(R) 4% (45 mg progesteron) în fiecare zi, dimineața, în zilele 15 până la 24 ale ciclului. (În scopuri practice și de confort, administrarea a avut loc lunar în zilele 1 până la 10 ale calendarului, corespunzând zilelor 15 până la 24 ale ciclului). Grupul II a primit plasturi cu estrogen ESTRADERM^(R) Mx (50 mg) (Novartis Pharmaceutical) de două ori pe săptămână, continuu (sau dacă a existat intoleranță la plasturi, gel de estrogen OESTROGEL^(R) (Besins-Iscovesco Laboratories, Paris, Franța) în fiecare zi) și gel de progesteron CRINONE^(R) 8% (90 mg progesteron) de două ori pe săptămână, dimineața, continuu.

Pentru toți subiecții, evaluarea clinică de referință a inclus o examinare clinică, și o examinare vaginală cu ultrasunete pentru a căuta femeile fără tratament anterior cu grosime mai mică de 5 mm și femeile cu terapie de substituție hormonală sau cu funcție ovariană persistentă mai mici de 10 mm grosime. În grupul I, femeile au fost informate pentru a raporta orice sângerare vaginală alta decât sângerarea de privare definită ca sângerarea menstruală începând după ultima (a zecea doză) de progesteron.

Tratamentele au fost administrate în lunile șase până la douăsprezece, după ce s-a stabilit referința pentru lunile zero până la șase. La încheiere, toate femeile au fost din nou examinate clinic, incluzând un examen vaginal cu ultrasunete și mostre endometriale dacă ultrasunetele au arătat pentru un grup, 1 femeie cu un endometru mai mare de 10 mm grosime sau pentru un grup, 2 femei cu un endometru mai mare de 5 mm grosime.

RO 121319 B1

Rezultatele sunt raportate în tabelele 1 și 2 și în fig. 3.

Tabelul 1

Grosimea endometrului determinată prin ultrasunete
(mm medie $\pm$ SEM)

	Referință	În tratament (6-12 luni)
Grup I	4,5 $\pm$ 1,5	4,5 $\pm$ 0,8
Grup II	Fără HRT 3,2 $\pm$ 0,6	Fără sângerare 3,3 $\pm$ 1,0
	HRT 6,3 $\pm$ 1,39	Sângerare 3,5 $\pm$ 1,1

Tabelul 2

Tipul sângerării

	Vârsta medie	Tipul sângerării		n	%	Dispoziție
Grup I	46,8 $\pm$ 4,1	Așteptată	Numai de privare	19/20	95	100% HRT continuat
		Anormală	Sângerare spontană sau/și altă sângerare anormală	1/20	5	n=1; întrerupere HRT
	57,5 $\pm$ 4,6	Așteptată	Amenoree (fără sângerare)	15/20	75	n=13 (87%) au continuat HRT n=1: au schimbat regimul n=1 a stopat HRT
		Acceptabilă	Hemoragie uterină în perioada intermenstruală izolată/sângerare ușoară	4/20	20	n=4: toate au continuat
		Inacceptabilă	Sângerare abundentă/ hemoragii uterine în perioada intermenstruală repetate	1/20	5	n=1; D&C histologie benignă
Grup II						

Fig. 1 arată proporția de paciente cu sângerare și timpul acelei sângerări, pentru grupul I de subiecți cărora li s-a administrat zilnic progesteron. Spre deosebire de aceasta, fig. 2 și 3 arată proporția de paciente cu sângerare și timpul acestei sângerări, pentru pacientele care primesc 45 mg și respectiv 90 mg de progesteron (gel de progesteron CRINONE^(R) 4% sau 8%) la două zile, așa cum a arătat Warren și col., citat anterior.

Așa cum este detaliat în tabelul 2 și fig. 1, administrarea ciclică la grupul I de subiecți de gel de progesteron CRINONE^(R), zilnic, a avut ca rezultat faptul că 95% din subiecți au prezentat sângerare de privare numai după perioadele de dozare lunară de progesteron. Astfel, dozarea zilnică a schimbat profund tipul de sângerare, având ca rezultat o sângerare regulată în 1 până la 4 zile de la încheierea tratamentului lunar cu progesteron, fără nici o altă formă de sângerare la 95% dintre paciente. Toate aceste paciente cu sângerare regulată și-au continuat programul de terapie de substituție hormonală, în timp ce singura pacientă cu sângerare neregulată a întrerupt această terapie.

În contrast, gelul de progesteron CRINONE^(R) administrat ciclic la două zile a produs tipuri de sângerare similare cu acelea realizate cu progesteroni sintetice (MPA) indiferent de forța gelului de progesteron folosit CRINONE^(R) (4% (45 mg) sau 8% (90 mg.)). (A se vedea Warren și col., citat anterior, referitor la gelul de progesteron CRINONE^(R) și reflectat în fig. 2 și 3, în comparație cu *Archer, și col.* citat anterior referitor la MPA). Un asemenea regim zilnic este deci foarte atrăgător atunci când se dorește controlul perfect al sângerării.

Pentru grupul 2, cu dozare constantă de gel de progesteron CRINONE^(R), 75% din subiecți nu au prezentat sângerare de privare și doar 5% (unu din douăzeci de subiecți) au prezentat sângerări puternice sau hemoragii uterine repetate în perioada intermenstruală. Din 15 paciente fără sângerare, 13 și-au continuat programul de terapie cu substituție hormonală (așa cum au făcut toate 4 pacientele cu hemoragii uterine izolate în perioada intermenstruală sau sângerări ușoare), 1 a schimbat regimul și 1 a stopat această terapie. Singurul subiect cu sângerarea puternică sau hemoragie uterină în perioada intermenstruală a suferit o D&C (dilatatie și chiuretaj) cu histologie benignă; tratamentul ei de terapie de substituție hormonală a fost întrerupt.

Astfel, gelul de progesteron CRINONE^(R) administrat de două ori pe săptămână continuu la femeile cu menopauză estrogenizate a menținut amenoreea completă la majoritatea pacientelor. Datele pilot din alte părți au arătat eficacitate similară cu gel de progesteron CRINONE^(R) 4% (45 mg progesteron). Lipsa efectelor secundare face acest regim o opțiune foarte atractivă pentru femeile la menopauză care nu doresc să aibă menstruații. Regimurile anterioare au condus adesea la sângerări spontane periodice sau hemoragii uterine în perioada intermenstruală pentru trei până la șase luni.

Exemplul 2. Administrarea zilnică contra administrării ciclice de două ori pe săptămână, constant de progesteron.

În continuarea studiului raportat mai sus în exemplul 1, acest studiu a continuat examinarea folosirii gelului de progesteron CRINONE^(R) în menopauză, ca parte a terapiei de substituție hormonală (HRT) în asociere ciclică cu terapie cu estrogen și în asociere combinată constantă cu estrogenul pentru un regim fără sângerare. Grupul I a inclus un total de 69 de femei iar grupul II a inclus un total de 67 de femei. Grupul II de femei era de mai mult de trei ani la menopauză, sau cu vârste de mai mult de 53 de ani, și fără tulburări de sângerare.

Femeile din ambele grupuri au fost evaluate după șase luni de tratament și la intervale de șase luni după aceea. Grosimea endometrială a fost evaluată cu ultrasunete, iar rezultatele timp de 18 luni de tratament au fost raportate ca tabelul 3. Tipurile de sângerare timp de șase luni sunt raportate ca tabelul 4. Într-un subset de 14 femei evaluate la 18 luni, 12 au rămas amenoreice pe întreaga perioadă de observație.

Tabelul 3 1

Grosimea endometrului determinată prin ultrasunete (mm medie $\pm$ SEM) 3

	Referință	În tratament (6-18 luni)	5
Grup I	4,1 $\pm$ 1,5	4,9 $\pm$ 0,9	7
Grup II	Fără HRT 3,7 $\pm$ 0,7	Fără sângerare 3,9 $\pm$ 1,2	9
	HRT 6,7 $\pm$ 1,45	Sângerare 3,8 $\pm$ 1,76	

Tabelul 4 11

Tipul sângerării

	Vârsta medie	Tipul sângerării		n	%	13
Grup I	50 $\pm$ 1,5	Așteptată	Numai de privare	63/69	91,3	15
		Anormală	Spontană și/sau altă sângerare anormală	6/69	8,7	17
Grup II	58 $\pm$ 5,3	Așteptată	Amenoree (fără sângerare)	54/67	80,6	19
		Acceptabilă	Hemoragie uterină în perioada intermenstruală izolată/sângerare ușoară	9/67	13,4	21
		Inacceptabilă	Sângerare abundentă/hemoragie uterină în perioada intermenstruală repetată	4/67	6	23

29 Corespunzător cu tabelul 2 și fig. 1 discutate mai sus în exemplul 1, tabelul 4 demonstrează că administrarea zilnică la grupul 1 de subiecți, de gel de progesteron CRINONE^(R) a avut ca rezultat la 91,3% (63 din 69) din subiecți sângerări de privare numai după fiecare perioadă de dozare de șase luni de progesteron. Astfel, dozarea zilnică a schimbat profund tipul de sângerare, având ca rezultat o sângerare regulată în 1 până la 4 luni de la încheierea tratamentului lunar cu progesteron, fără nici o altă formă de sângerare la 91,3% dintre paciente. Din acești 63 de subiecți, 58 sau 92% au ales să rămână la progesteronul vaginal pentru HRT, două au optat pentru altă formă de tratament și trei au întrerupt toate tratamentele cu hormoni.

37 Pentru grupul 2 de subiecți, cu dozare constantă de gel de progesteron CRINONE^(R), 80,6% dintre subiecți nu au prezentat sângerare de privare, doar 6% au prezentat sângerări puternice sau hemoragii uterine repetate în perioada intermenstruală și 13,4% au prezentat hemoragii uterine izolate în perioada intermenstruală sau sângerări ușoare oricând în timpul perioadei de evaluare de șase luni.

43 Astfel, rezultatele de la un număr mai mare de subiecți (relativ la primul grup raportat mai sus în exemplul 1) a demonstrat în plus că progesteronul administrat continuu de două ori pe săptămână la femeile cu menopauză estrogenizată a menținut amenoreea completă

1 în marea majoritate a subiecților testați. Administrarea zilnică, ciclică, de progesteron
femeilor sub HRT a asigurat sângerări de privare mai previzibile și regulate. În combinație
3 în special cu incidența redusă a efectelor secundare, ambele regimuri trebuie să conducă
la o conformitate HRT îmbunătățită.

5 Toate publicațiile, brevetele și cererile de brevet menționate în această descriere sunt
caracteristice nivelului de cunoștințe al specialiștilor din domeniu cărora le aparțin aceste
7 brevete. Toate publicațiile, brevetele și cererile de brevet sunt încorporate aici prin referință,
în aceeași măsură în care fiecare publicație individuală, brevet sau cerere de brevet a fost
9 specific și individual indicată a fi încorporată prin referință.

Pot fi făcute variații rezonabile, asemenea celor care vor fi găsite de specialiștii din
11 domeniu, fără îndepărtarea de la spiritul și întinderea invenției.

13 Revendicări

15 1. Utilizarea unui progestativ asociat cu un polimer reticulat al acidului policarboxilic
bioadeziv insolubil în apă, ce se umflă în apă pentru prepararea unui medicament pentru
17 administrarea vaginală zilnică, ciclică, a unui progestativ pentru a se realiza pierderea
regulată de sânge.

19 2. Utilizare conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** polimerul este
policarbofil.

21 3. Utilizare conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** progestativul este
progesteronul.

23 4. Utilizare conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că** progesteronul este
în cantitate de 45 mg...90 mg pe doză.

25 5. Utilizare conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** medicamentul
cuprinde și un adjuvant.

27 6. Utilizarea unui progestativ conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**
medicamentul este administrat zilnic pe timpul unei porțiuni stabilite a fiecărei luni
29 calendaristice.

31 7. Utilizarea unui progestativ împreună cu un polimer reticulat al acidului policarboxilic
bioadeziv insolubil în apă, care se umflă în apă pentru prepararea unui medicament pentru
administrarea vaginală constantă, pentru a provoca atrofia endometriului, cu menținerea
33 amenoreei, în care medicamentul conține 4% în greutate progestativ.

35 8. Utilizare conform revendicării 7, **caracterizată prin aceea că** polimerul este
policarbofil.

37 9. Utilizare conform revendicărilor 7 și 8, **caracterizată prin aceea că** progestativul
este progesteron.

39 10. Utilizare conform revendicărilor 7 și 9, **caracterizată prin aceea că** progestativul
este administrat de două ori pe săptămână.

(51) Int.Cl.

A61K 31/57 (2006.01);

A61P 15/00 (2006.01)

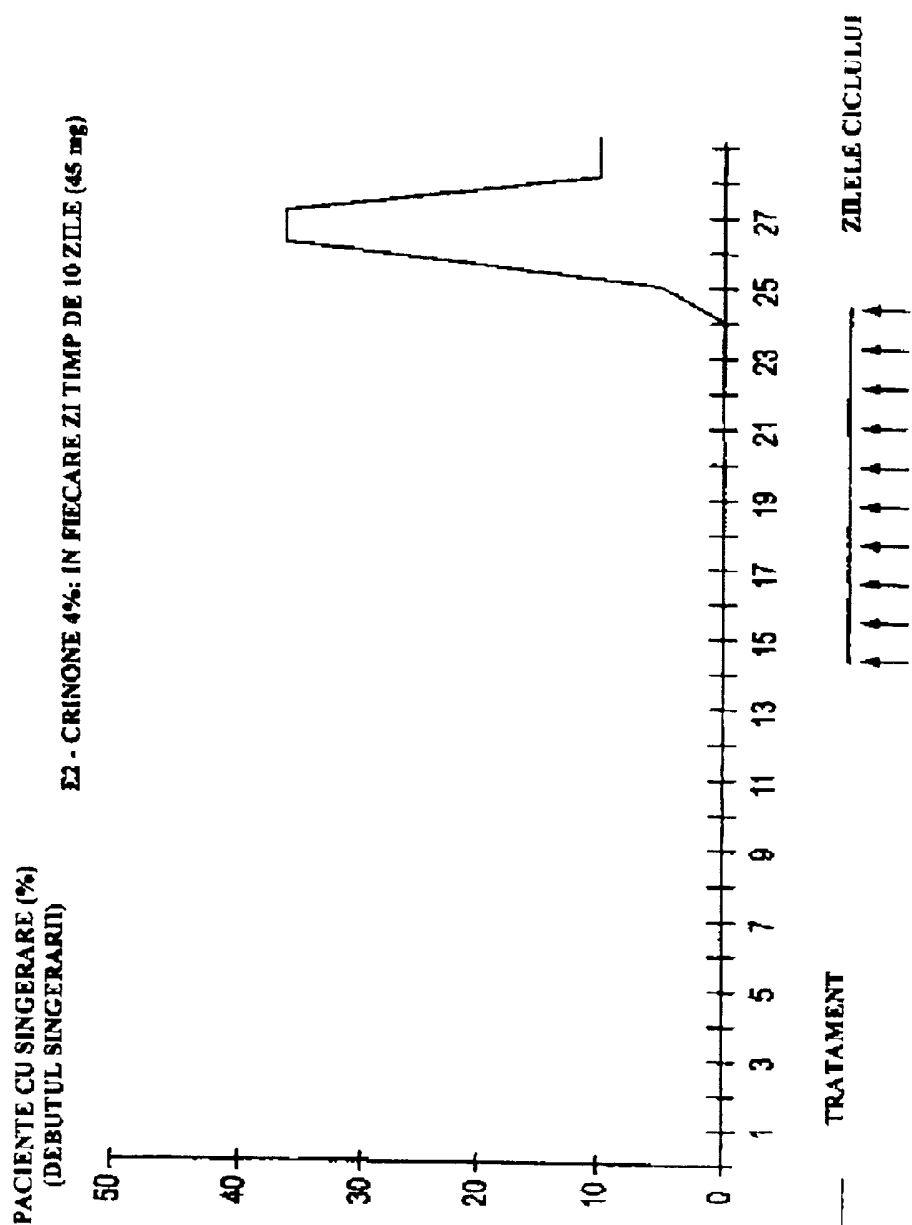


Fig. 1

(51) Int.Cl.

A61K 31/57 (2006.01);

A61P 15/00 (2006.01)

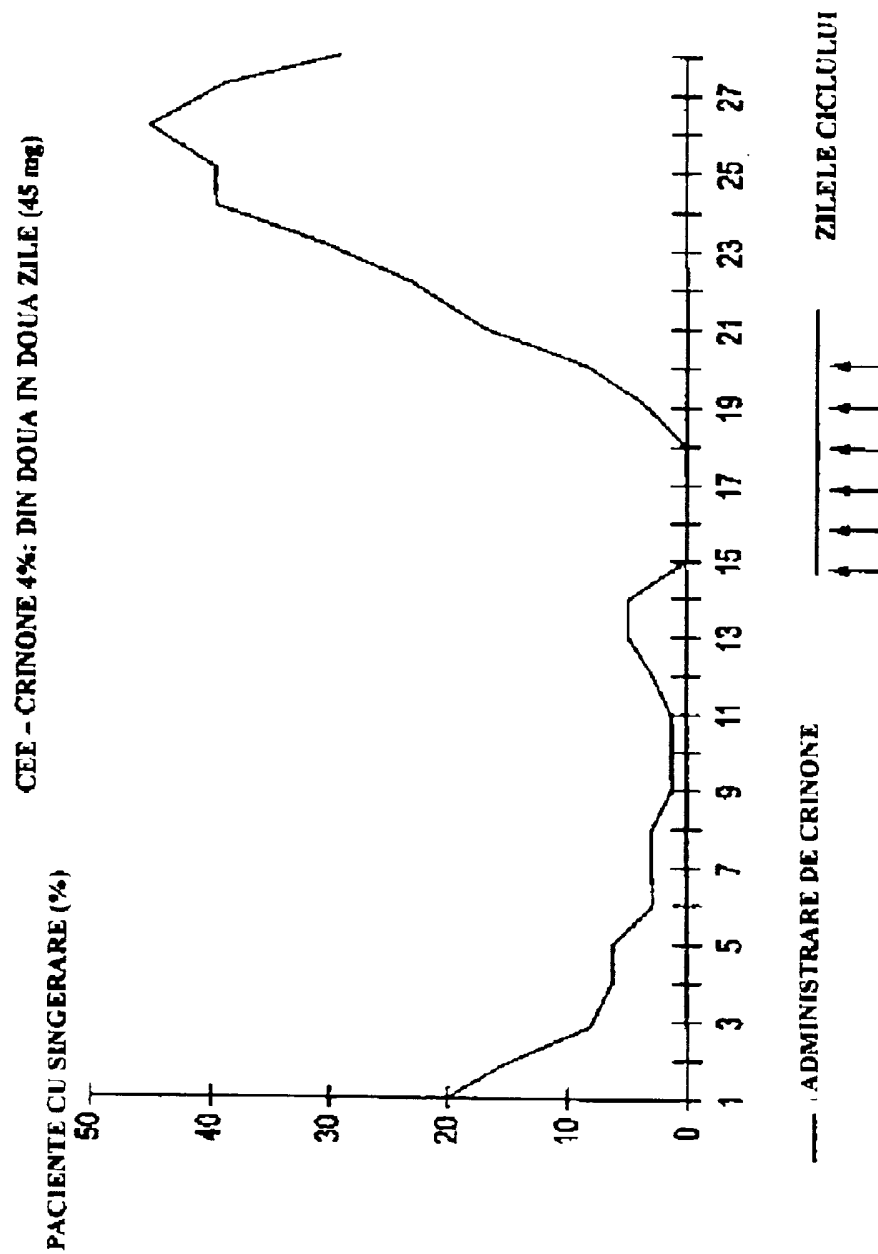


Fig. 2

(51) Int.Cl.

A61K 31/57 (2006.01);

A61P 15/00 (2006.01)

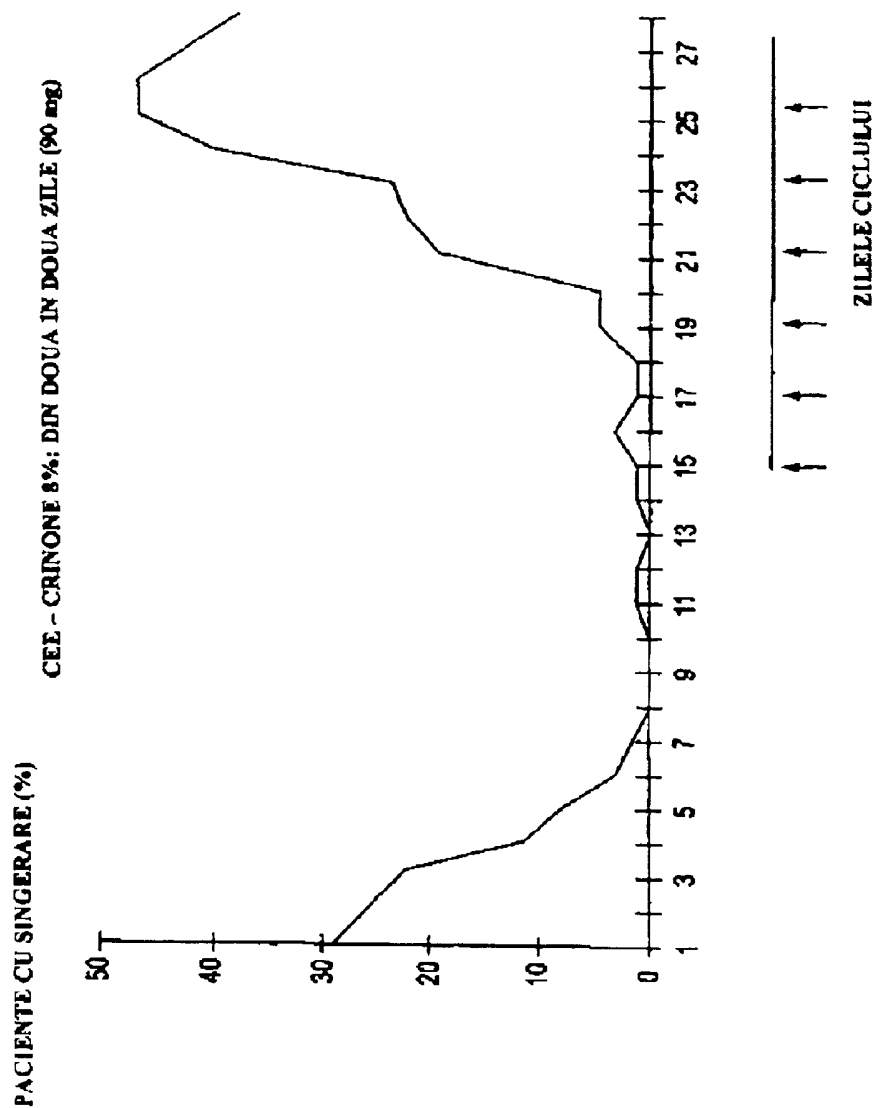


Fig. 3



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci