

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164480 B

Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3839/86

(51) Int.Cl.5

A 61 K 37/34

(22) Indleveringsdag: 12 aug 1986

A 61 K 31/56

(41) Alm. tilgængelig: 06 mar 1987

(44) Fremlagt: 06 jul 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 05 sep 1985 DE 3531903

(71) Ansøger: \*SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; Muellerstrasse 170-178; Berlin und Bergkamen; D-W-1000 Berlin 65, DE

(72) Opfinder: Krsysztof \*Chwalisz; DE, Sybille \*Beier; DE, Walter \*Elger; DE, Guenter \*Neef; DE

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Oxytocin og antigestagen til igangsætning af fødsel

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

3839-86

Kombinationspræparat indeholdende oxytocin eller en oxytocin-analog og et antigestagen til fælles anvendelse til igangsætning af fødsel.

DK 164480 B

Den foreliggende opfindelse angår et kombinationspræparat i adskilte dosisenheder til fortrinsvis tidsmæssigt forskudt anvendelse til igangsætning af fødsel samt anvendelse af oxytocin eller en oxytocin-analog og et antigestagen til fremstilling af et kombinationspræparat.

Oxytocin anvendes i fødselshjælpen som ve-udløsende middel og til at opnå uteruskontraktion under fødslen. Doseringen sker individuelt ved i.m. eller s.c. injektion, især ved i.v. vedvarende inddrypning eller ved bukkal anvendelse.

Efter at der oprindeligt blev anvendt præparater fra hypofysebaglap, er der i dag udelukkende syntetiske præparater i handelen. Som oxytocin-analoge anvendes (2-O-methyltyrosin)oxytocin til fødselsigangsætning.

Det er kendt, at oxytocins evne til at udløse en ve-aktivitet af uterus afhænger afgørende af fasen af svangerskabet. Først mod slutningen af graviditeten eksisterer der en oxytocinfølsomhed af uterus, som gør det sandsynligt, at der med godt resultat kan anvendes et terapiforsøg i tilfælde af nødvendigheden af en fødselsigangsætning af føtale eller moderlige indikationer. Alligevel er der stadig, også ved "terminen", problemet med en stor variabilitet af virkningerne af en oxytocinbehandling.

Ved den tidlige anvendelse af oxytocin, når cervix endnu er fast og lukket, f.eks. efter for tidlig blærerevne, kan der ske heftige kontraktioner af uterus, som kan være meget uheldige for barnets sundhed.

Forsøg med kombinationen af antigestagener og oxytocin førte nu til den overraskende konstatering, at oxytocinfølsomheden af uterus kan påvirkes afgørende med antigestagener. Det blev desuden iagttaget, at der under indvirkning af antigestagenet kan ske en blødgøring og udvidelse af cervikalkanalen. Ifølge de foreliggende konstateringer kan der ved en forudgående el-

ler ledsagende antigestagenbehandling i enhver fase af svangerskabet udløses veer med oxytocin og opnås en hurtig fødsel. Man kan forudsige, at den foreslåede terapi betydeligt forkorter varigheden af fødslen.

5

Opfindelsen angår således et kombinationspræparat i adskilte dosisenheder til fortrinsvis tidsmæssigt forskudt anvendelse til igangsætning af fødsel, hvilket kombinationspræparat er ejendommeligt ved, at det indeholder oxytocin eller en oxytocin-analog (Ox) og et antigestagen (AG).

10

Opfindelsen angår desuden anvendelse af oxytocin eller en oxytocin-analog og et antigestagen til fremstilling af et kombinationspræparat som ovenfor defineret til igangsætning af fødsel.

15

Ifølge en foretrukken udførelsesform foretages antigestagenbehandlingen 12 - 36 timer før oxytocinbehandlingen.

20

Som antigestagener kan der anvendes alle forbindelser, der har en stærk affinitet til gestagenreceptoren (progesteronreceptoren), og som derved ikke viser nogen egen gestagenaktivitet. Som kompetitive progesteronantagonister kan der f.eks. være tale om følgende steroider:

25

11 $\beta$ -[(4-N,N-dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-østradien-3-on,

30

11 $\beta$ -[(4-N,N-dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-18-methyl-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-østradien-3-on og

11 $\beta$ -[(4-N,N-dimethylamino)phenyl]-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-D-homo-4,9(10)-16-østratrien-3-on (europæisk patentansøgning, offentliggørelsesnummer 0 057 115),

35

11 $\beta$ -methoxyphenyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -ethinyl-4,9(10)-østradien-3-on

(Steroids 37 (1981) 361 - 382),

11 $\beta$ -[(4-N,N-dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(hydroxy-prop-1-(Z)-enyl)-4,9(10)- $\alpha$ -estradien-3-on

5 (europæisk patentansøgning, offentliggørelsesnummer 0 147 361) og især

11 $\beta$ -[(4-N,N-dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxy-propyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on

10 (europæisk patentansøgning, offentliggørelsesnummer 0 129 499).

Ligeledes egner sig også sådanne antigestagener, som virker på en anden måde end ved konkurrence ved gestagenreceptoren. Som  
15 eksempel skal nævnes derivaterne af "Epostan" og "Trilostan", (4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -epoxy-3,17 $\beta$ -dihydroxy-4 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dimethyl-5 $\alpha$ -androst-2-en-2-carbonitril) og (4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -epoxy-3,17 $\beta$ -dihydroxy-5 $\alpha$ -androst-2-en-2-carbonitril), US-patent nr. 4.160.027), som hæmmer syntesen af progesteron.

20

Antigestagenerne anvendes i mængder, der i reglen ligger under de mængder, der ellers er sædvanlige til svangerskabsafbrydelse. I almindelighed er det tilstrækkeligt med 10 - 200 mg  
25 11 $\beta$ -[(4-N,N-dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on pr. dag eller en biologisk ækvivalent mængde af et andet antigestagen. Antigestagenbehandlingen foretages i 1 - 4, fortrinsvis 1 - 2 dage.

Antigestagenerne kan appliceres f.eks. lokalt (intracervikalt,  
30 intravaginalt), enteralt eller parenteralt.

Til den foretrukne orale applikation kan der især være tale om  
35 tabletter, drageer, kapsler, piller, suspensioner eller opløsninger, som kan fremstilles på sædvanlig måde med de i galenikken sædvanlige tilsætninger og bærerstoffer. Til lokal eller topisk anvendelse kan der f.eks. være tale om vaginaltabletter eller transdermale systemer såsom hudplaster.

En dosisenhed indeholder ca. 10 - 200 mg  $11\beta$ -[(4-N,N-dimethylamino)phenyl]- $17\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -(3-hydroxypropyl)- $13\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on eller en biologisk ækvivalent mængde af et andet antigestagen.

5

De følgende eksempler skal belyse den galeniske sammensætning af antigestagerne.

Oxytocin eller oxycotin-analoge anvendes i de i handelen sædvanlige applikationsformer og doseringer. Således indeholder injektionsopløsninger pr. ml 1-10 I.E.oxytocin, infusionsopløsninger pr. 100 ml 0,5-2 I.E.oxytocin og bukkaltabletter 100-300 I.E. oxytocincitrat pr. tablet. Den til den kunstige igangsætning af fødslen virksomme mængde er individuelt forskellig. Den ligger i reglen under den ellers sædvanlige oxytocindosis og er ca. 0,5-5 I.E. oxytocin i form af en infusionsopløsning eller injektionsopløsning.

EKSEMPEL 1.

20

-----

Sammensætning af en tablet med 10 mg  $11\beta$ -[(4-N,N-dimethylamino)-phenyl]- $17\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -(3-hydroxypropyl)- $13\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on til oral applikation:

25

10,0 mg  $11\beta$ -[(4-N,N-dimethylamino)phenyl]- $17\alpha$ -hydroxy-  
 $17\beta$ -(3-hydroxypropyl)- $13\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-  
 3-on

140,5 mg lactose

30

69,5 mg majsstivelse

2,5 mg polyvinylpyrrolidon 25

2,0 mg Aerosil

0,5 mg magnesiumstearat

35

225,0 mg samlet vægt

=====

## EKSEMPEL 2.

-----

5 Sammensætning af en olieagtig opløsning med 50 mg  $11\beta$ -[(4-N,N-dimethylamino)phenyl]- $17\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -(3-hydroxypropyl)- $13\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on til parenteral applikation.

50 mg af antigestagenet opløses i 1 ml ricinusolie/benzylbenzoat i rumfangsforholdet 6:4.

10

Farmakologiske iagttagelser.

-----

Forsøg.

15

Kombination af AG og oxytocin blev undersøgt hos gravide marsvin ca. en uge før den naturlige fødselstermin:

20

1) Antigestagen:  $11\beta$ -[(4-N,N-dimethylamino)phenyl]- $17\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -(3-hydroxypropyl)- $13\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on.  
Dosis/applikation: 0,3 mg s.c.  
Bærer: 1 ml benzylbenzoat/ricinusolie (1 + 4).  
Frekvens og tidspunkt for behandlingen: Én injektion kl. 18<sup>00</sup> dag 60 post coitum.

25

2) Oxytocin (Syntocinon®):  
Dosis/applikation: 25 mU/dyr/injektion (1mU = 1/1000 af en I.E.)  
Bærer: 1 ml handelsvare fortyndet med 0,9% NaCl i destilleret vand.  
30 Frekvens og tidspunkt for behandlingen: kl 9<sup>00</sup> dag 61 post coitum.  
Injektioner af ovenfor anførte dosis hver 60. minut lige til fødslen af det første foster; maksimalt 6 injektioner  
35 (= 150 mU).

Grupper:

-----

- 1) Bærerkontroller.
- 5
- 2) Antigestagen alene.
- 3) Oxytocin alene.
- 10
- 4) Kombination antigestagen/oxytocin.

Resultater (se tegning).

-----

15

Kombinationen af antigestagen og oxytocin førte efter nogle få oxytocin-injektioner til fødsel hos alle behandlede 8 moderdyr i denne gruppe. Gennemsnitsantal af oxytocin-injektioner: 3,7 (= 93,75 mU oxytocin). Gennemsnitligt induktionsfødselsinterval: 3,0 time.

20

Andre grupper: Med bærerkontrollen blev iagttaget normale fødsler til det forventede tidspunkt, dvs. efter dag 65 post coitum. Oxytocin alene inducerede med den applicerede samlede dosis på 150 mU ifølge forsøgsplanen ikke nogen fødsel inden for de første 96 timer efter påbegyndelsen af oxytocinbehandlingen hos 5 dyr i denne gruppe. Behandlingen med 0,3 mg antigestagen alene havde ligeledes heller ingen erkendelig virkning på fødselsforløbet og gav en fødselstermin, der var sammenlignelig med den, der blev opnået med bærerkontrollen, omend der efter behandling med antigestagenet burde foreligge en for tidligt modnet cervix og et for oxytocin sensibiliseret myometrium.

35

## Konklusion.

-----

5 Kombinationen af ellers helt inaktive doser af antigestagen og oxytocin førte til en helt virksom fremgangsmåde til igangsætning af fødsel gennem en nøjagtig aktivering af myometrial aktivitet efter cervixmodning.

10 Virkningerne af den afprøvede kombination åbner nye perspektiver for den kunstige igangsætning af fødsel hos dyr og mennesker.

15

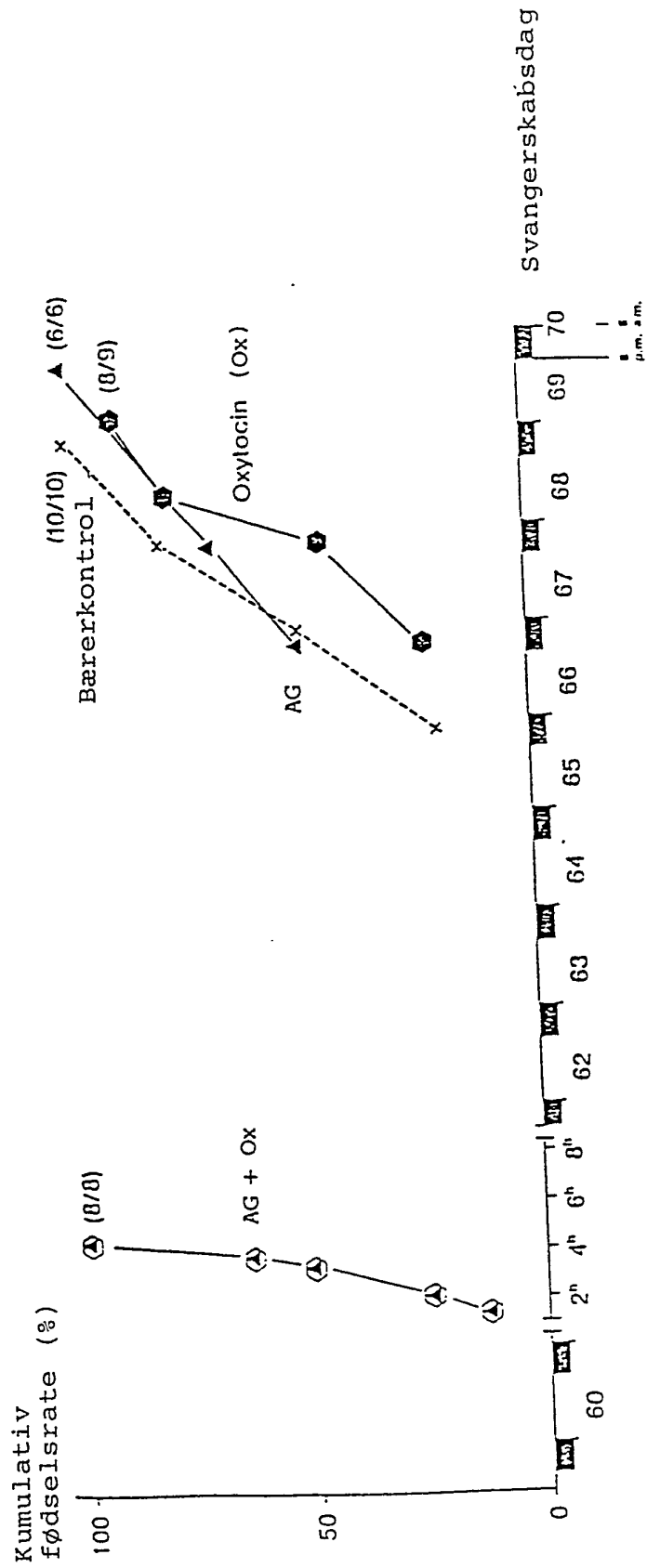
20

25

30

35

FØDSELSGANGSFØRTNING HOS MARSVIN MED TIDSMÆSSIGT FORSKUDT AG/Ox-BEHANDLING:  
 0,3 mg AG, dag 60 p.c., kl. 18, s.c.  
 25 mU/h Ox, dag 61 p.c., kl. 9, s.c. (maks. 150 mU).



## P a t e n t k r a v .

-----

1. Kombinationspræparat i adskilte dosisenheder til fortrins-  
5 vis tidsmæssigt forskudt anvendelse til igangsætning af fød-  
sel, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder oxytocin  
eller en oxytocin-analog (Ox) og et antigestagen (AG).
2. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at en  
10 Ox-enhed indeholder oxytocin 1-10 I.E. pr. ml injektionsop-  
løsning, 0,5-2 I.E. pr. 100 ml infusionsopløsning eller oxyto-  
cincitrat 100-300 I.E. pr. bukkaltablet.
3. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at en  
15 AG-dosisenhed indeholder 10-200 mg  $11\beta$ -(4-dimethylaminophenyl)-  
17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-  
3-on eller en biologisk ækvivalent mængde af et andet antige-  
stagen.
- 20 4. Anvendelse af oxytocin eller en oxytocin-analog og et an-  
tigestagen til fremstilling af et kombinationspræparat ifølge  
krav 1-3 til igangsætning af fødsel.
5. Anvendelse ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at  
25 præparatet fremstilles i en form, som er egnet til anvendelse  
af antigestagen 12 - 36 timer før oxytocin.

30

35