

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
31. Oktober 2013 (31.10.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/160213 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/58 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
A61F 6/14 (2006.01) A61P 15/18 (2006.01)

(74) Anwalt: BIP PATENTS; c/o Bayer Intellectual Property
GmbH, Creative Campus Monheim, Alfred-Nobel-Str. 10,
40789 Monheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/058220

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. April 2013 (19.04.2013)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102012206652.7 23. April 2012 (23.04.2012) DE

(71) Anmelder: BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müller Strasse
178, 13353 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

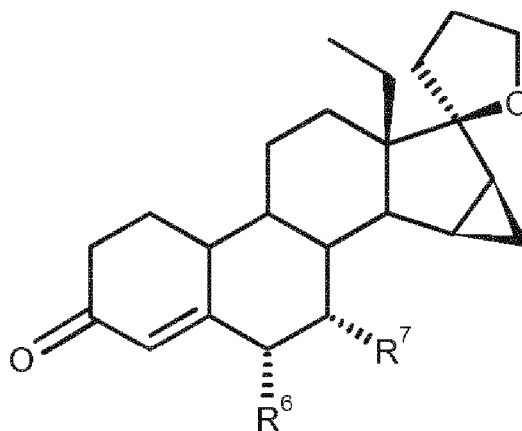
(72) Erfinder: SCHMEES, Norbert; Bondickstr. 61, 13469
Berlin (DE). RÖSE, Lars; Fuchsring 82, 13465 Berlin
(DE). VALO, Tuula; Riutojankatu 10 C, FI-20360 Turku
(FI). PRELLE, Katja; Scharfenstein 4, 40885 Ratingen
(DE). NUBBEMEYER, Reinhard; Wilhelmstr. 9, 13467
Berlin (DE). KOROLAINEN, Henriikka;
Loimijoenrantatie 10, FI-32210 Loimaa (FI).
JUKARAINEN, Harri; Vadelmakatu 3, FI-21620
Kuusisto (FI).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: INTRAUTERINE APPLICATION OF 18-METHYL-15SS,16SS-METHYLENE-19-NOR-20-SPIROX-4-EN-3-ONE SYSTEMS, INTRAUTERINE SYSTEMS CONTAINING 18-METHYL-15SS,16SS-METHYLENE-19-NOR-20-SPIROX-4-EN-3-ONE, AS WELL AS THE USE THEREOF IN CONTRACEPTION AND GYNAECOLOGICAL THERAPY

(54) Bezeichnung : INTRAUTERINE ANWENDUNG VON 18-METHYL-15ß,16ß-METHYLEN-19-NOR-20-SPIROX-4-EN-3-ONEN, INTRAUTERINE SYSTEME ENTHALTEND 18-METHYL-15ß,16ß-METHYLEN-19-NOR-20-SPIROX-4-EN-3-ONE, SOWIE DEREN VERWENDUNG IN DER KONTRAZEPTION UND GYNÄKOLOGISCHEN THERAPIE



(1)

(57) Abstract: The present invention describes the intrauterine application of 18-methyl-15ß,16ß-methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one of the general formula (1) in contraception and gynaecological therapy, as well as an intrauterine system containing compounds of formula (1).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung beschreibt die intrauterine Anwendung von 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-onen der allgemeinen Formel (1) bei der Kontrazeption und der gynäkologischen Therapie, sowie ein Intrauterines System enthaltend Verbindungen der Formel (1).



WO 2013/160213 A1

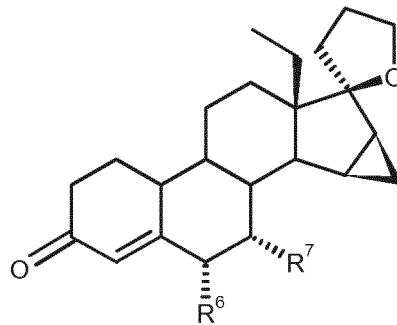


Veröffentlicht:

- *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

**Intrauterine Anwendung von
18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-onen,
intrauterine Systeme enthaltend
18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-one, sowie
deren Verwendung in der Kontrazeption und gynäkologischen Therapie**

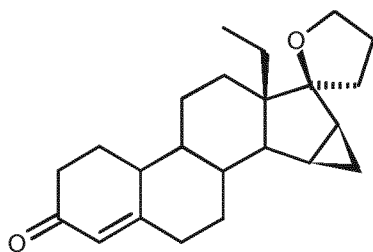
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, d.h. die intrauterine Anwendung von 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-onen der Formel (I), sowie ein intrauterines System, enthaltend 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-one der allgemeinen Formel I,



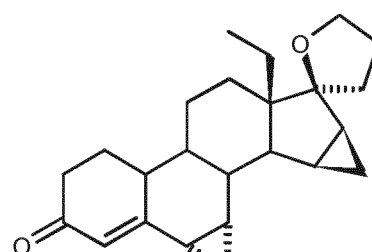
Formel (1)

worin R⁶ und R⁷ ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine α -Methylengruppe sein kann.

[0002] Die Erfindung betrifft somit die intrauterine Anwendung von 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on (Verbindung A) oder 18-Methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on (Verbindung B)



(A)



(B)

, sowie ein intrauterines System (IUS) enthaltend eine der genannten Verbindungen.

[0003] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung eines IUS enthaltend die Substanz (A) oder (B) in der Kontrazeption und in der gynäkologischen Therapie.

5 **[0004]** Unter gynäkologischer Therapie wird z.B. die Therapie von Endometriose, Endometrialer Hyperplasie, Entzündungen des Endometriums (Endometritis),
uterinbedingte Schmerzen und Dysmenorrhoe verstanden, wobei die Anwendung bei
der Behandlung der Menorrhagia [auch als Hypermenorrhoe oder Heavy Menstrual
Bleeding (HMB) bekannt] und weiteren Formen von uterinen Blutungsstörungen
10 ausgenommen sind.

[0005] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung von 18-Methyl-
15 β ,16 β -methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on (Verbindung A) in der Kontrazeption und
gynäkologischen Therapie.

15 **[0006]** Die erfindungsgemäß einsetzbaren Progestine, 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-
19-nor-20-spirox-4-en-3-on (A) oder 18-Methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylen-19-nor-20-
spirox-4-en-3-on (B), sowie deren Herstellung, werden in der WO 2008/000521
beschrieben, wobei die erstgenannte Verbindung (A) dort nur als Intermediat offenbart
ist.

[0007] Verbindung B sowie weitere in der WO 2008/000521 beschriebene Substanzen
20 finden Anwendung in pharmazeutischen Präparaten zur Kontrazeption und in der
Therapie zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen,
depressive Verstimmungen, Wasserretention und Mastodynie. Die WO2008/000521
offenbart neben oralen und transdermalen Darreichungsformen auch parenterale ölige
Injektionslösungen. Eine intrauterine Verwendung sowie der Einsatz der Verbindungen
25 in einem intrauterinen System (IUS) werden in der WO 2008/000521 jedoch nicht
beschrieben.

[0008] Hormonbasierte kontrazeptive Ansätze, finden aufgrund der bequemen
Anwendung und der hohen kontrazeptiven Sicherheit bei den Anwenderinnen eine breite
Akzeptanz. Darunter sind die oralen Kontrazeptiva (Pille) in vielen Ländern die am
30 häufigsten genutzte Verhütungsmethode überhaupt. Gleichwohl werden hormonhaltige,
insbesondere östrogenhaltige Kontrazeptiva in der Öffentlichkeit und der Literatur

aufgrund potentieller Risiken (wie ein geringfügig erhöhtes Tromboserisiko, Libidoverlust, Übelkeit und Kopfschmerz) auch immer wieder kritisch diskutiert¹.

[0009] Als vielversprechende neue kontrazeptive Methode werden Hormone intrauterin, über ein entsprechende intrauterines System verabreicht. Zu nennen ist hier
5 in erste Linie Mirena[®], ein Levonorgestrel enthaltendes intrauterines System (IUS), das über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren kontinuierlich den Wirkstoff freisetzt. Das Produkt findet zur Kontrazeption und in der Therapie verstärkter Menstruationsblutungen (Menorrhagia bzw. Hypermenorrhoe) Anwendung. Dieses Produkt wird u.a. in der EP 0652738 B1 sowie der EP 0652737 B1 beschrieben.

10 **[0010]** Grundlage für die kontrazeptive Wirkung von Mirena[®] ist im Wesentlichen die Verdickung des Zervikalschleims sowie die lokale Wirkung des Levonorgestrels, die zu einem starken antiproliferativen Effekt am Endometrium führt. Levonorgestrel verändert darüber hinaus das utero-tubare-Milieu und beeinträchtigt die Motilität und Funktion der Spermien.

15 **[0011]** Obgleich die kontrazeptive Wirkung von Mirena[®] maßgeblich, durch die lokale Wirkung hervorgerufen wird, findet man auch bei Mirena[®] aufgrund der vergleichsweise hohen systemischen Stabilität von Levonorgestrel (Wirkstoff in Mirena[®]) Wirkstoffplasmaspiegel von im Mittel um 206 pg/ml². Dieser Wert liegt zwar unter dem von oral verabreichten Levonorgestrel-haltigen Kontrazeptiva, ist aber immer noch so
20 hoch, dass er bei ca. 20% der Anwenderinnen im ersten Anwendungsjahr die Ovulation inhibiert und zu den bekannten systemischen Nebenwirkungen, wie z.B. Akne, depressiven Verstimmungen, Brustschmerz oder verminderter Libido führen kann³.

[0012] Auch bemängeln einige Erstanwenderinnen ein unregelmäßiges Blutungsverhalten in der Anfangsphase, d.h. unmittelbar nach dem Einsetzen des IUS
25 (sogenanntes „spotting“). Dieses Spotting kann bis zu einigen Monaten anhalten, bevor entweder keine oder nur sehr geringe und seltene Blutungen auftreten⁴.

[0013] Benigne Ovarialszysten werden als weitere häufige Nebenwirkung von Mirena[®] beschrieben⁵.

¹ Bitzer et al. Contraception 84 (2011) 342–356

² siehe Fachinformation Mirena März 2011 – DE/9

³ Lähteenmäki P. et al. Steroids 2000 65: 693–697

⁴ Suvisaari J, Lähteenmäki P. - Contraception 1996 Oct; 54(4) : 201-8.

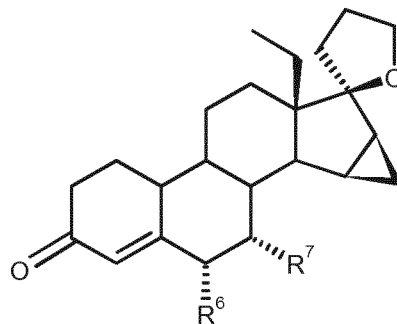
⁵ Produkt Monograph – Mirena 8. Auflage August 2009; Finland: Schering AG and Leiras Oy

[0014] Neben den zuvor genannten hormonellen (Verhütungs-)Methoden gibt es eine breite Palette nicht hormonbasierter Ansätze und Produkte, wie natürliche Verhütungsmethoden (z.B. Hormonspiegelmessung oder Temperaturmethode), mechanische Methoden (z.B. Kondom oder Diaphragma) oder chemische Methoden (z.B. Spermizide). Leider weist keine der alternativen Methoden (abgesehen von der irreversiblen Sterilisation) annähernd die gleiche kontrazeptive Sicherheit auf, wie sie mit hormonbasierten Methoden erreicht wird.

[0015] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Verhütungsmethode bereitzustellen, die bei vergleichbarer hoher kontrazeptiver Sicherheit, wie sie durch die bekannten hormonbasierten Verhütungsmethoden erreicht wird, eine noch bessere Verträglichkeit aufweist.

[0016] Das schnellere Erreichen eines regelmäßigen Blutungsverhaltens, d.h. weniger Spottings, ist eine weitere Aufgabe der Erfindung⁶.

[0017] Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch die intrauterine Anwendung von Verbindungen der Formel (I)



Formel (1)

worin R^6 und R^7 ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine α -Methylengruppe ist, namentlich durch die intrauterine Anwendung von 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on oder 18-Methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on.

[0018] Überraschenderweise konnte bei intrauteriner Anwendung von 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on oder 18-Methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -bis-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on in der Ratte eine differenzierende Wirkung zwischen lokalem (Uterus) und systemischem (peripheres Gewebe) Effekt, gezeigt werden.

[0019] Dieser Effekt konnte durch Vergleich der lokalen Effekte im Uterus (Gewichtszunahme siehe Beispiel 1; Fig 1/8 und 2/8) und durch den systemischen Effekt, wie z.B. der Absenkung des LH-Spiegels in ovariectomierten Ratten (Fig. 3/8 und 4/8), gezeigt werden.

5 **[0020]** Auch haben die Substanzen im Vergleich zu LNG eine gesteigerte lokale Wirkstärke, wie im Genexpressionsexperiment anhand der starken Induktion entsprechender Markergene gezeigt werden konnte. So wird der anti-östogene Effekt von Gestagenen auf den Uterus u.a. über IGFBP-1 vermittelt. In Fig. 5/8 und 6/8 ist gezeigt, dass die Genexpression von IGFBP-1 durch Verbindung A schon bei einer ca.
10 7x niedrigeren Freisetzungsrates aus dem IUS als bei Levonorgestrel induziert wird.

[0021] Die ausgeprägte starke Dissoziation lokal vs. systemisch und die hohe gestagene Wirksamkeit der Substanzen ist ausreichend, um eine kontrazeptive Wirkung allein aufgrund der lokalen Effekte herbeizuführen. Systemisch verursachte Nebenwirkungen, wie sie bei Anwendung anderer Gestagen auftreten, können damit
15 vermieden oder zumindest stark reduziert werden. Auch ist aufgrund der möglichen höheren lokalen Konzentration an Gestagen eine sich schneller einstellende und bessere Blutungskontrolle zu erwarten.

[0022] Wie in vergleichenden Transaktivierungsstudien weiterhin gezeigt werden konnte (siehe Beispiel 2), weisen die erfindungsgemäß eingesetzten Substanzen im
20 Vergleich zu LNG eine mindestens 10-fach geringere androgene Wirkung auf. Diese Eigenschaft, noch verstärkt mit der ausgeprägten Dissoziation lokal vs. systemisch, zeigt, dass auch bei im Vergleich zu Levonorgestrel sehr hoch dosierten lokalen uterinen Anwendungen keine systemischen androgenen Wirkungen (z.B. Akne) zu erwarten sind, selbst wenn systemische Konzentrationen vergleichbar mit Levonorgestrel bei Mirena®
25 Anwendungen auftreten sollten.

[0023] Aufgrund der genannten Eigenschaften der Substanzen A bzw. B eignen sich die Substanzen hervorragend für eine intrauterine Anwendung in der gynäkologischen Therapie aber insbesondere auch bei der Kontrazeption. Eine intrauterine Verabreichung mittels eines intrauterinen Systems ist dabei bevorzugt.

30 **[0024]** Als intrauterines System kann ein Polymersystem genutzt werden, wie es z.B. bei Mirena® zum Einsatz kommt.

⁶ Andersson et al. Contraception 1994, 49:56-71

[0025] Die Herstellung eines IUS ist dem Fachmann bekannt und erfolgt wie z.B. in EP 0 652 738 B1 beschrieben.

[0026] So wird der Wirkstoff (A) oder (B) mit einem polymeren Trägermaterial zunächst zu einem zentralen Stäbchen (Kern) verarbeitet. Dabei kann der Wirkstoff in beliebigem
5 Verhältnis mit dem polymeren Trägermaterial, wie z.B. Polydimethylsiloxan (PDMS), gemischt werden.

[0027] Der so hergestellte Kern wird nach der Formgebung, d.h. nach dem Vulkanisieren in der Regel in einem zweiten Schritt durch eine Membran auf Basis eines Polymers umgeben, die eine gleichmäßige Dosierung über einen langen Zeitraum
10 gewährleistet. Die gewünschte Freisetzungsrate („release rate“) kann dabei durch Wahl des Polymers und durch die Dicke der Membran gesteuert werden.

[0028] Als Polymer für die Membran kommen im Prinzip dieselben Polymere wie für den Kern (das zentrale Stäbchen) in Frage. Zu nennen sind hier z.B. Polydimethylsiloxan, das gegebenenfalls fluoriert sein kann oder auch andere
15 Mischungen aus Polymeren. Die Membrandicke liegt vorzugsweise im Bereich um 0,5 mm.

[0029] Die Membran wird aufgebracht indem ein aus dem gewünschten Polymer gefertigter Schlauch (Membran) zunächst in einem Lösungsmittel zum aufquellen gebracht wird und anschließend in den noch gequollenen Schlauch der wirkstoffhaltige
20 Kern eingepresst wird. Vorzugsweise werden die Schlauchenden dann noch mit einem Stopfen, der vorzugsweise aus demselben Material wie der Schlauch/die Membran besteht, verschlossen, um ein „ausbluten“ des Wirkstoffs an den Schlauchenden, das bei der Anwendung zu einem „burst effect“ führen kann, entgegenzuwirken. Anstelle der Stopfen, kann der Schlauch auch mit Silicon verklebt werden.

25 [0030] Erfindungsgemäß einsetzbar sind Systeme die eine tägliche Dosis im Bereich von 1 – 500 µg des jeweiligen Wirkstoffes (A) oder (B) freisetzen.

[0031] Hierbei kann die Freisetzungsrate von Wirkstoff (A) aufgrund seiner höheren Wirksamkeit halb so hoch gewählt werden wie von Wirkstoff (B).

[0032] Für den Wirkstoff (A) ergibt sich somit ein bevorzugter Dosisbereich von 1-
30 200µg / Tag, besonders bevorzugt 1-100µg / Tag, insbesondere von 2-50µg / Tag.

Wirkstoff (B) wird vorzugsweise im Bereich zwischen 2-500µg / Tag, besonders bevorzugt von 2-200µg / Tag, insbesondere von 5-100µg / Tag, dosiert.

[0033] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft somit ein intrauterines System, enthaltend den Wirkstoff (A) oder (B), sowie die Anwendung des intrauterinen Systems
5 in der Kontrazeption.

[0034] Die nachfolgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung.

[0035] Die Herstellung der erfindungsgemäß einsetzbaren Progestine, 18-Methyl-15ß,16ß-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on (Verbindung A) oder 18-Methyl-6α,7α,15ß,16ß-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on (Verbindung B), erfolgt wie in der
10 WO 2008/000521 beschrieben (Verbindung A: Beispiel 14 f; Verbindung B: Beispiel 2).

[0036] Das Herstellverfahren der wirkstoffbeladenen Stäbchen, die in dem nachfolgend beschriebenen Rattenversuch verwendet wurden, erfolgte analog zum Herstellverfahren der Wirkstoffreservoirs, wie sie beispielsweise für ein human verwendbares IUS beschrieben ist (siehe z.B. EP 0 652 738 B1). Als Polymer für die
15 Herstellung des Stäbchens können Polysiloxane und modifizierte Polysiloxan-Polymere verwendet werden (siehe z.B. EP 0652738 B1, WO 00/29464 und WO 00/00550).

[0037] Im speziellen wurde zunächst ein wirkstoffbeladener Kern hergestellt, indem ein Gemisch aus Polyethylenoxid-Block-Polydimethylsiloxan-Copolymer (PEO -b-
20 PDMS), Polydimethylsiloxan und 10 Gewichts Prozent des Wirkstoffs (hier das jeweilige Progestin A oder B) unter Verwendung eines Pt (0)-Divinyltetramethyldisiloxan-Katalysators vulkanisiert wurde.

Anstelle von PEO-b-PDMS kann auch Polydimethylsiloxan (PDMS) verwendet werden, wobei hier als Katalysator für die Vulkanisation Bis (2,4-Dichlorbenzoyl) Peroxid
25 verwendet wurde.

[0038] Zur Herstellung des wirkstoffhaltigen Kerns wurde eine vertikale Kolben-Einheit mit einem entsprechenden Düsenkopf verwendet. Der Düsenkopf war dabei so dimensioniert, dass der wirkstoffhaltige Kern einen Außendurchmesser von etwa 1 mm aufweist.
30

[0039] Der so hergestellte wirkstoffhaltige Kern wird anschließend mit einer Membran, die aus PDMS, Polytrifluoropropylmethylsiloxane (PTFPMS) oder einem PTFPMS /

PDMS elastomeren Gemisch (75% an PTFPMS, 25% PDMS) besteht, ummantelt. Das Membranmaterial hatte dabei einen Innendurchmesser von ~ 1 mm und einen Außendurchmesser von ~1,5 mm.

5

[0040] Die Ummantelung erfolgte, indem der Kern und die Membran auf die Länge von 10-15 mm geschnitten wurden, wobei die Membran etwas länger (ca. jeweils 1mm an beiden Enden) als der Kern ist, damit die Enden der Membran nach dem Einführen des Kerns mit einem kleinen Stopfen verschlossen werden können. Um das Einführen des Kerns in die Membran zu ermöglichen, wurde diese zunächst in einer Cyclohexan oder Aceton-Hexan-Mischung zum Quellen gebracht. In die aufgequollene Membran wurde anschließend der wirkstoffhaltige Kern eingeschoben. Die Schlauchenden abschließend entweder mit Silikon verklebt oder mit einem kleinen Stopfen aus PTFPMS verschlossen.

10

15

[0041] Beispiel 1

Die lokale uterine Wirkung des Progestins im Vergleich zu systemischen Nebenwirkungen (Dissoziation) wurde anhand von Studien mit Ratten untersucht. Der Uterus ovariectomierter Ratten reagiert mit Dezidualisierung und Gewichtszunahme auf die Implantation progestinhaltiger IUS (Stäbchen). Die lokalen Progestin-Effekte wurden ferner anhand von Genexpressionsveränderungen ermittelt.

20

[0042] Serumspiegel des luteinisierenden Hormones (LH) dienen dem Nachweis systemischer Effekte des lokal applizierten Progestins. Basale Serum-LH-Spiegel ovariectomierter Ratten sind im Vergleich zu den Spiegeln intakter Kontrolltiere erhöht. Ungewünschte systemische Wirksamkeit des uterin-applizierten Progestins lässt sich durch eine Absenkung des LH-Spiegels nachweisen.

25

[0043] Methode:

Weibliche ovariectomierte Ratten wurden über drei Tage mit Estradiol (E2) behandelt (0,2 µg/Tag/Tier, die Dosierung erfolgt subkutan). An Tag 4 wurde jedem Tier ein IUS (Stäbchen) ins rechte Uterushorn implantiert. Das linke Uterushorn blieb als interner Vergleich unbehandelt. Die E2-Applikationen wurden mit einer täglichen Dosis von 0,1µg/Tier fortgeführt, um die Responsivität des Uterus (Erhalt der Progesteron-

30

Rezeptor-Expression) gegenüber Progestinen zu gewährleisten. An Tag 4, 10 und 17 wurde Blut für LH-Spiegel-Bestimmungen abgenommen.

[0044] Durchführung der Genexpressionsanalysen:

Das Uterusgewebe wurde in 800µl RLT Lyse-Puffer (Qiagen, Hilden, Deutschland; #79216) unter Verwendung des Precellys24-Homogenisators (PepLab, Erlangen, Deutschland; 2.8mm Keramik Kügelchen; #91-PCS-CK28, 2x 6000rpm) homogenisiert. 400µl des erhaltenen Homogenisats wurden für die Isolierung der Gesamt-RNA eingesetzt. Hierfür wurde das QIASymphony RNA-Kit (Qiagen, #931636) am QIASymphony SP-Roboter für automatisierte Probenaufarbeitung verwendet. Die Reverse Transkription von 1µg bis 4µg Gesamt-RNA wurde durchgeführt unter Verwendung des SuperScript III-Erststrang-Synthese Systems (Invitrogen, Carlsbad, USA; #18080-051) gemäß der Random Hexamer-Prozedur.

Die Genexpressionsanalyse wurde mit 50ng bis 200ng cDNA je Reaktion am SDS7900HT Real.time PCR System (Applied Biosystems, Carlsbad, USA) unter Verwendung von TaqMan-Sonden (Applied Biosystems; IGFBP-1 Rn00565713_m1, Cyp26a1 Rn00590308_m1, PPIA Rn00690933_m1) und dem Fast Blue qPCR MasterMix Plus (Eurogentec, Liège, Belgien; #RT-QP2X-03+FB) durchgeführt. Für die relative Quantifizierung wurde Cyclophilin A (PPIA) als endogene Kontrolle verwendet. Die Berechnung der relativen Expressionsspiegel erfolgte gemäß der komparativen delta delta CT-Methode.

[0045] Ergebnisse:

18-Methyl-15β,16β-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on (Verbindung A) und 18-Methyl-6α,7α,15β,16β-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on (Verbindung B) zeigten dosisabhängig lokale Wirksamkeit durch Gewichtszunahme im IUS-tragenden Uterushorn (Fig. 1/8 und 2/8).

[0046] Im getesteten Release-Bereich (für Verbindung A: 0,6 -10 µg pro Tier und Tag bzw. für Verbindung B: 1-45 µg/Tier und Tag) zeigten beide Progestine überraschenderweise, mit Ausnahme der 10µg/Tier und Tag Dosis von Verbindung A, keine LH-Absenkung und damit keine systemische Nebenwirkung (Fig. 3/8 und 4/8).

[0047] Das pharmakokinetische Profil von 18-Methyl-15β,16β-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on bzw. 18-Methyl-6α,7α,15β,16β-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on

zeigte sowohl in allen in vitro Metabolismusuntersuchungen (Leber), wie auch in allen in vivo untersuchten Tierspezies eine sehr schnelle Abbaurate.

[0048] In der lokalen Applikation mittels IUS (Stäbchen) in der Ratte zeigte Verbindung A bei gleichen Freisetzungsraten eine 4 bis 7-fach höhere Potenz bei der Induktion von Genexpressionen als Levonorgestrel (Fig. 3/4). Diese höhere lokale Potenz unterstützt zusätzlich die Möglichkeit schnellere und stärkere lokale gestagene Effekte am Uterus zu erzielen, ohne dabei systemische Nebenwirkungen hervorzurufen.

[0049] Damit lassen sich diese Progestine mit lokaler Wirksamkeit so dosieren, ohne dass die für Levonorgestrel beschriebenen Nebenwirkungen bei der Frau auftreten.

[0050] Auch für den Menschen wurden in vitro (Leber) ebenfalls sehr schnelle Abbauraten gefunden. Aus dem schnellen in vitro Abbau in der Leber kann auch auf einen schnellen in vivo Abbau geschlossen werden, so dass eine sehr niedrige systemische Exposition von 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on und 18-Methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on nach Applikation durch ein IUS berechnet wird. Die zu erwartenden Substanzspiegel (C_{ss} = concentration at steady state) berechnen sich aus der Freisetzungsrate aus dem IUS geteilt durch die Verschwinderate (Clearance). Bei der Verwendung einer 20 μ g Dosis pro Tag und Frau, die derjenigen von Mirena entspricht, berechnet sich daraus eine über 30-fach geringere systemische Exposition (Belastung) für 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on und 18-Methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on im Vergleich zu Mirena®.

[0051] Beispiel 2

Die Wirkung auf den humanen Androgenrezeptor (hAR) wurde mittels Transaktivierungsanalysen untersucht. Hierzu wurden die Testsubstanzen in unterschiedlichen Konzentrationen zu Zellen, die den humanen Androgenrezeptor stabil exprimieren und über ein Reportergen die Aktivierung des Androgenrezeptors detektiert werden kann.

[0052] Methode:

Für Transaktivierungsuntersuchungen wurden PC3 (human Prostatakarzinom) Zellen verwendet, die mit hAR und Reporter gen MTV-luc stabil transfiziert sind. Als Kulturmedium wurde RPMI Medium (without L-Glutamin; without Phenol Red) #E15-49 PAA L-Glutamin 200mM #25030-024 Gibco BRL 100U /100µg/ml Penicillin /Streptomycin Gibco # 15140-122 mit 10% foetales Kälberserum (FKS) verwendet. Die Kultivierung der Zellen erfolgte bei 37°C und 5% CO₂. Das Versuchsmedium entsprach dem Kulturmedium mit der Ausnahme, dass das 10% FKS durch 5% Aktivkohle-behandeltes FKS (CCS) ersetzt wurde. Zellen wurden in Wells einer 96 well Platte („CulturPlate“ von Packard #6005180) mit 2x10⁴ Zellen / well / 200µl Versuchsmedium ausgesät. Die Zellen wurden mit unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanzen inkubiert und 80µl Substrat mit dem „steadylite HTS Reporter Gene Assay System“ von Perkin Elmer vermessen.

[0053] Ergebnisse:

Die Ergebnisse zeigen, dass Verbindung A (18-Methyl-15β,16β-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on) und Verbindung B (18-Methyl-6α,7α,15β,16β-bis-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on) eine mehr als 10-fach höhere EC₅₀ bei der Transaktivierung des hAR aufweisen als Levonorgestrel: Während die EC₅₀ Werte für Verbindung A: 6,9 nM und für Verbindung B: 56 nM betragen, weist Levonorgestrel eine EC₅₀ von nur 0,5 nM auf. Diese >10-fache Dissoziation gegenüber Levonorgestrel bedeutet, dass bei Anwendungen der Verbindungen mit keinen systemischen androgenen Wirkungen zu rechnen ist, selbst wenn bei lokalen uterinen Anwendungen systemische Wirkstoffspiegel auftreten sollten, wie sie für Levonorgestrel bei Mirena® Anwendungen zu beobachten sind.

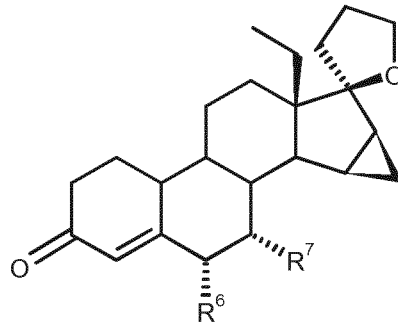
[0054] Beispiel 3

Die freigesetzte Menge an Wirkstoff (A) oder (B) wurden mittels Reversed-Phase-Liquid Chromatographie mit UV-Detektion in einer 1%igen 2-Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin (2-HPBCD) Lösung bestimmt.

Für ein mit einer PTFPMS-Membran umhülltes Stäbchen, wurden die in Figuren 7/8 und 8/8 genannten in vitro Freisetzungsraten bestimmt.

Patentansprüche

1. Intrauterine Anwendung von 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-onen der allgemeinen Formel (1)

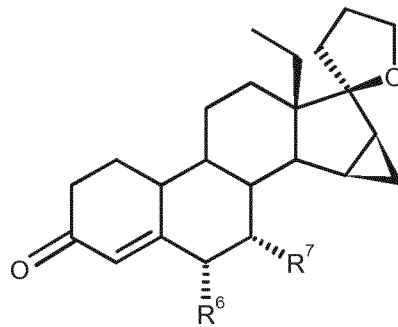


Formel (1)

5

worin R^6 und R^7 ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine α -Methylengruppe ist.

2. Intrauterines System enthaltend 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-one der allgemeinen Formel (1)



Formel (1)

10

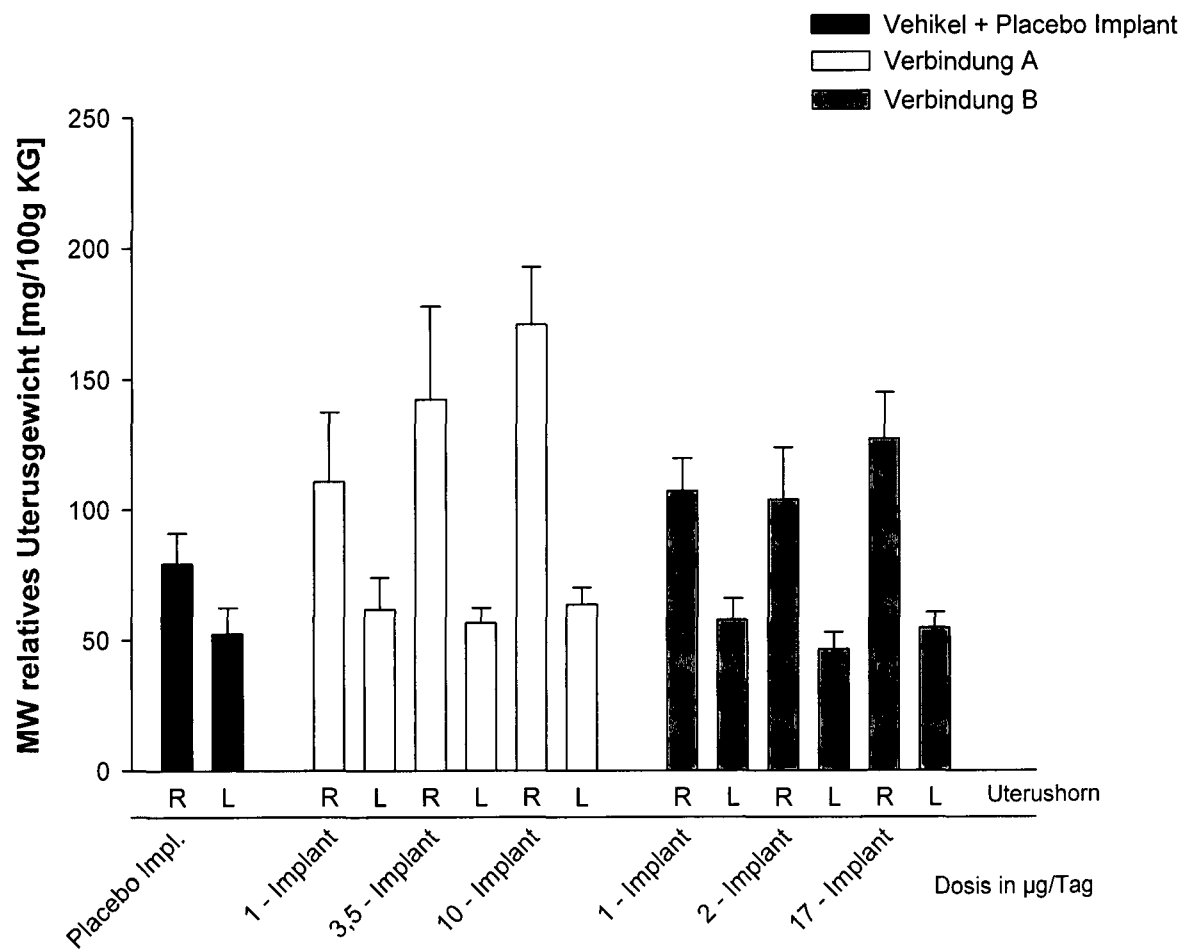
worin R^6 und R^7 ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine α -Methylengruppe ist.

3. Intrauterines System nach Anspruch 2 enthaltend 18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-one.
4. Intrauterines System nach Anspruch 2 enthaltend 18-Methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on.

15

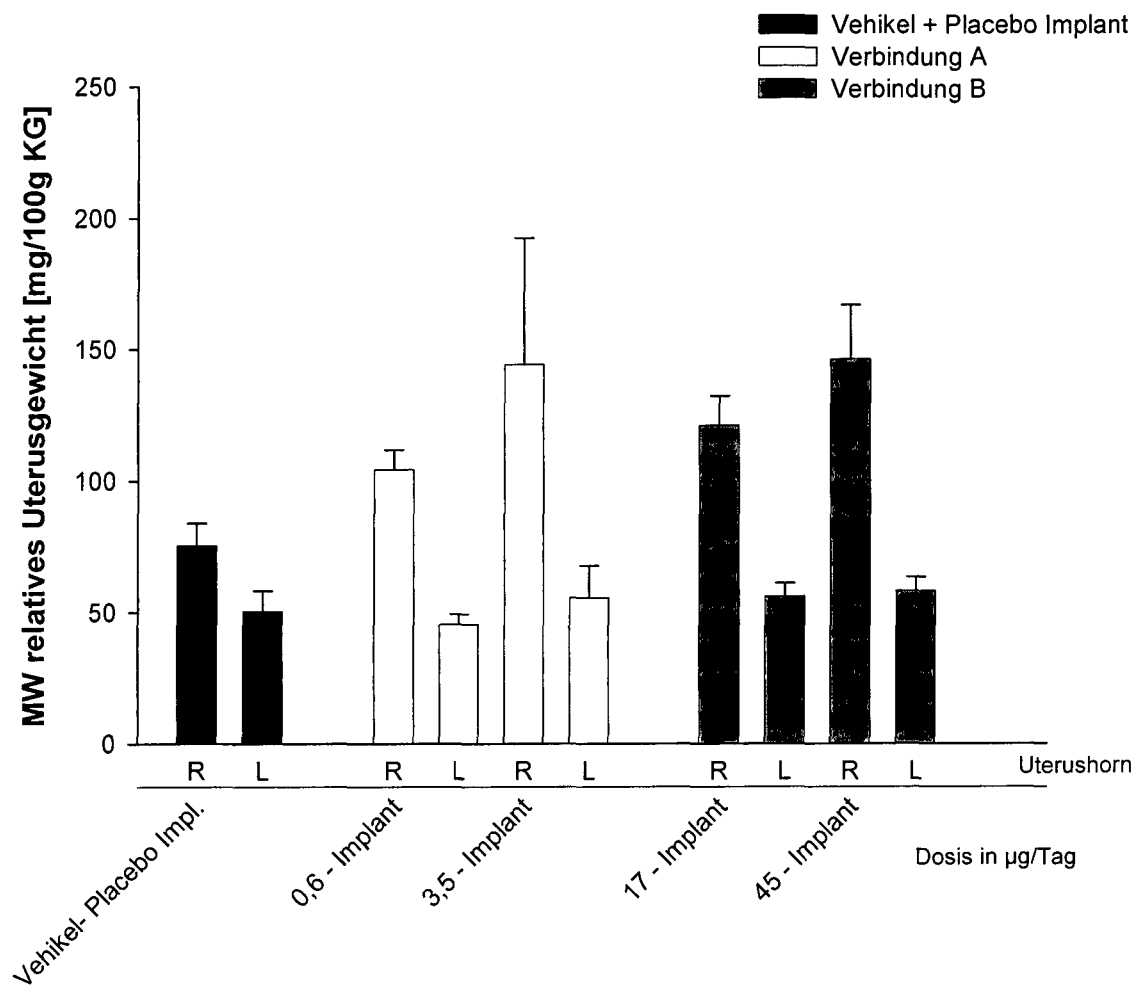
5. Intrauterines System nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass aus dem System eine tägliche Dosis von 1-200 µg 18-Methyl-15β,16β-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-one freigesetzt wird.
6. Intrauterines System nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass aus dem System eine tägliche Dosis von 1-100 µg 18-Methyl-15β,16β-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-one freigesetzt wird.
7. Intrauterines System nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass aus dem System eine tägliche Dosis von 2-50 µg 18-Methyl-15β,16β-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-one freigesetzt wird.
8. Intrauterines System nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass aus dem System eine tägliche Dosis von 2-500 µg 18-Methyl-6α,7α,15β,16β-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on freigesetzt wird.
9. Intrauterines System nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass aus dem System eine tägliche Dosis von 2-200 µg 18-Methyl-6α,7α,15β,16β-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on freigesetzt wird.
10. Intrauterines System nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass aus dem System eine tägliche Dosis von 5-100 µg 18-Methyl-6α,7α,15β,16β-dimethylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-on freigesetzt wird.
11. Intrauterines System nach einem der Ansprüche 2-10 zur Anwendung bei der Kontrazeption.
12. Intrauterines System nach einem der Ansprüche 2-10 zur Anwendung in der gynäkologischen Therapie mit Ausnahme der Therapie der Menorrhagia und anderer uteriner Blutungen.
13. Verwendung von 18-Methyl-15β,16β-methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-one in der Kontrazeption und gynäkologischen Therapie mit Ausnahme der Therapie der Menorrhagia und anderer uteriner Blutungen..

Fig. 1/8



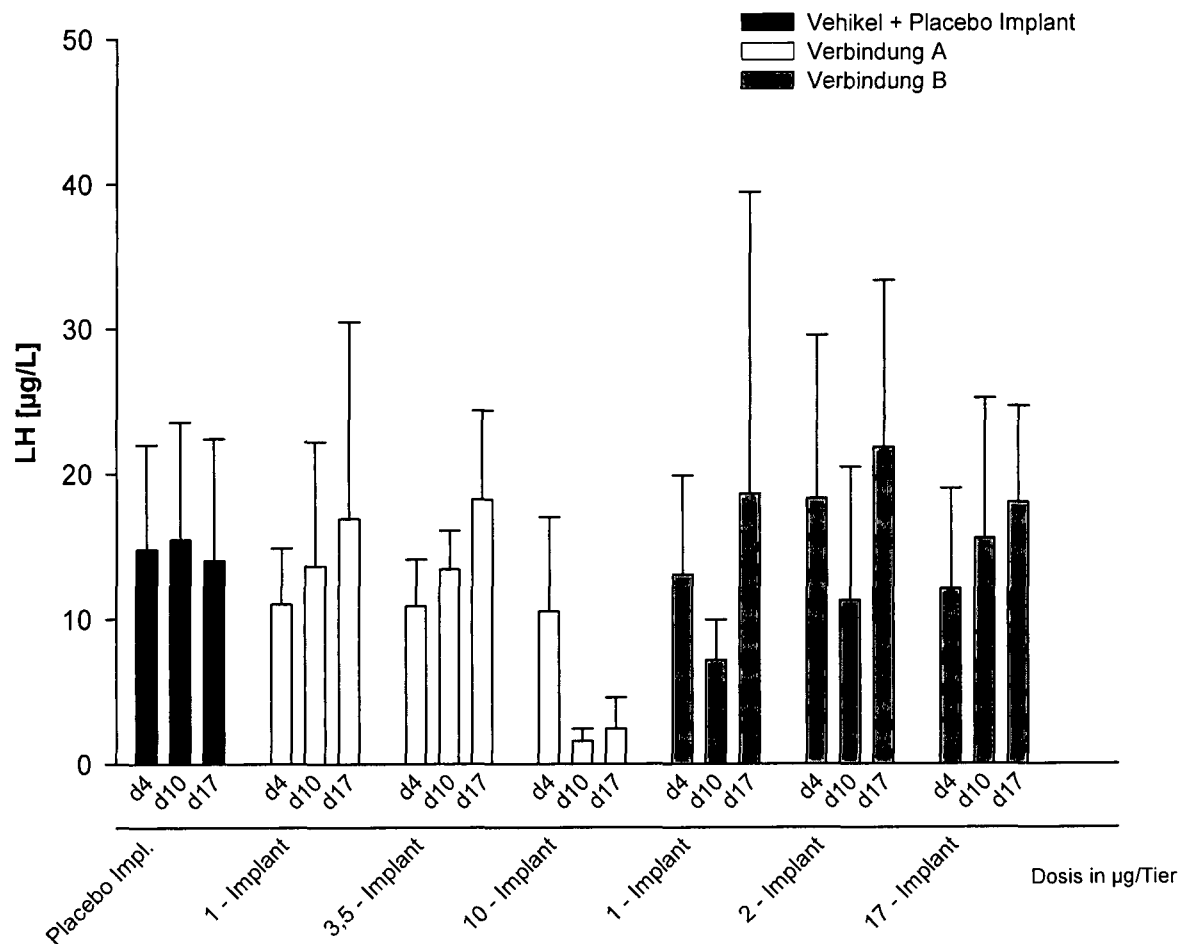
Lokale Progestin-Applikation induziert dosisabhängig Gewichtszunahme im IUS-tragenden rechten Uterushorn (R). Das linke Uterushorn (L) trägt kein IUS und zeigt keine Gewichtszunahme.

Fig. 2/8



Lokale Progestin-Applikation induziert dosisabhängig Gewichtszunahme im IUS-tragenden rechten Uterushorn (R). Das linke Unterushorn (L) trägt kein IUS und zeigt keine Gewichtszunahme.

FIG. 3/8

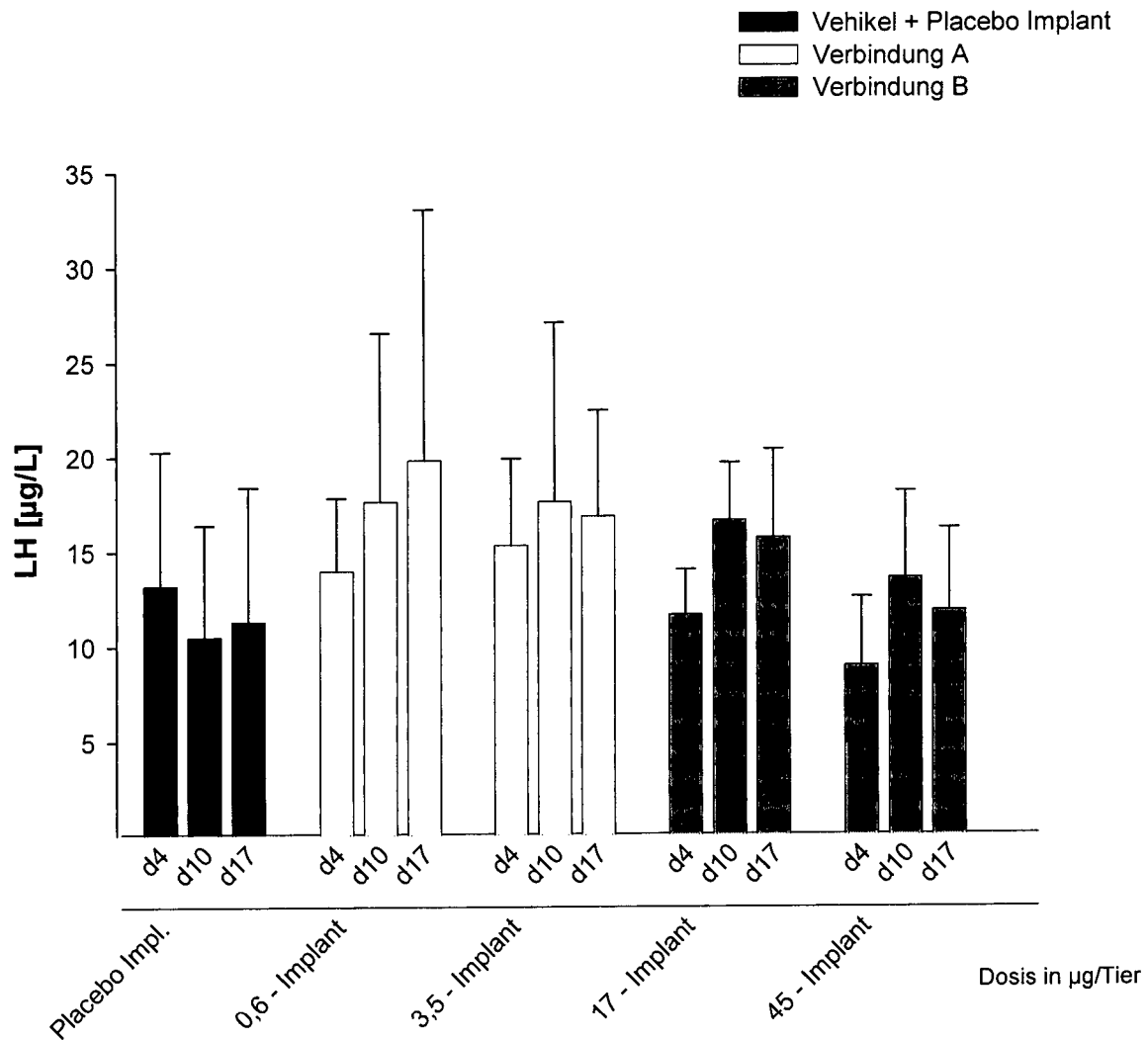


d = Tag

Für Verbindung (A) findet bis zu einer Dosierung von 3,5µg keine Absenkung der LH Spiegel statt.

Für Verbindung (B) findet bis zu einer Dosisbereich von 45µg keine Absenkung der LH Spiegel statt.

FIG. 4/8

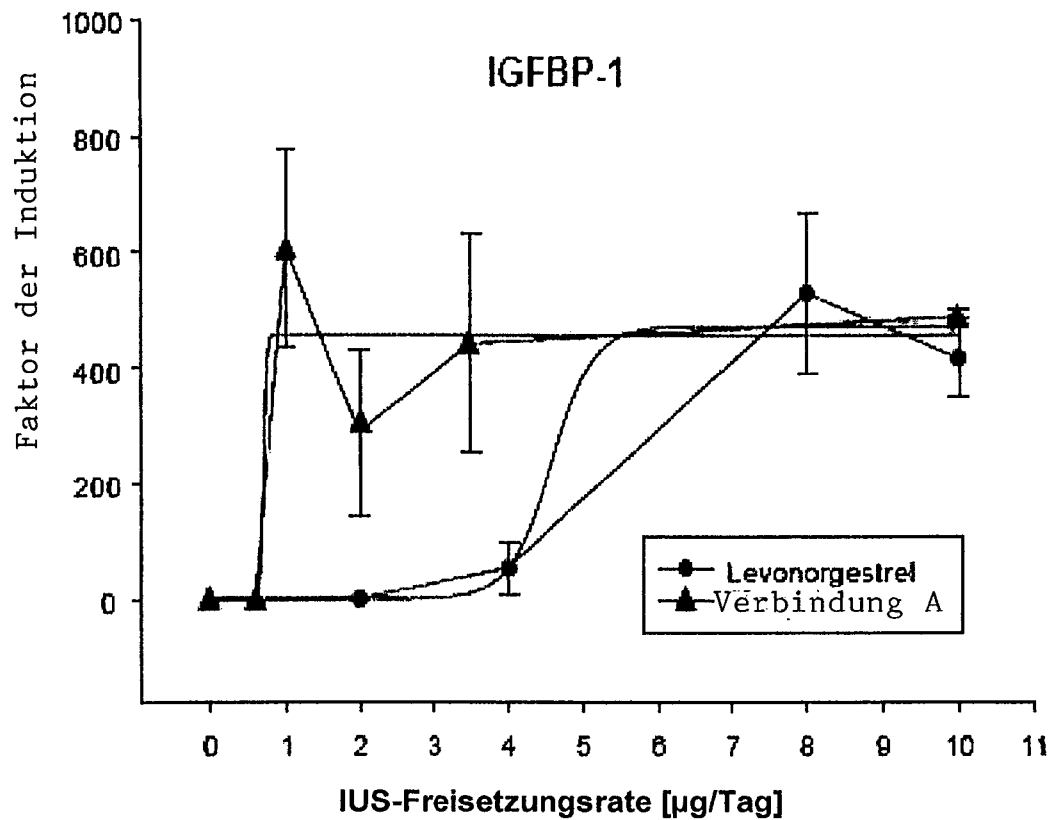


d = Tag

Für Verbindung (A) findet bis zu einer Dosierung von 3,5µg keine Absenkung der LH Spiegel statt.

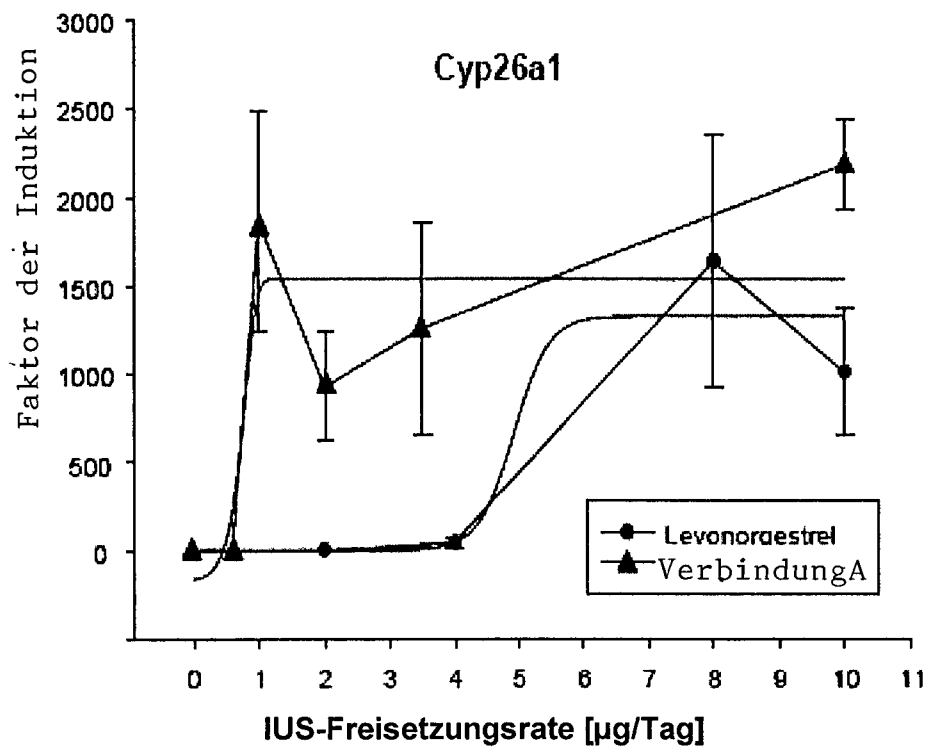
Für Verbindung (B) findet bis zu einer Dosisbereich von 45µg keine Absenkung der LH Spiegel statt.

FIG. 5/8



Verbindung (A) zeigt im Dosisbereich ab 1 µg/Tag einen deutlichen Anstieg der Genexpression.
Levonorgestrel zeigt im Dosisbereich ab 8 µg/Tag einen deutlichen Anstieg der Genexpression.

FIG. 6/8



Verbindung (A) zeigt im Dosisbereich ab 1µg/Tag einen deutlichen Anstieg der Genexpression.
Levonorgestrel zeigt im Dosisbereich ab 8µg/Tag einen deutlichen Anstieg der Genexpression.

FIG. 7/8

In vitro Freisetzungsraten für Verbindung A in 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin

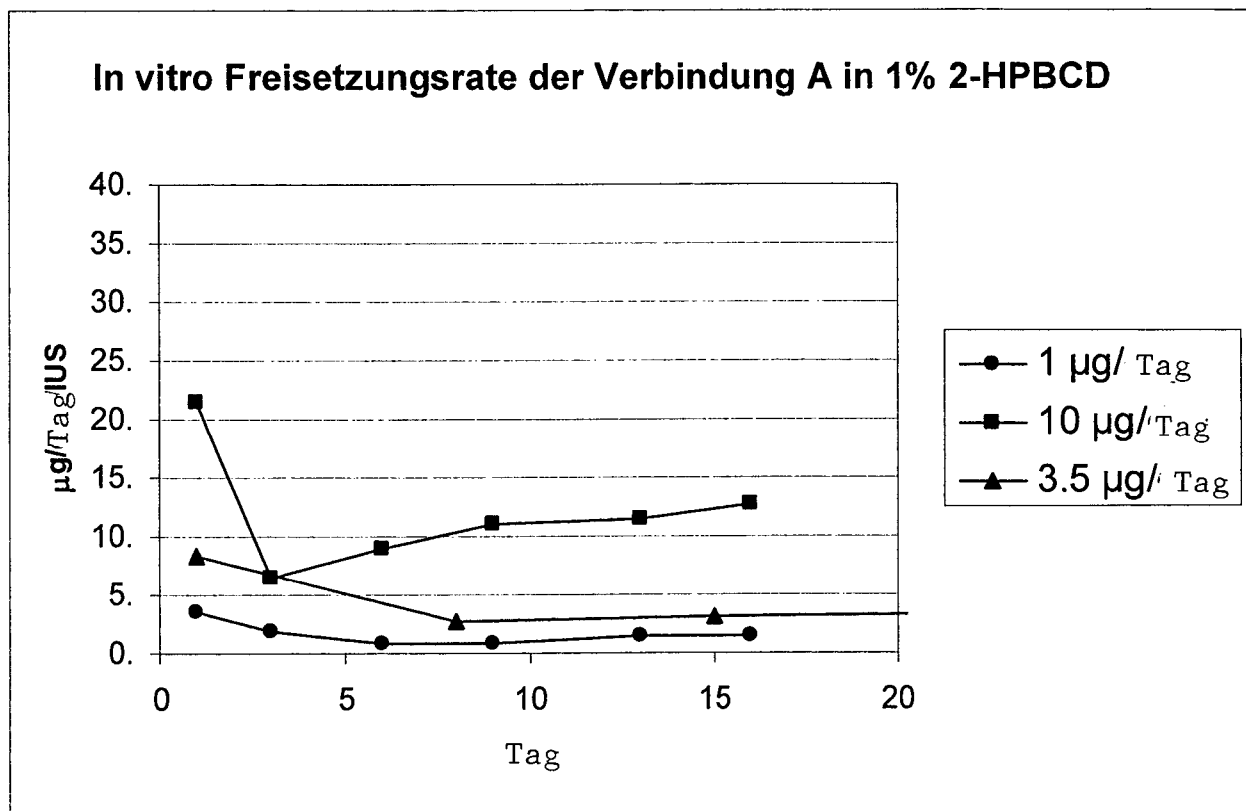
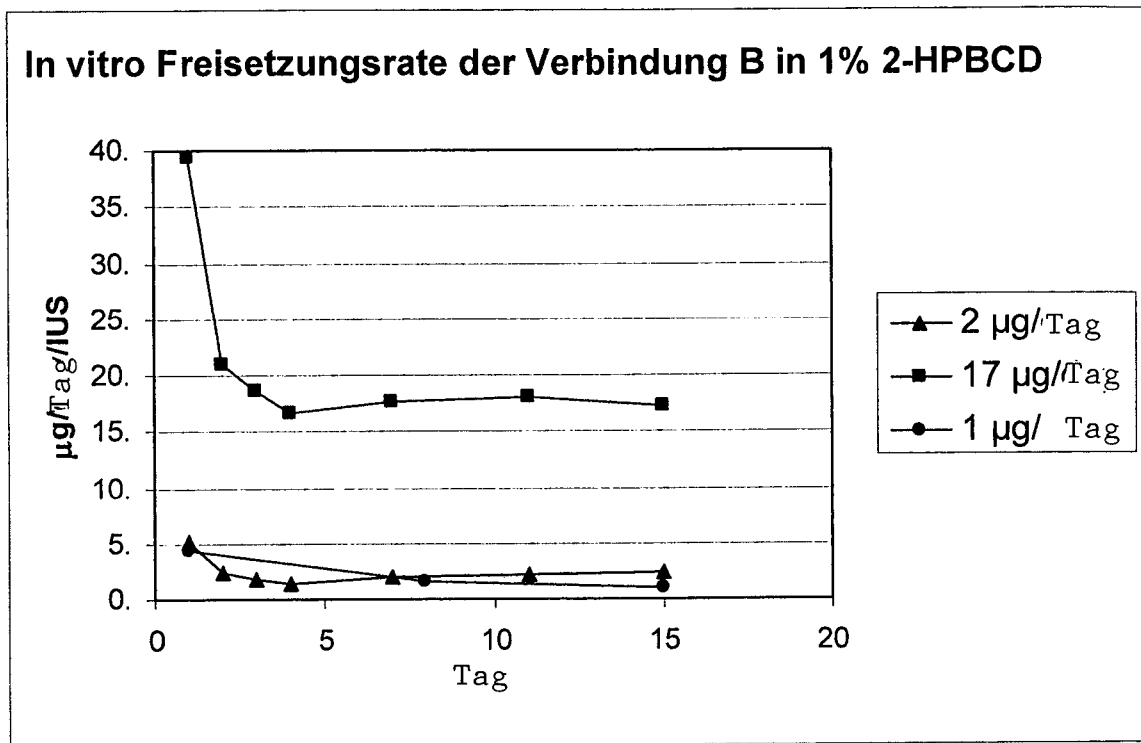


FIG. 8/8

In vitro Freisetzungsraten für Verbindung B in 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/058220

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/58 A61F6/14 A61P15/00 A61P15/18
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/000521 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; BOHLMANN ROLF [DE]; KUHNKE JOACHIM [DE]) 3 January 2008 (2008-01-03)	1, 13
Y	cited in the application claims 1-7 page 6, line 7 - last line ----- -/--	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 2013

Date of mailing of the international search report

25/06/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herdemann, Matthias

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/058220

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LAHTENMAKI P ET AL: "The levonorgestrel intrauterine system in contraception", STEROIDS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 65, no. 10-11, 1 October 2000 (2000-10-01), pages 693-697, XP004223995, ISSN: 0039-128X, DOI: 10.1016/S0039-128X(00)00176-8 cited in the application page 693, left-hand column, paragraph 1 - page 694, left-hand column, paragraph 1 page 695, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 1 page 696, left-hand column, paragraph 2 - right-hand column, paragraph 4; table 3 -----	1-13
Y	CAMERON ET AL: "Contraception and gynaecological care", BAILLIERE'S BEST PRACTICE AND RESEARCH. CLINICAL OBSTETRICS ANDGYNAECOLOGY, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 23, no. 2, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 211-220, XP025964801, ISSN: 1521-6934, DOI: 10.1016/J.BPOBGYN.2008.11.003 [retrieved on 2009-01-14] the whole document -----	1-13
Y	HAIDER Z ET AL: "Non - contraceptive benefits and risks of contraception", BAILLIERE'S BEST PRACTICE AND RESEARCH. CLINICAL OBSTETRICS ANDGYNAECOLOGY, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 23, no. 2, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 249-262, XP025964804, ISSN: 1521-6934, DOI: 10.1016/J.BPOBGYN.2008.12.003 [retrieved on 2009-02-03] page 254, paragraph 4 - page 255, paragraph 3; figure 1 page 258, paragraph 2-5 -----	1-13
Y	WO 01/52857 A1 (SCHERING AG [DE]; HEIL WOLFGANG [DE]; HILMANN JUERGEN [DE]; LIPP RALPH) 26 July 2001 (2001-07-26) page 9, lines 5-15 -----	1,13
Y	WO 2008/107373 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; MOELLER CARSTEN [DE]; KAUFMANN ULRIKE []) 12 September 2008 (2008-09-12) page 2, paragraph 2 ----- -/--	1,13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/058220

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	USMAN ET AL: "Hormonal management of premenstrual syndrome", BAILLIERE'S BEST PRACTICE AND RESEARCH. CLINICAL OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 22, no. 2, 27 February 2008 (2008-02-27), pages 251-260, XP022491865, ISSN: 1521-6934, DOI: 10.1016/J.BPOBGYN.2007.07.001 abstract	1-13
A	----- GLASIER ET AL: "Non-contraceptive benefits of contraceptive methods", MEDICINE - U K EDITION, THE MEDICINE PUBLISHING COMPANY, GB, vol. 34, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 23-24, XP028019733, ISSN: 1357-3039, DOI: 10.1383/MEDC.2006.34.1.23 [retrieved on 2006-01-01] the whole document -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/058220

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008000521	A1	03-01-2008	
		AR 061736 A1	17-09-2008
		AT 490967 T	15-12-2010
		AU 2007263944 A1	03-01-2008
		BR PI0713934 A2	04-12-2012
		CA 2656443 A1	03-01-2008
		CL 19192007 A1	16-05-2008
		CN 101511857 A	19-08-2009
		CO 6150134 A2	20-04-2010
		CR 10548 A	27-01-2009
		DE 102006030416 A1	03-01-2008
		DK 2038294 T3	28-03-2011
		DO P2008000089 A	15-02-2009
		EC SP089014 A	30-01-2009
		EP 2038294 A1	25-03-2009
		ES 2357698 T3	28-04-2011
		GT 200800307 A	03-11-2009
		HN 2008001934 A	17-01-2012
		HR P20110161 T1	30-04-2011
		JP 2009541405 A	26-11-2009
		KR 20090021294 A	02-03-2009
		MA 30596 B1	01-07-2009
		NZ 573951 A	30-06-2011
		PE 09952008 A1	03-10-2008
		PT 2038294 E	14-03-2011
		RS 51722 B	31-10-2011
		RU 2009102772 A	10-08-2010
		SI 2038294 T1	29-04-2011
		TW 200811193 A	01-03-2008
		US 2008153787 A1	26-06-2008
		UY 30451 A1	31-01-2008
		WO 2008000521 A1	03-01-2008
		ZA 200900673 A	28-04-2010
WO 0152857	A1	26-07-2001	
		AT 305789 T	15-10-2005
		AT 442147 T	15-09-2009
		AU 2541301 A	31-07-2001
		AU 2001225413 B2	23-06-2005
		AU 2005209600 A1	29-09-2005
		BG 65849 B1	31-03-2010
		BR 0107683 A	12-11-2002
		CA 2394165 A1	26-07-2001
		CN 1395488 A	05-02-2003
		CN 101934078 A	05-01-2011
		CZ 20022411 A3	12-02-2003
		DE 60113809 T2	22-06-2006
		DK 1257280 T3	12-12-2005
		DK 1611892 T3	02-11-2009
		EE 200200401 A	15-10-2003
		EP 1257280 A1	20-11-2002
		EP 1611892 A2	04-01-2006
		ES 2247054 T3	01-03-2006
		ES 2332226 T3	29-01-2010
		HK 1047248 A1	30-12-2005
		HK 1082433 A1	19-02-2010
		HU 0204291 A2	28-04-2003
		IL 150775 A	07-08-2008
		IL 191131 A	30-12-2010
		JP 5128743 B2	23-01-2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/058220

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2003520239 A	02-07-2003
		JP 2009120615 A	04-06-2009
		KR 20070051956 A	18-05-2007
		ME P38008 A	10-02-2011
		MX PA02006613 A	15-10-2003
		NO 20022966 A	18-09-2002
		NZ 520630 A	24-09-2004
		PL 356987 A1	12-07-2004
		PT 1611892 E	20-11-2009
		RS 52149 B	31-08-2012
		RU 2275198 C2	27-04-2006
		SI 1257280 T1	28-02-2006
		SI 1611892 T1	29-01-2010
		SK 10322002 A3	04-03-2003
		WO 0152857 A1	26-07-2001
		YU P54602 A	16-01-2006

WO 2008107373 A1	12-09-2008	AR 065585 A1	17-06-2009
		AU 2008223859 A1	12-09-2008
		CA 2679520 A1	12-09-2008
		CN 101621995 A	06-01-2010
		DE 102007011105 A1	04-09-2008
		EP 2131825 A1	16-12-2009
		JP 2010520178 A	10-06-2010
		KR 20090119870 A	20-11-2009
		RU 2009136305 A	10-04-2011
		TW 200900080 A	01-01-2009
		US 2011003778 A1	06-01-2011
		WO 2008107373 A1	12-09-2008

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K31/58 A61F6/14 A61P15/00 A61P15/18
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K A61F

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2008/000521 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; BOHLMANN ROLF [DE]; KUHNKE JOACHIM [DE]) 3. Januar 2008 (2008-01-03) in der Anmeldung erwähnt	1,13
Y	Ansprüche 1-7 Seite 6, Zeile 7 - letzte Zeile ----- -/-	1-13



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Juni 2013

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/06/2013

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herdemann, Matthias

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	LAHTENMAKI P ET AL: "The levonorgestrel intrauterine system in contraception", STEROIDS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, Bd. 65, Nr. 10-11, 1. Oktober 2000 (2000-10-01), Seiten 693-697, XP004223995, ISSN: 0039-128X, DOI: 10.1016/S0039-128X(00)00176-8 in der Anmeldung erwähnt Seite 693, linke Spalte, Absatz 1 - Seite 694, linke Spalte, Absatz 1 Seite 695, linke Spalte, Absatz 3 - rechte Spalte, Absatz 1 Seite 696, linke Spalte, Absatz 2 - rechte Spalte, Absatz 4; Tabelle 3 -----	1-13
Y	CAMERON ET AL: "Contraception and gynaecological care", BAILLIERE'S BEST PRACTICE AND RESEARCH. CLINICAL OBSTETRICS ANDGYNAECOLOGY, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, Bd. 23, Nr. 2, 1. April 2009 (2009-04-01), Seiten 211-220, XP025964801, ISSN: 1521-6934, DOI: 10.1016/J.BPOBGYN.2008.11.003 [gefunden am 2009-01-14] das ganze Dokument -----	1-13
Y	HAIDER Z ET AL: "Non - contraceptive benefits and risks of contraception", BAILLIERE'S BEST PRACTICE AND RESEARCH. CLINICAL OBSTETRICS ANDGYNAECOLOGY, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, Bd. 23, Nr. 2, 1. April 2009 (2009-04-01), Seiten 249-262, XP025964804, ISSN: 1521-6934, DOI: 10.1016/J.BPOBGYN.2008.12.003 [gefunden am 2009-02-03] Seite 254, Absatz 4 - Seite 255, Absatz 3; Abbildung 1 Seite 258, Absatz 2-5 -----	1-13
Y	WO 01/52857 A1 (SCHERING AG [DE]; HEIL WOLFGANG [DE]; HILMANN JUERGEN [DE]; LIPP RALPH) 26. Juli 2001 (2001-07-26) Seite 9, Zeilen 5-15 -----	1,13
Y	WO 2008/107373 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; MOELLER CARSTEN [DE]; KAUFMANN ULRIKE []) 12. September 2008 (2008-09-12) Seite 2, Absatz 2 -----	1,13
	-/--	

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	USMAN ET AL: "Hormonal management of premenstrual syndrome", BAILLIERE'S BEST PRACTICE AND RESEARCH. CLINICAL OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, Bd. 22, Nr. 2, 27. Februar 2008 (2008-02-27), Seiten 251-260, XP022491865, ISSN: 1521-6934, DOI: 10.1016/J.BPOBGYN.2007.07.001 Zusammenfassung -----	1-13
A	GLASIER ET AL: "Non-contraceptive benefits of contraceptive methods", MEDICINE - U K EDITION, THE MEDICINE PUBLISHING COMPANY, GB, Bd. 34, Nr. 1, 1. Januar 2006 (2006-01-01) , Seiten 23-24, XP028019733, ISSN: 1357-3039, DOI: 10.1383/MEDC.2006.34.1.23 [gefunden am 2006-01-01] das ganze Dokument -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/058220

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2008000521	A1	03-01-2008	AR	061736 A1	17-09-2008
			AT	490967 T	15-12-2010
			AU	2007263944 A1	03-01-2008
			BR	PI0713934 A2	04-12-2012
			CA	2656443 A1	03-01-2008
			CL	19192007 A1	16-05-2008
			CN	101511857 A	19-08-2009
			CO	6150134 A2	20-04-2010
			CR	10548 A	27-01-2009
			DE	102006030416 A1	03-01-2008
			DK	2038294 T3	28-03-2011
			DO	P2008000089 A	15-02-2009
			EC	SP089014 A	30-01-2009
			EP	2038294 A1	25-03-2009
			ES	2357698 T3	28-04-2011
			GT	200800307 A	03-11-2009
			HN	2008001934 A	17-01-2012
			HR	P20110161 T1	30-04-2011
			JP	2009541405 A	26-11-2009
			KR	20090021294 A	02-03-2009
			MA	30596 B1	01-07-2009
			NZ	573951 A	30-06-2011
			PE	09952008 A1	03-10-2008
			PT	2038294 E	14-03-2011
			RS	51722 B	31-10-2011
			RU	2009102772 A	10-08-2010
			SI	2038294 T1	29-04-2011
			TW	200811193 A	01-03-2008
			US	2008153787 A1	26-06-2008
			UY	30451 A1	31-01-2008
			WO	2008000521 A1	03-01-2008
			ZA	200900673 A	28-04-2010

WO 0152857	A1	26-07-2001	AT	305789 T	15-10-2005
			AT	442147 T	15-09-2009
			AU	2541301 A	31-07-2001
			AU	2001225413 B2	23-06-2005
			AU	2005209600 A1	29-09-2005
			BG	65849 B1	31-03-2010
			BR	0107683 A	12-11-2002
			CA	2394165 A1	26-07-2001
			CN	1395488 A	05-02-2003
			CN	101934078 A	05-01-2011
			CZ	20022411 A3	12-02-2003
			DE	60113809 T2	22-06-2006
			DK	1257280 T3	12-12-2005
			DK	1611892 T3	02-11-2009
			EE	200200401 A	15-10-2003
			EP	1257280 A1	20-11-2002
			EP	1611892 A2	04-01-2006
			ES	2247054 T3	01-03-2006
			ES	2332226 T3	29-01-2010
			HK	1047248 A1	30-12-2005
			HK	1082433 A1	19-02-2010
			HU	0204291 A2	28-04-2003
			IL	150775 A	07-08-2008
			IL	191131 A	30-12-2010
			JP	5128743 B2	23-01-2013

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/058220

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
		JP 2003520239 A	02-07-2003
		JP 2009120615 A	04-06-2009
		KR 20070051956 A	18-05-2007
		ME P38008 A	10-02-2011
		MX PA02006613 A	15-10-2003
		NO 20022966 A	18-09-2002
		NZ 520630 A	24-09-2004
		PL 356987 A1	12-07-2004
		PT 1611892 E	20-11-2009
		RS 52149 B	31-08-2012
		RU 2275198 C2	27-04-2006
		SI 1257280 T1	28-02-2006
		SI 1611892 T1	29-01-2010
		SK 10322002 A3	04-03-2003
		WO 0152857 A1	26-07-2001
		YU P54602 A	16-01-2006

WO 2008107373 A1	12-09-2008	AR 065585 A1	17-06-2009
		AU 2008223859 A1	12-09-2008
		CA 2679520 A1	12-09-2008
		CN 101621995 A	06-01-2010
		DE 102007011105 A1	04-09-2008
		EP 2131825 A1	16-12-2009
		JP 2010520178 A	10-06-2010
		KR 20090119870 A	20-11-2009
		RU 2009136305 A	10-04-2011
		TW 200900080 A	01-01-2009
		US 2011003778 A1	06-01-2011
		WO 2008107373 A1	12-09-2008



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104254333 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 31

(21) 申请号 201380021453. 6

(22) 申请日 2013. 04. 19

(30) 优先权数据

102012206652. 7 2012. 04. 23 DE

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 10. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/058220 2013. 04. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/160213 DE 2013. 10. 31

(71) 申请人 拜耳医药股份有限公司

地址 德国柏林

(72) 发明人 N·施梅斯 L·勒瑟 T·瓦洛

K·普雷莱 R·努贝迈尔

H·科罗莱宁 H·尤卡赖宁

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

代理人 安琪 张晓威

(51) Int. Cl.

A61K 31/58 (2006. 01)

A61F 6/14 (2006. 01)

A61P 15/00 (2006. 01)

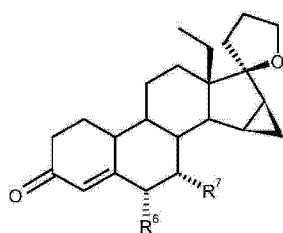
A61P 15/18 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书6页 附图8页

(54) 发明名称

18-甲基-15 β , 16 β -亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮系统的子宫内应用、包含18-甲基-15 β , 16 β -亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮的子宫内系统及其在避孕和妇科治疗中的用途

(57) 摘要

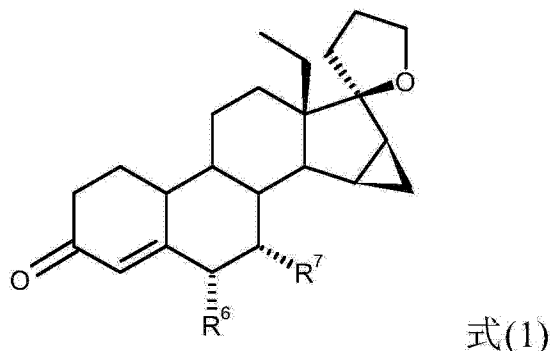


式(1)

本发明描述了

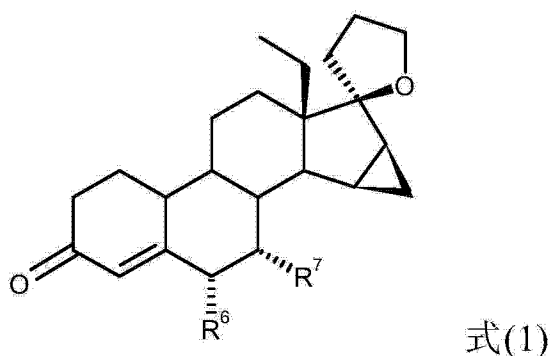
通式(1)的18-甲基-15 β , 16 β -亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮在避孕和妇科治疗中的子宫内用途, 以及包含式1的化合物的子宫内系统。

1. 通式 (1) 的 18- 甲基 -15 β , 16 β - 亚甲基 -19- 去甲 -20- 螺氧 -4- 烯 -3- 酮的子宫内用途,



其中 R^6 和 R^7 为氢原子或一起为 α - 亚甲基。

2. 包含通式 (1) 的 18- 甲基 -15 β , 16 β - 亚甲基 -19- 去甲 -20- 螺氧 -4- 烯 -3- 酮的子宫内系统,



其中 R^6 和 R^7 为氢原子或一起为 α - 亚甲基。

3. 如权利要求 2 所述的子宫内系统,其包含 18- 甲基 -15 β , 16 β - 亚甲基 -19- 去甲 -20- 螺氧 -4- 烯 -3- 酮。

4. 如权利要求 2 所述的子宫内系统,其包含 18- 甲基 -6 α , 7 α , 15 β , 16 β - 二亚甲基 -19- 去甲 -20- 螺氧 -4- 烯 -3- 酮。

5. 如权利要求 3 所述的子宫内系统,其特征在于从所述系统释放日剂量为 1-200 μ g 的 18- 甲基 -15 β , 16 β - 亚甲基 -19- 去甲 -20- 螺氧 -4- 烯 -3- 酮。

6. 如权利要求 5 所述的子宫内系统,其特征在于从所述系统释放日剂量为 1-100 μ g 的 18- 甲基 -15 β , 16 β - 亚甲基 -19- 去甲 -20- 螺氧 -4- 烯 -3- 酮。

7. 如权利要求 6 所述的子宫内系统,其特征在于从所述系统释放日剂量为 2-50 μ g 的 18- 甲基 -15 β , 16 β - 亚甲基 -19- 去甲 -20- 螺氧 -4- 烯 -3- 酮。

8. 如权利要求 4 所述的子宫内系统,其特征在于从所述系统释放日剂量为 2-500 μ g 的 18- 甲基 -6 α , 7 α , 15 β , 16 β - 二亚甲基 -19- 去甲 -20- 螺氧 -4- 烯 -3- 酮。

9. 如权利要求 8 所述的子宫内系统,其特征在于从所述系统释放日剂量为 2-200 μ g 的 18- 甲基 -6 α , 7 α , 15 β , 16 β - 二亚甲基 -19- 去甲 -20- 螺氧 -4- 烯 -3- 酮。

10. 如权利要求 9 所述的子宫内系统,其特征在于从所述系统释放日剂量为 5-100 μ g 的 18- 甲基 -6 α , 7 α , 15 β , 16 β - 二亚甲基 -19- 去甲 -20- 螺氧 -4- 烯 -3- 酮。

11. 如权利要求 2 至 10 中任一项所述的子宫内系统,其用于避孕。

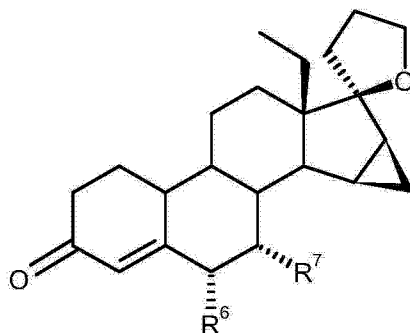
12. 如权利要求 2 至 10 中任一项所述的子宫内系统,其用于妇科治疗,所述妇科治疗不包括月经过多及其他子宫出血的治疗。

13. 18- 甲基 -15 β , 16 β - 亚甲基 -19- 去甲 -20- 螺氧 -4- 烯 -3- 酮在避孕和妇科治疗中的用途,所述妇科治疗不包括月经过多及其他子宫出血的治疗。

18-甲基-15 β , 16 β -亚甲基-19-去甲-20-螺
氧-4-烯-3-酮系统的子宫内应用、包含 18-甲
基-15 β , 16 β -亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮
的子宫内系统及其在避孕和妇科治疗中的用途

[0001] 本发明涉及在专利权利要求中所表征的主题, 即, 式 (I) 的 18-甲基-15 β , 16 β -亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮的子宫内用途, 以及包含通式 I 的 18-甲基-15 β , 16 β -亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮的子宫内系统,

[0002]

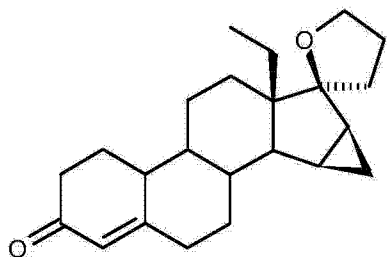


式(I)

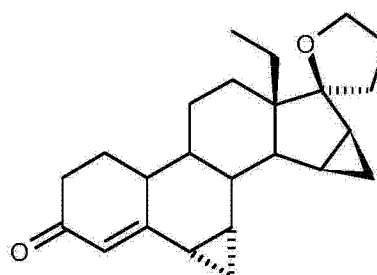
[0003] 其中 R⁶ 和 R⁷ 可为氢原子或可一起为 α -亚甲基。

[0004] 因此, 本发明涉及 18-甲基-15 β , 16 β -亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮 (化合物 A) 或 18-甲基-6 α , 7 α , 15 β , 16 β -二亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮 (化合物 B) 的子宫内用途以及包含所述化合物之一的子宫内系统 (IUS)

[0005]



(A)



(B)

[0006] 本发明还涉及包含物质 (A) 或 (B) 的 IUS 在避孕及在妇科治疗中的用途。

[0007] 妇科治疗意指 (例如) 子宫内膜异位症、子宫内膜增生、子宫内膜发炎 (子宫内膜炎)、基于子宫的疼痛 (uterine-based pain) 及痛经的治疗, 但不包括在月经过多 [亦称为月经过量或严重月经出血 (HMB)] 及其他形式的子宫出血病症的治疗中的用途。

[0008] 本发明还涉及 18-甲基-15 β , 16 β -亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮 (化合物 A) 在避孕和妇科治疗中的用途。

[0009] 本发明可用的孕酮 18-甲基-15 β , 16 β -亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮 (化合物 A) 或 18-甲基-6 α , 7 α , 15 β , 16 β -二亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮

(化合物B)及其制备描述于WO 2008/000521中,并且前一化合物(A)在其中仅被描述成中间体。

[0010] WO 2008/000521 中描述的化合物B及其他物质在用于避孕的药物制剂中使用,并且用于诸如头痛、抑郁心境、水肿(water retention)和乳痛症的经前不适的治疗性治疗中。WO2008/000521除了公开口服和经皮剂型之外,还公开了肠胃外油性注射液。然而,WO 2008/000521 既未描述子宫内用途,也未描述将该化合物用于子宫内系统(IUS)。

[0011] 使用激素系(hormone-based)避孕药的方法因容易施用且避孕可靠性高,因此广为使用者所接受。其中,口服避孕药(九剂)在许多国家是所有方法中最常使用的避孕方法。然而,在公开场合及在文献中都反复针对含激素(更具体是含雌激素)的避孕药因潜在的风险(诸如血栓形成、性欲丧失、恶心及头痛的风险略微增加)而提出批判性讨论(Bitzer 等人, Contraception 84(2011)342-356)。

[0012] 有前景的新避孕方法涉及通过合适的子宫内系统来子宫内给药激素。名列前茅的是 **Mirena[®]**, 即一种含左炔诺孕酮的子宫内系统(IUS), 其在长达5年的时段内连续释放活性成分。该产品用于避孕及治疗增加的月经出血(月经过多或月经过量)。该产品尤其在EP 0652738 B1 和 EP0652737 B1 中描述。

[0013] **Mirena[®]** 的避孕效应的基础实质上是宫颈粘液的增稠和左炔诺孕酮的局部作用(其导致对子宫内膜的强抗增殖效应)。此外,左炔孕诺酮改变子宫输卵管环境并减损精子的运动性和功能。

[0014] 尽管 **Mirena[®]** 的避孕效应主要是局部效应的结果,但左炔诺孕酮(**Mirena[®]** 中的活性成分)的相当高的全身稳定性表明**Mirena[®]**还表现出平均约206pg/ml的活性成分血浆浓度(参见Mirena 信息表2011年3月-DE/9)。尽管该值低于口服给药的含左炔诺孕酮的避孕药的值,但其仍高到足以在使用第一年内抑制约20%的使用者的排卵并足以能够引起已知的全身性不良反应如粉刺、情绪低落、胸痛或性欲减退(Lähteenmäki P. 等人, Steroids 200065:693-697)。

[0015] 亦有一些首次使用者在初期(即,插入IUS后不久)出现与不规则出血模式相关的问题(所谓的“子宫不规则出血(spotting)”)。该子宫不规则出血可能持续达数月,然后可能不会发生或仅发生非常小且不频繁的出血(Suvisaari J, Lähteenmäki P.-Contraception 1996Oct;54(4):207-8)。

[0016] 良性卵巢囊肿被描述为**Mirena[®]** 的另一常见不良反应(Product monograph - Mirena 8th edition August 2009;Finland:Schering AG and Leiras Oy)。

[0017] 除了前述激素(避孕)方法之外,仍有很多非激素系方法及产品,如自然避孕法(例如,激素水平测量法或温度法)、机械法(例如,避孕套或避孕隔膜(diaphragm))或化学法(例如杀精剂)。不幸的是,这些替代方法(除了不可逆性绝育)中无一提供与激素系方法所实现的相同可靠性水平接近的避孕。

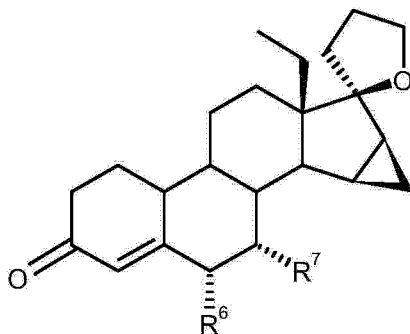
[0018] 因此,本发明的目的是提供一种避孕方法,其不仅提供与已知的激素系避孕法所实现的相当的高避孕可靠性水平,而且还表现出甚至更好的相容性。

[0019] 本发明的另一目的是更快速地实现规则出血模式,即,更少的子宫不规则出血

(Andersson 等人, Contraception 1994, 49:56-71)。

[0020] 所述目的是根据本发明通过子宫内使用式 (I) 的化合物而实现的, 即, 通过子宫内使用 18- 甲基 -15 β , 16 β - 亚甲基 -19- 去甲 -20- 螺氧 -4- 烯 -3- 酮或 18- 甲基 -6 α , 7 α , 15 β , 16 β - 二亚甲基 -19- 去甲 -20- 螺氧 -4- 烯 -3- 酮而实现的

[0021]



式(1)

[0022] 其中 R⁶ 和 R⁷ 为氢原子或一起为 α - 亚甲基。

[0023] 令人惊讶地, 在大鼠中子宫内使用 18- 甲基 -15 β , 16 β - 亚甲基 -19- 去甲 -20- 螺氧 -4- 烯 -3- 酮或 18- 甲基 -6 α , 7 α , 15 β , 16 β - 二亚甲基 -19- 去甲 -20- 螺氧 -4- 烯 -3- 酮时, 我们能够证明局部 (子宫) 效应与全身 (周围组织) 效应之间的差别性作用。

[0024] 通过比较子宫中的局部效应 (重量增加, 参见实施例 1; 图 1/8 和 2/8) 以及通过全身效应如切除卵巢的大鼠中 LH 水平的降低 (图 3/8 和 4/8), 从而证明该效应。

[0025] 与 LNG 相比, 该物质还具有增加的局部效力, 如通过在基因表达实验中强诱导相应的标记基因所证明。因此, 孕激素对子宫的抗雌激素效应尤其由 IGFBP-1 介导。图 5/8 和 6/8 表明, 即使从 IUS 释放化合物 A 的速率比左炔诺孕酮低约 7 倍, 但化合物 A 仍诱导 IGFBP-1 基因表达。

[0026] 该物质的局部效力相对于全身效力的显著强分离 (dissociation) 以及高促孕效力足以引起仅由局部效应导致的避孕作用。因此可防止或至少显著降低全身引起的副作用, 如使用其他孕激素时所发生的副作用。由于局部孕激素浓度可能较高, 所以还可预期更快速的启动及更好的出血控制。

[0027] 此外, 如在比较反式激活研究 (参见实施例 2) 中所证明的, 根据本发明使用的物质具有比 LNG 低至少 10 倍的雄激素效应。该性质 (其仍通过局部相对于全身的显著分离而增强) 表明, 甚至在局部子宫使用与左炔诺孕酮相比非常高的剂量的情况下, 也预期没有全身雄激素效应 (例如粉刺), 即使存在与使用 **Mirena**[®] 时的左炔诺孕酮相当的全身浓度。

[0028] 由于物质 A 和 B 的所提及的性质, 因此后者极适于妇科治疗中的子宫内用途, 而且还特别适于避孕。此处优选的是通过子宫内系统的子宫内给药。

[0029] 可利用的子宫内系统为聚合物系统, 例如对 **Mirena**[®] 所用的。

[0030] 本领域技术人员熟知 IUS 的制备, 其例如在 EP 0 652 738 B1 所描述的那样来进行。

[0031] 因此, 首先将活性成分 (A) 或 (B) 与聚合物支持物材料一起制成中心棒 (核)。可

将所述活性成分与聚合物支持物材料如聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 以任意比例混合。

[0032] 在成型过程之后,即,在硫化之后,以此方式制备的核在第二步中通常围绕有聚合物系膜,所述聚合物系膜确保长时间内的均匀给药。可经由选择聚合物和经由膜厚度来控制期望的释放速率。

[0033] 用于膜的合适的聚合物基本上为与核(中心棒)相同的聚合物。此处必须提及的是,例如,可任选地被氟化的聚二甲基硅氧烷或其他聚合物混合物。膜厚度优选为约 0.5mm。

[0034] 通过首先在溶剂中溶胀由期望的聚合物制成的管件(膜),然后将含有活性成分的核压制成仍溶胀的管件,从而施加该膜。然后,优选还将管件的末端用塞子(优选由与管件/膜相同的材料组成)密封,从而抵消该管件末端上的活性成分的“渗出(bleeding)”(其可能在使用期间可导致“突释效应(burst effect)”)。该管件还可与硅酮键合来替代塞子。

[0035] 根据本发明可以使用释放日剂量为 1 - 500 μ g 的特定活性成分(A)或(B)的系统。

[0036] 此处可将活性成分(A)的释放速率选择为活性成分(B)的释放速率的一半,这归因于前者较高的效力。

[0037] 因此,活性成分(A)的所得的优选剂量范围是 1-200 μ g/天,特别优选规定为 1-100 μ g/天,特别是 2-50 μ g/天。活性组分(B)的优选剂量范围是 2-500 μ g/天,特别优选规定为 2-200 μ g/天,特别是 5-100 μ g/天。

[0038] 因此,本发明还涉及包含活性成分(A)或(B)的子宫内系统,以及该子宫内系统在避孕中的用途。

[0039] 以下实施例用于例示本发明。

[0040] 本发明可用的孕酮 18-甲基-15 β , 16 β -亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮(化合物A)或 18-甲基-6 α , 7 α , 15 β , 16 β -二亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮(化合物B)如 WO 2008/000521 所描述的那样制备(化合物A:实施例 14f;化合物B:实施例 2)。

[0041] 与例如制备活性成分储库的方法(如对于可用于人类的 IUS 所描述的那样,参见例如 EP 0 652 738 B1)类似地进行制备下述大鼠实验中使用的填充活性成分的棒的方法。可用于制备该棒的聚合物是聚硅氧烷和改性聚硅氧烷聚合物(参见例如 EP 0652738 B1, WO 00/29464 和 WO 00/00550)。

[0042] 具体地,首先使用 Pt(0)-二乙烯基四甲基二硅氧烷催化剂通过硫化聚氧化乙烯嵌段-聚二甲基硅氧烷共聚物(PEO-b-PDMS)、聚二甲基硅氧烷和 10 重量%的活性成分(在该情况下,特别是孕酮 A 或 B)的混合物,从而制备填充活性成分的核。

[0043] 还可以使用聚二甲基硅氧烷(PDMS)来代替 PEO-b-PDMS,并且使用双(2,4-二氯苯甲酰基)过氧化物作为硫化催化剂。

[0044] 为了制备含有活性成分的核,使用具有相应的喷嘴头的垂直活塞部件。喷嘴头的尺寸使得含有活性成分的核的外径为约 1mm。

[0045] 然后,用由 PDMS、聚三氟丙基甲基硅氧烷(PTFPMS)或 PTFPMS/PDMS 弹性体混合物(75% PTFPMS, 25% PDMS)组成的膜包覆以此方式制备的含有活性成分的核。膜材料的内径为约 1mm,而外径为约 1.5mm。

[0046] 通过将核和膜切割成长 10-15mm 且膜稍微长于（在每一末端分别长约 1mm）核来进行包覆，从而使得能够在插入核之后用小塞子密封膜的末端。为了能够将核插入膜，首先使膜在环己烷或丙酮-己烷混合物中溶胀。然后，将含有活性成分的核推入溶胀的膜。最终，将管件的末端与硅酮键合或用由 PTFPMS 制成的小塞子密封。

[0047] 实施例 1

[0048] 基于使用大鼠的研究，研究与全身副作用相比孕酮的局部子宫作用（分离）。切除卵巢的大鼠的子宫通过蜕膜化和体重增加来响应含有孕酮的 IUS（棒）的植入。还基于基因表达的变化来测定局部孕酮效应。

[0049] 黄体化激素（LH）的血清水平用于检测局部给药的孕酮的全身效应。切除卵巢的大鼠的基础血清 -LH 水平与完整对照动物的水平相比有所提高。可通过 LH 水平的降低来检测子宫给药的孕酮的不期望的全身效力。

[0050] 方法：

[0051] 用雌二醇（E2）处理切除子宫的雌性大鼠，持续三天（0.2 μ g/天/动物，皮下给药）。在第 4 天，将 IUS（棒）植入每一动物的右子宫角（uterine horn）。左子宫角保持未处理以供内部比较。以 0.1 μ g/动物的每日剂量持续 E2 给药，从而确保子宫对孕酮的反应性（维持孕酮-受体表达）。在第 4、10 和 17 天采集血液进行 LH 水平测量。

[0052] 进行基因表达分析：

[0053] 使用 Precellys24 均质器（PqLab, Erlangen, Germany；2.8mm 陶瓷珠；#91-PCS-CK28, 2 $\times$ 6000rpm），在 800 μ l 的 RLT 细胞溶解缓冲液（Qiagen, Hilden, Germany；#79216）中均质化子宫组织。使用 QIAasympy RNA 试剂盒（Qiagen, #931636），在用于自动样品制备的 QIAasympy SP 机械人上，将获得的 400 μ l 均浆用于分离全 RNA。使用 SuperScript III 第一链合成系统（Invitrogen, Carlsbad, USA；#18080-051），根据无规六聚物程序来进行 1 μ g 至 4 μ g 的全 RNA 的逆转录。

[0054] 在 SDS7900HT 实时 PCR 系统（Applied Biosystems, Carlsbad, USA）上，使用 TaqMan 探针（Applied Biosystems；IGFBP-1Rn00565713_m1, Cyp26a1Rn00590308_m1, PPIA Rn00690933_m1）和 Fast Blue qPCR MasterMix Plus（Eurogentec, Liège, Belgium；#RT-QP2X-03+FB）进行基因表达分析，每一反应用 50ng 至 200ng 的 cDNA。对于相对定量，将亲环素 A（PPIA）用作内源对照。根据比较 $\Delta - \Delta CT$ 法计算相对表达水平。

[0055] 结果：

[0056] 18-甲基-15 β , 16 β -亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮（化合物 A）和 18-甲基-6 α , 7 α , 15 β , 16 β -二亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮（化合物 B）在携带 IUS 的子宫角中通过重量增加而呈现剂量依赖性局部效力（图 1/8 和 2/8）。

[0057] 在测试的释放范围内（对于化合物 A 而言：0.6-10 μ g/动物/天，而对于化合物 B 而言：1-45 μ g/动物/天），两种孕酮均令人惊讶地呈现出无 LH 降低，因此没有全身副作用，除了 10 μ g/动物/天剂量的化合物 A 外（图 3/8 和 4/8）。

[0058] 18-甲基-15 β , 16 β -亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮和 18-甲基-6 α , 7 α , 15 β , 16 β -二亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮的药代动力学曲线分别表明在所有体外代谢研究中（肝脏）以及所有体内研究的动物物种中非常快的分解（break-down）速率。

[0059] 在大鼠中通过 IUS(棒)局部给药时,在相同释放速率下,化合物 A 在诱导基因表达方面呈现比左炔诺孕酮高 4 至 7 倍的效力(图 5/8 和 6/8)。更高的局部效力额外地促进了对子宫实现更快速且更强的局部促孕效应而不在过程中引起全身副作用的可能性。

[0060] 因此,可以在女性中不发生对左炔诺孕酮所述的副作用的方式,通过局部效力来给药这些孕酮。

[0061] 同样地,在人体外(肝脏)也发现非常快速的分解速率。在肝脏中的快速的体外分解还表明快速的体内分解,导致计算出通过 IUS 给药后 18-甲基-15 β ,16 β -亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮和 18-甲基-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -二亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮的非常低的全身暴露。通过将从 IUS 的释放速率除以清除率来计算预期的物质水平(C_{ss} = 稳态浓度)。使用 20 μ g/天/女性的剂量(相当于 Mirena 的剂量)得到计算的 18-甲基-15 β ,16 β -亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮和 18-甲基-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -二亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮的全身暴露(负载),其比 Mirena[®]低超过 30 倍。

[0062] 实施例 2

[0063] 利用反式激活分析研究对人类雄激素受体(hAR)的作用。对此,向稳定表达人类雄激素受体的细胞添加不同浓度的受试物质,并可通过报告基因检测雄激素受体的激活。

[0064] 方法:

[0065] 对于反式激活,使用已经稳定转染有 hAR 和 MTV-luc 报告基因的 PC3(人类前列腺癌)细胞。所用的培养基是 RPMI 培养基(不含 L-谷氨酰胺;不含酚红)#E15-49PAA L-谷氨酰胺 200mM#25030-024Gibco BRL100U/100 μ g/ml 青霉素/链霉素 Gibco#15140-122 和 10%胎牛血清(FCS)。将细胞在 37°C 和 5% CO₂ 下培养。测试培养基相当于该培养基,除了用 5%活性炭处理的 FCS(CCS)替代 10% FCS。将细胞以 2x10⁴ 个细胞/孔/200 μ l 受试培养基接种在 96 孔板(“CulturPlate”,得自 Packard#6005180)的孔中。将细胞用不同浓度的受试物质孵育,并且使用 Perkin Elmer 的“steadylite HTS Reporter Gene Assay System”来测量 80 μ l 底物。

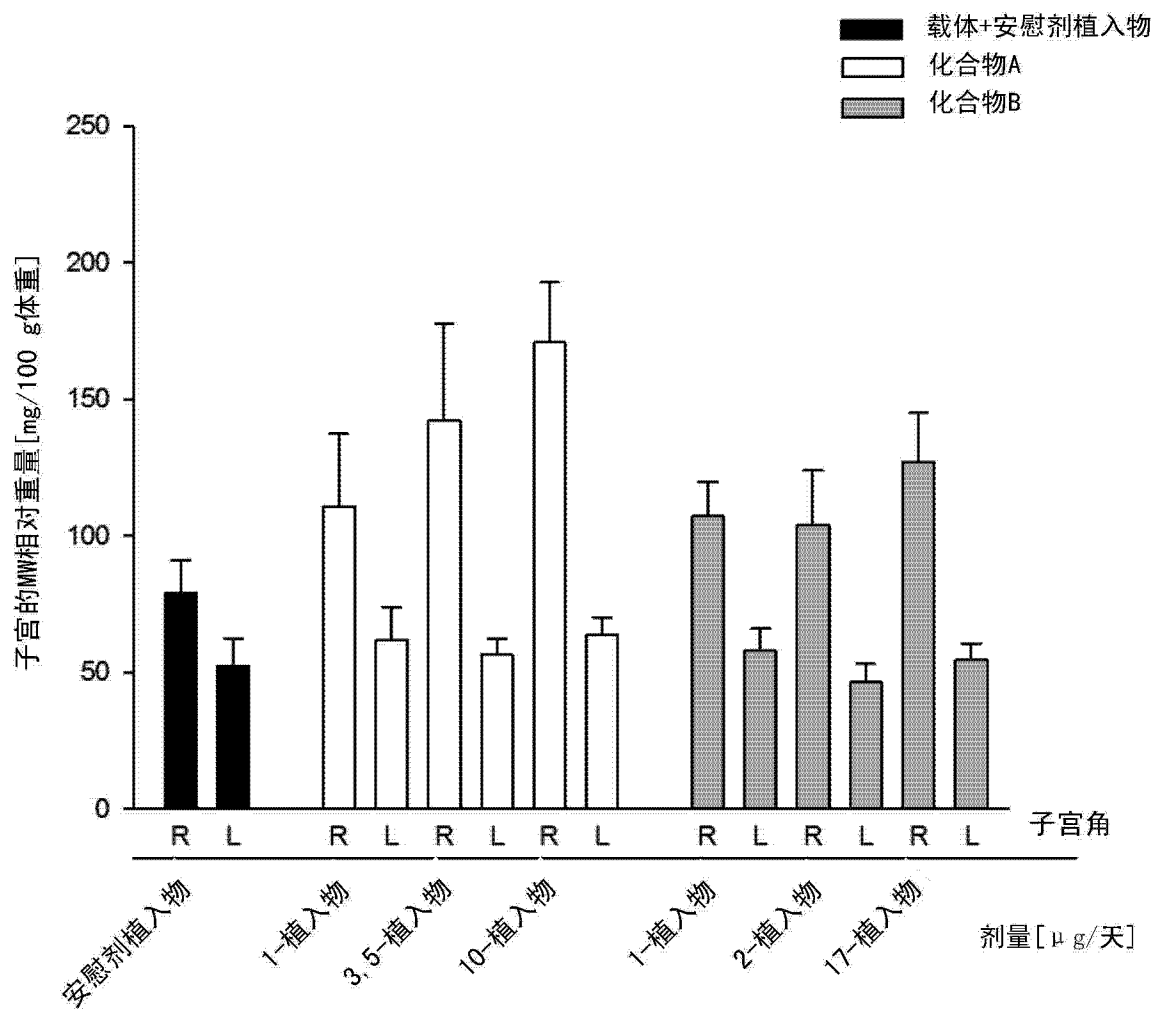
[0066] 结果:

[0067] 结果表明,化合物 A(18-甲基-15 β ,16 β -亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮)和化合物 B(18-甲基-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -二亚甲基-19-去甲-20-螺氧-4-烯-3-酮)在 hAR 反式激活方面的 EC₅₀ 比左炔诺孕酮高 10 倍:化合物 A 的 EC₅₀ 值为 6.9nM 且化合物 B 的 EC₅₀ 值为 56nM,左炔诺孕酮的 EC₅₀ 仅为 0.5nM。这种比左炔诺孕酮大 10 倍以上的分离表明,当使用所述化合物时预期没有全身雄激素作用,即使局部子宫使用所产生的全身活性成分水平与以 Mirena[®]使用形式的左炔诺孕酮所观察到的相同。

[0068] 实施例 3

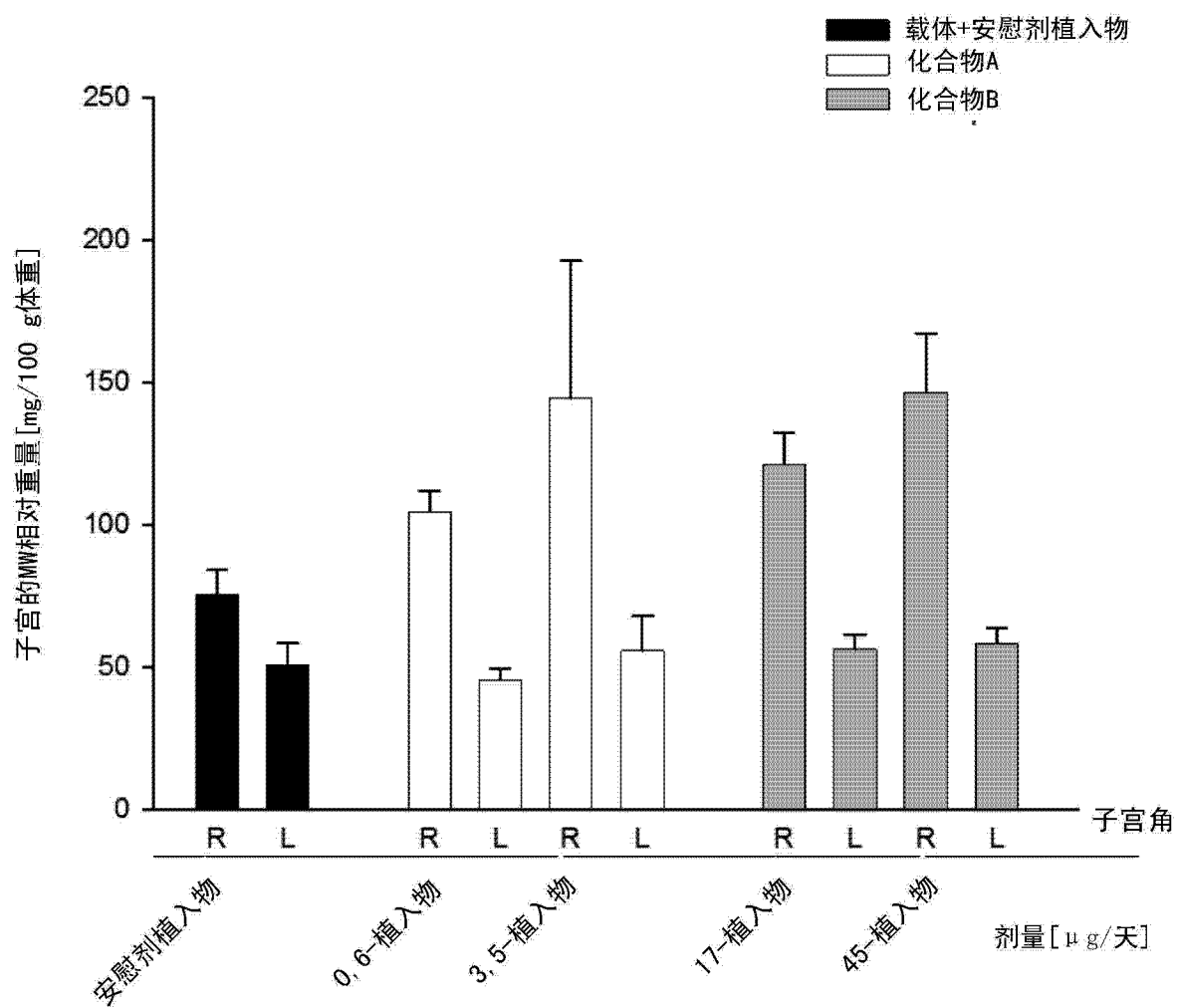
[0069] 通过反相液相色谱法,使用 1%浓度的 2-羟丙基- β -环糊精(2-HPBCD)溶液中的 UV 检测,测定释放的活性成分(A)或(B)的量。

[0070] 对于由 PTFPMS 膜包封的棒,测定图 7/8 和 8/8 所示的体外释放速率。



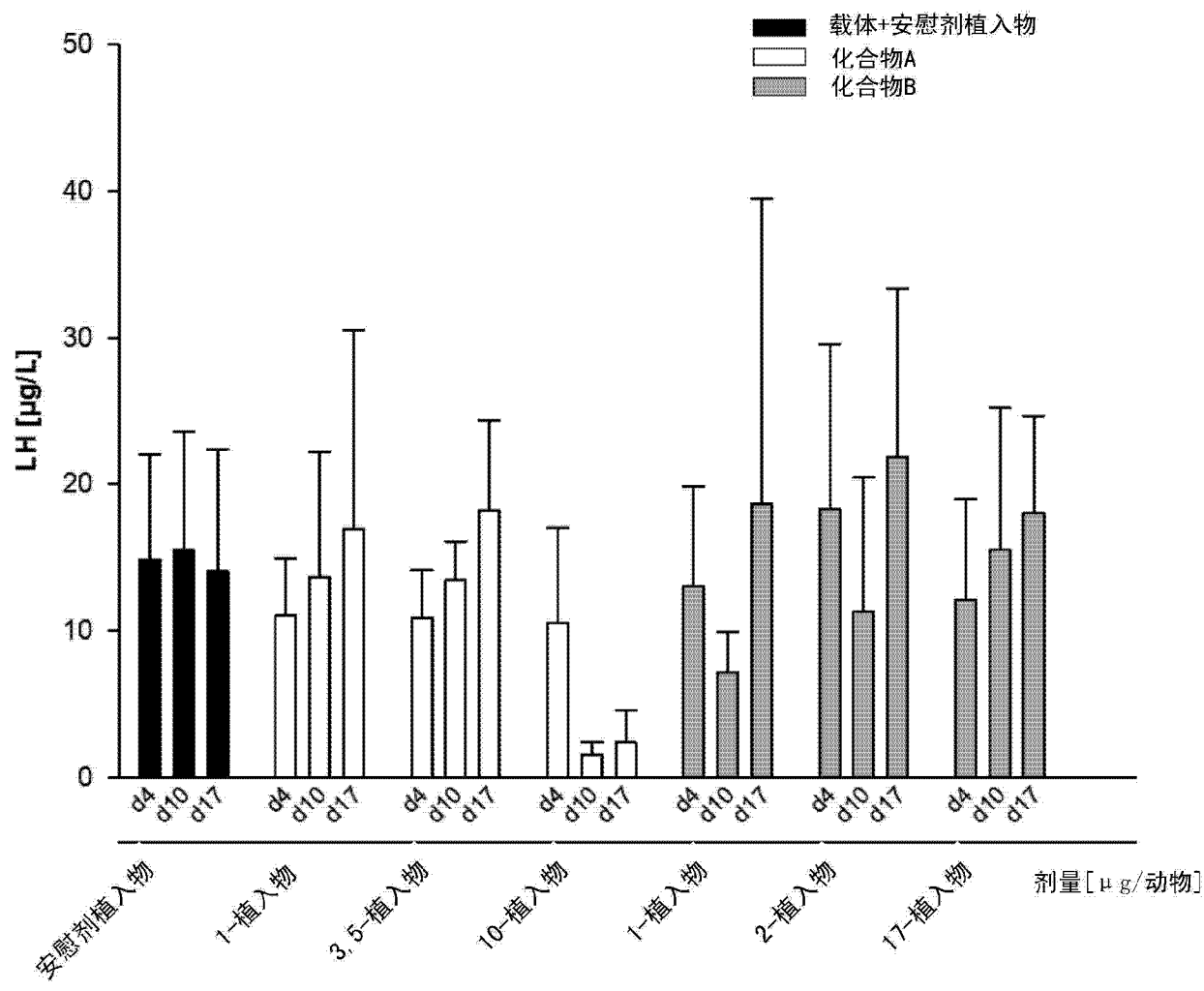
局部孕酮给药诱导携带IUS的右子宫角(R)的剂量依赖性重量增加。
左子宫角(L)未携带IUS且未表现出任何重量增加。

图 1



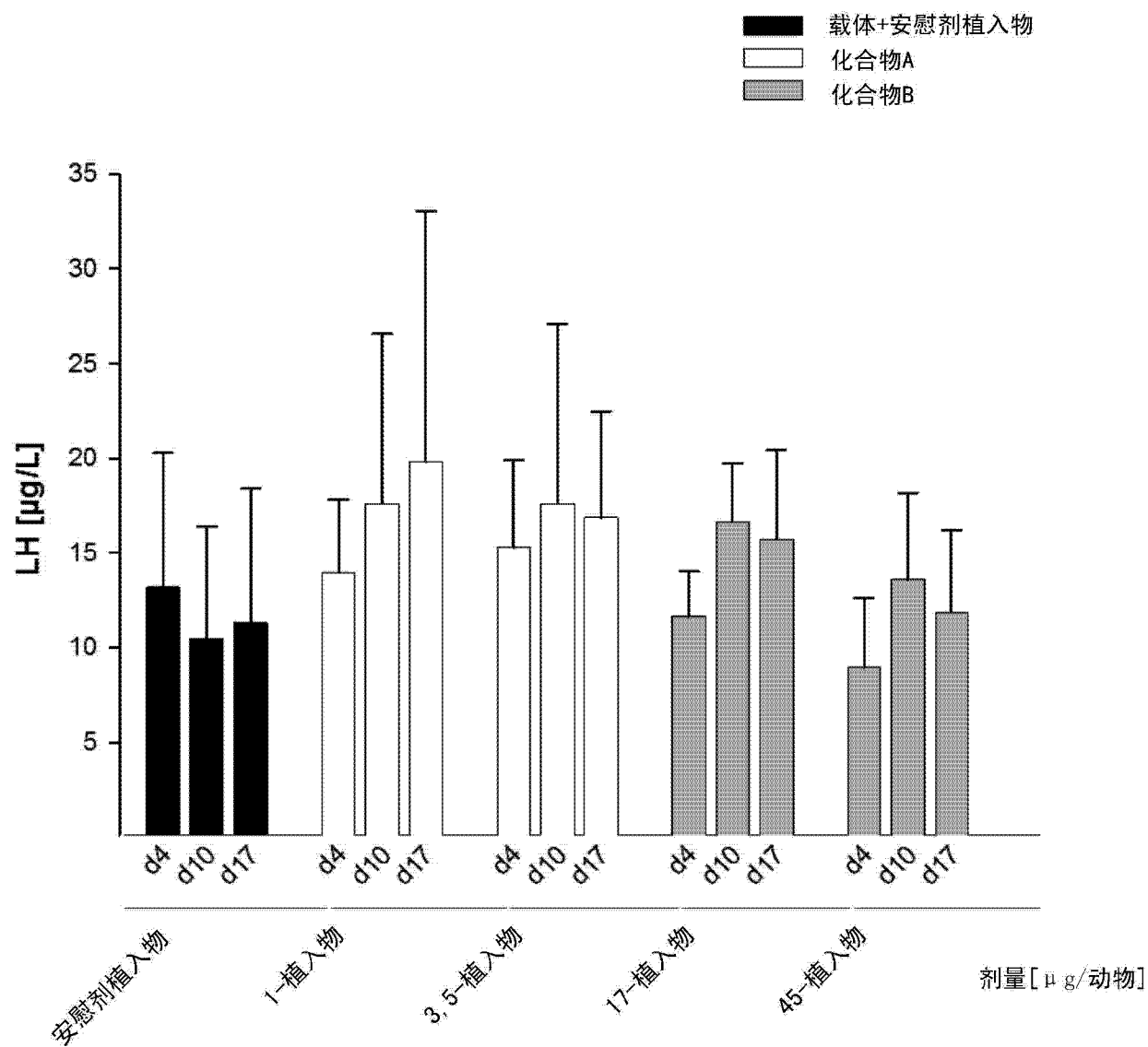
局部孕酮给药诱导携带IUS的右子宫角(R)的剂量依赖性重量增加。
左子宫角(L)未携带IUS且未表现出任何重量增加。

图 2



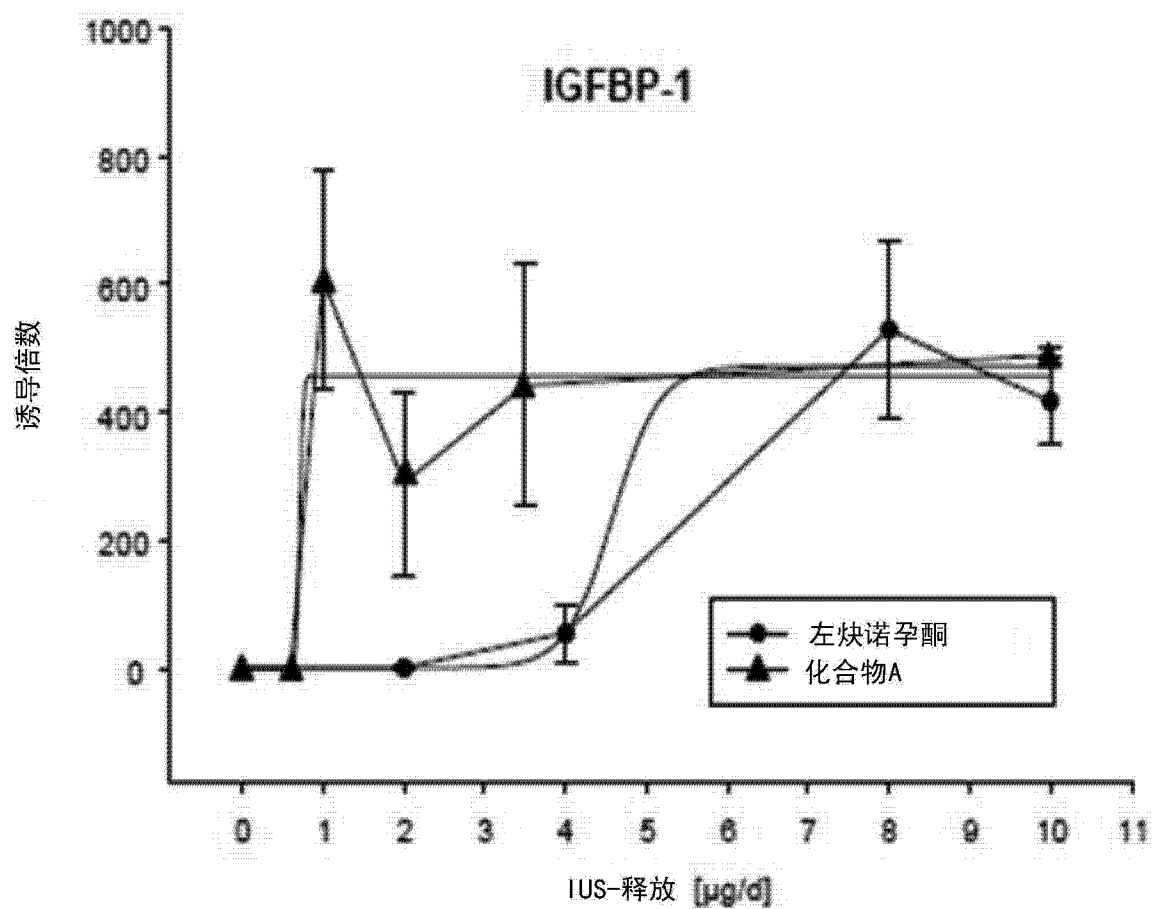
高达3.5 µg剂量的化合物(A)未出现LH水平下降
高达45 µg剂量的化合物(B)未出现LH水平下降

图 3



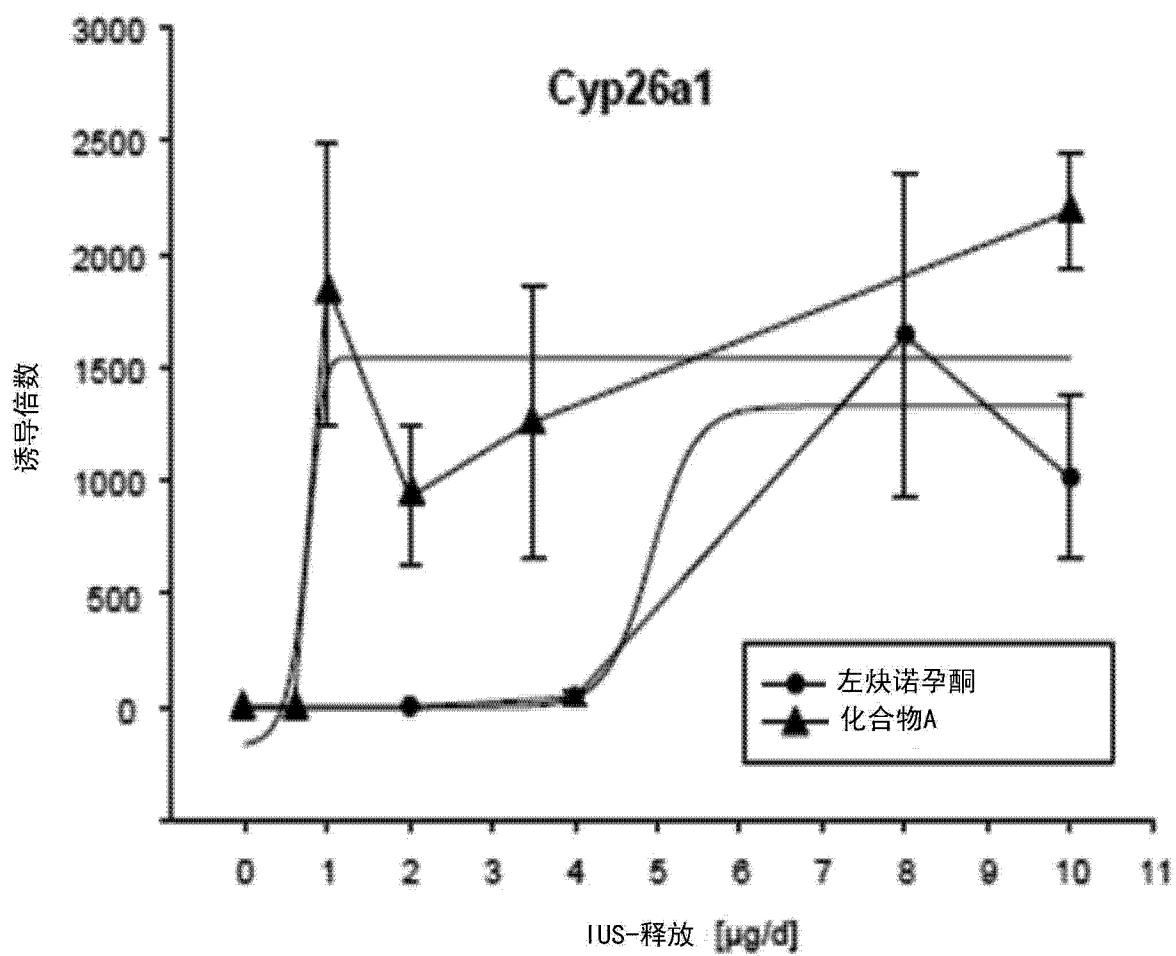
高达3.5 μg 剂量的化合物(A)未出现LH水平下降
高达45 μg 剂量的化合物(B)未出现LH水平下降

图 4



化合物(A)在1 $\mu\text{g/天}$ 以上的剂量范围内呈现基因表达的显著增加
左炔诺孕酮在8 $\mu\text{g/天}$ 以上的剂量范围内呈现基因表达的显著增加

图 5



化合物(A)在1 μg/天以上的剂量范围内呈现基因表达的显著增加
左炔诺孕酮在8 μg/天以上的剂量范围内呈现基因表达的显著增加

图 6

化合物A (左)和化合物B (右)在2-羟基丙基- β -环糊精中的体外释放速率

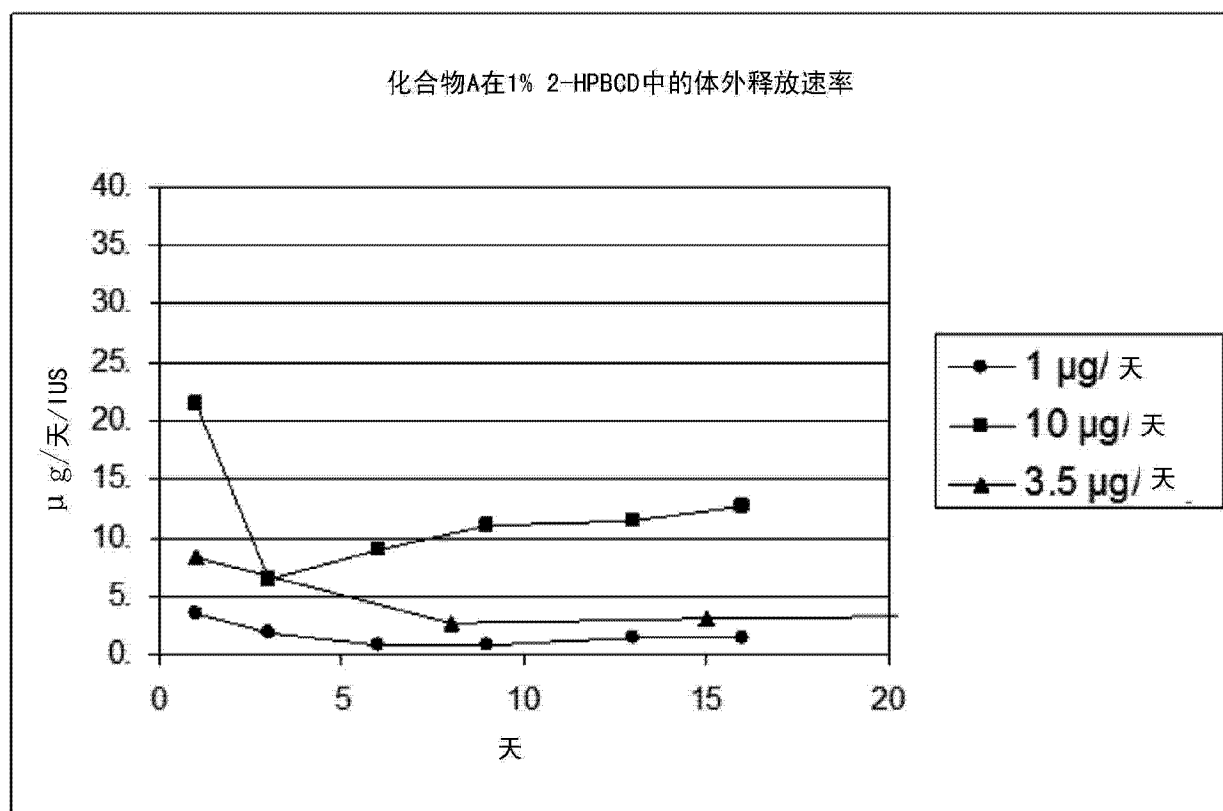


图 7

化合物A (左)和化合物B (右)在2-羟基丙基- β -环糊精中的体外释放速率

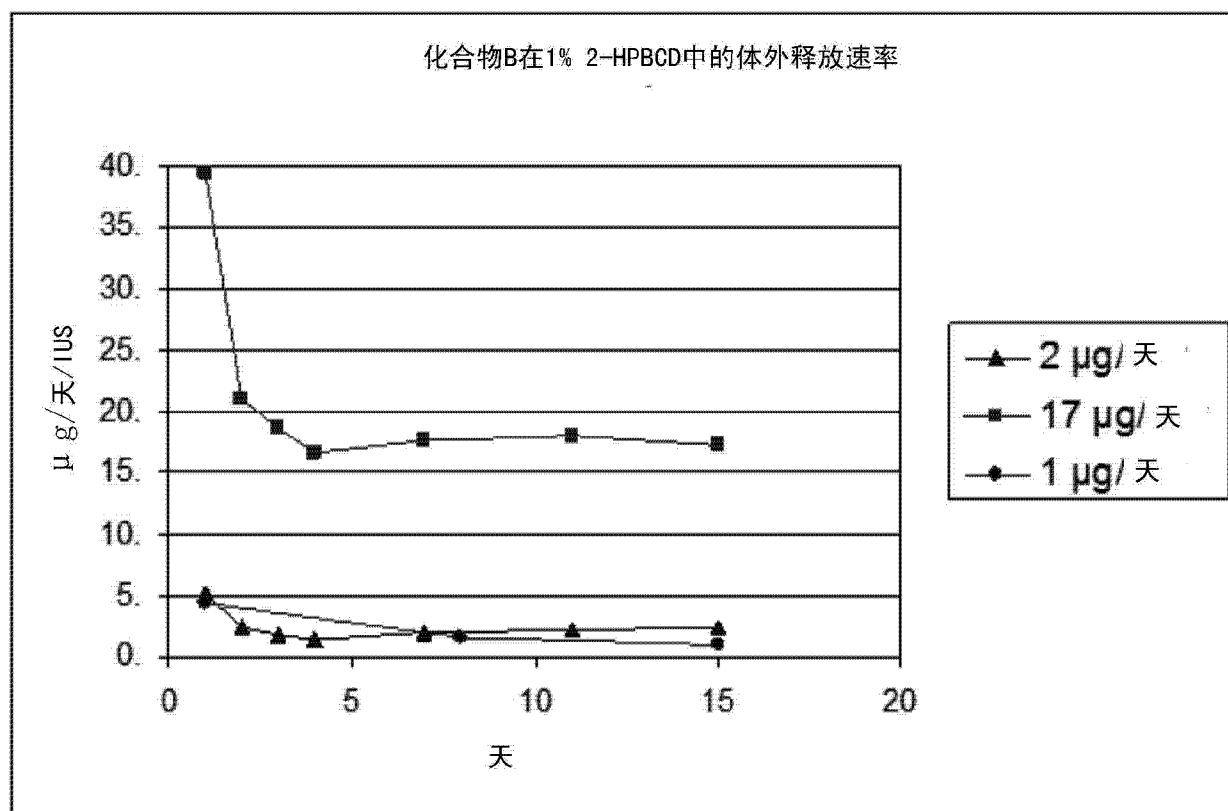
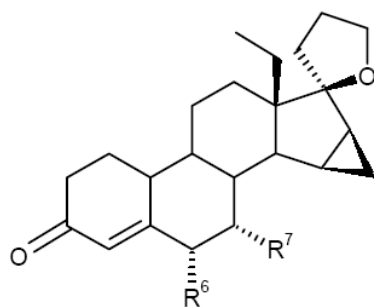


图 8

Abstract

The present invention describes intrauterine use of 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-ones of the general formula (1)



formula (1)

in contraception and gynaecological treatment, and an intrauterine system comprising compounds of formula 1.