



A61K 31/568 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61M 5/30 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004138811/15, 23.05.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.05.2003(30) Конвенционный приоритет:
30.05.2002 EP 02077126.7

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2005

(45) Опубликовано: 10.07.2008 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: KAMISCHKE A. et al. An effective
hormonal male contraceptive using
testosterone undecanoate with oral or
injectable norethisterone preparations. The
journal of clinical endocrinology and
metabolism. Vol.57, no.2, 2002-02, p.530-539.
EP 0 737 477 A1, 16.10.1996. WO 97/03709 A1,
06.07.1996. US 5599302 A, 04.02.1997.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
30.12.2004(86) Заявка РСТ:
EP 03/50192 (23.05.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 03/101539 (11.12.2003)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

ДЕ НЕЙС Хенрик (NL),
ВАН ДЕР ВОРТ Хендрикус Адрианус Антониус
(NL),
ЛЕЙСЕН Дирк (NL)(73) Патентообладатель(и):
Н.В.ОРГАНОН (NL)(54) КОНТРАЦЕПТИВНАЯ ИНЪЕКЦИЯ МАСЛЯНОГО РАСТВОРА, ВВОДИМАЯ
САМОСТОЯТЕЛЬНО

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к медицине и описывает масляный раствор для инъекции субъекту, характеризующийся тем, что он включает 25-200 мг/мл первого компонента, которым является сложный эфир этоноргестрела и 50-400 мг/мл второго компонента, которым является сложный эфир жирной кислоты с длиной цепи от C6 до C12 и 7-альфа-метил-19-нортестостерона, где

сложный эфир прогестогена и сложный эфир андрогена растворены в этилундеканате. Также описано устройство для его введения. Изобретение обеспечивает высокий уровень предрасположенности к лечению при нечастом безболезненном введении без побочных эффектов и без местных реакций. 2 н. и 1 з.п. ф-лы, 2 табл., 14 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/568 (2006.01)**A61K 9/08** (2006.01)**A61P 15/00** (2006.01)**A61M 5/30** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004138811/15, 23.05.2003**(24) Effective date for property rights: **23.05.2003**(30) Priority:
30.05.2002 EP 02077126.7(43) Application published: **10.06.2005**(45) Date of publication: **10.07.2008 Bull. 19**(85) Commencement of national phase: **30.12.2004**(86) PCT application:
EP 03/50192 (23.05.2003)(87) PCT publication:
WO 03/101539 (11.12.2003)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

**DE NEJS Khenrik (NL),
VAN DER VORT Khendrikus Adrianus Antonius
(NL),
LEJSEN Dirk (NL)**

(73) Proprietor(s):

N.V.ORGANON (NL)(54) **CONTRACEPTIVE INJECTION OF OIL SOLUTION INJECTED INDEPENDENTLY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: described oil solution for injection to patient is characterised by the fact that it includes 25-200 mg/ml of the first component which is ethonogestrel ether and 50-400 mg/ml of the second component which the fatty acid ether with chain length within C6 to C12 and

7-alpha-methyl-19-nortestosterone, where progesterone ether and androgen ether are dissolved in ethylundecanoate. Besides, related introduction device is described.

EFFECT: high level of predisposition to treatment implying infrequent painless introduction without by-effects and local reactions.

2 cl, 2 tbl, 6 ex, 15 dwg

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к области (мужской и женской) контрацепции и (мужской и женской) заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Способы контрацепции для мужчин и женщин являются важными для репродуктивного здоровья во всем мире.

Однако до настоящего времени не существует доступных эффективных и рациональных способов мужской контрацепции.

10 Мужская контрацепция стремится подавить сперматогенез посредством подавления гонадотропинов лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Это приводит к уменьшению интратестикулярного тестостерона и прекращению сперматогенеза.

Введение прогестагена приводит к дозозависимому подавлению гипофизарных гонадотропинов и, соответственно, снижению уровня тестостерона и обратимому 15 ингибированию сперматогенеза. Экзогенные андрогены требуются для компенсации пониженного уровня тестостерона. Таким же образом может быть достигнута мужская ЗГТ, приводя к замещению тестостерона экзогенным андрогеном, который является более безопасным для предстательной железы, чем эндогенный тестостерон.

20 Известно применение прогестогенов вместе с андрогенами для использования в качестве мужских контрацептивов (Guerin and Rollet (1998), International Journal of Andrology 11, 187-199).

Однако не предлагалось использовать специфические эфиры этоногестрела для мужской контрацепции и ЗГТ.

25 Кроме того, известно применение прогестогенов вместе с эстрогенами для использования в женской контрацепции (M.Tausk, J.H.H. Thijssen, Tj.B. van Wimersma Greidanus, "Pharmakologie der Hormone", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986).

Прогестагены широко используются для женской контрацепции и в женской ЗГТ. В контрацепции комбинированные прогестаген-эстрогенные пероральные контрацептивы являются наиболее широко применяемыми. Введение такой комбинации приводит к ряду 30 эффектов: она блокирует овуляцию, вмешивается в фазовое развитие эндометрия, что снижает возможность успешной имплантации, и способствует тому, что цервикальная слизь становится настолько вязкой, что препятствует проникновению спермы. Наибольшее количество пиллюль, содержащих только прогестагены (POP), предусматривают только последний упомянутый эффект.

35 Женская ЗГТ направлена на поставку эндогенных эстрогенов для лечения пери- и постменопаузальных жалоб ("приливы", сухость влагалища) и для предотвращения симптомов длительного дефицита эстрогенов. Последние включают остеопороз, ишемическую болезнь сердца, урогенитальное недержание и также возможно болезнь Альцгеймера и рак ободочной и прямой кишки. Недостатками длительного отдельного 40 введения эстрогенов является связанное повышение пролиферации эндометрия, которая, в свою очередь, может повышать риск рака эндометрия. С этой целью при длительных схемах совместно вводят прогестагены из-за их способности снижать пролиферативную активность эпителия эндометрия и индуцировать секреторное превращение.

Однако не предполагалось использовать специфические эфиры этоногестрела для 45 женской контрацепции, женской ЗГТ и лечения/предотвращения гинекологических расстройств.

Также не существует описаний мужских или женских контрацептивных/ЗГТ растворов для самостоятельного введения, что может привести к высокому уровню 50 предрасположенности к лечению. Предрасположенность к лечению является, возможно, наиболее важным фактором в использовании контрацептивов; без хорошей предрасположенности даже наилучшие контрацептивы не оказывают эффекта.

Следовательно, существует необходимость в мужском или женском контрацептиве, который будет иметь высокий уровень степени согласия к лечению у субъектов мужского и

женского пола, подвергающихся контрацепции.

Высокая предрасположенность к лечению зависит от нечастого безболезненного введения без побочных эффектов и без местных реакций.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Изобретение обеспечивает фармацевтическую препаративную форму в виде масляного раствора для инъекций субъекту, включающего контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество длительно действующего прогестогена и контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество длительно действующего андрогена, растворенные в фармацевтически приемлемой масляной среде, где инъекцию субъект вводит самостоятельно безыгольным устройством, устройством с мини-иглой или предварительно заполненным подкожным шприцем и где вводимый объем раствора составляет менее чем 1 миллилитр.

10 Изобретение рассматривает применение длительно действующего прогестогена и длительно действующего андрогена, растворенных в фармацевтически приемлемой масляной среде для получения инъецируемой фармацевтической препаративной формы для мужской контрацепции, где инъекцию вводят с помощью безыгольного устройства, устройства с мини-иглой или предварительно заполненного подкожного шприца и где вводимый объем раствора составляет менее чем 1 миллилитр.

15 Изобретение также обеспечивает набор для инъекции для мужской контрацепции, включающий длительно действующий прогестоген и длительно действующий андроген, растворенные в масляной среде, где инъекцию субъект вводит самостоятельно с помощью безыгольного устройства, устройства с мини-иглой или предварительно заполненного подкожного шприца и где вводимый объем раствора составляет менее чем 1 миллилитр.

20 Изобретение, кроме того, рассматривает способ мужской контрацепции, включающий введение раствора, содержащего контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество длительно действующего прогестогена и контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество длительно действующего андрогена, растворенных в масляной среде, субъекту, где субъект вводит инъекцию самостоятельно безыгольным устройством, устройством с мини-иглой или предварительно заполненным подкожным шприцем и где вводимый объем раствора составляет менее чем 1 миллилитр.

25 Изобретение также рассматривает фармацевтическую препаративную форму в виде масляного раствора для инъекций субъекту, включающего контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество длительно действующего прогестогена и контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество длительно действующего эстрогена, растворенных в масляной среде, субъекту, где инъекцию субъект вводит самостоятельно безыгольным устройством, устройством с мини-иглой или предварительно заполненным подкожным шприцем.

ЧЕРТЕЖИ

30 Фиг.1. Химические структуры гептаноата этоногестрела (энантата этоногестрела), нонаноата этоногестрела, деканоата этоногестрела, ундеканоата этоногестрела, додеканоата этоногестрела, тридеканоата этоногестрела и пентадеканоата этоногестрела.

35 Фиг.2a. Эффект одной внутримышечной (ВМ) инъекции этоногестрела, гептаноата этоногестрела (энантата этоногестрела), нонаноата этоногестрела и ундеканоата этоногестрела на уровень этоногестрела в плазме у здоровых самцов кроликов. Средние и SEM N=3. Фиг.2b.

40 Эффект одной внутримышечной (ВМ) инъекции гептаноата этоногестрела (энантата этоногестрела), нонаноата этоногестрела, деканоата этоногестрела, ундеканоата этоногестрела, додеканоата этоногестрела, тридеканоата этоногестрела на уровень этоногестрела в плазме у здоровых самцов кроликов. Средние и SEM N=3.

45 Фиг.3. Химическая структура MENT-ундеканоата, MENT-буциклата, гептаноата тестостерона (энантата тестостерона) и ундеканоата тестостерона.

50 Фиг.4. Зависящие от времени эффекты одной п/к инъекции 20 мг/кг MENT-ундеканоата (MENT-У), MENT-буциклата (MENT-Б), гептаноата тестостерона (энантата тестостерона),

ТЭ) и ундеканоата тестостерона (ТУ) у кастрированных самцов кроликов на MENT или тестостерон (Т) плазмы. Результаты представляют собой средние N=3.

Фиг.5. Фармакокинетика энантиата тестостерона, ундеканоата тестостерона и буциклата тестостерона после одной ВМ инъекции у мужчин с мужским гипогонадизмом с указанными дозами на уровень сывороточного тестостерона плазмы. Нормальный диапазон сывороточного тестостерона показан пунктирной линией. Взято из E. Nieschlag and H.M. Behre Testosterone Therapy. In: Andrology, Male reproductive health and dysfunction., edited by E. Nieschlag and H.M. Behre, Berlin, Heidelberg and New York: Springer-Verlag, 1997, p.297-309.

Фиг.6. Завершенность инъекции.

Фиг.7. Шкала боли.

Фиг.8. Немедленная оценка боли.

Фиг.9. Шкала ощущения инъекции.

Фиг.10. Ощущение инъекции.

Фиг.11. Местные реакции через 2 часа.

Фиг.12. Местные реакции через 24 часа.

Фиг.13. Местные реакции через 5-7 дней.

Фиг.14. Предпочтения пациента.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение обеспечивает фармацевтическую препаративную форму в виде масляного раствора для инъекции субъекту, включающего контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество длительно действующего прогестогена и контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество длительно действующего андрогена, растворенные в фармацевтически приемлемой масляной среде, где инъекцию субъект вводит самостоятельно с помощью безыгольного устройства, устройства с мини-иглой или предварительно заполненного подкожного шприца и где вводимый объем раствора составляет менее чем 1 миллилитр.

Изобретение, кроме того, рассматривает применение длительно действующего прогестогена и длительно действующего андрогена, растворенных в фармацевтически приемлемой масляной среде для получения инъекционной фармацевтической композиции для мужской контрацепции, где инъекцию вводят с помощью безыгольного устройства, устройства с мини-иглой или предварительно заполненного подкожного шприца и где инъецируемый объем раствора составляет менее чем 1 миллилитр.

Изобретение, кроме того, обеспечивает набор для инъекции для мужской контрацепции, включающий длительно действующий прогестоген и длительно действующий андроген, растворенные в масляной среде, где инъекцию вводит субъект самостоятельно с помощью безыгольного устройства, устройства с мини-иглой или предварительно заполненного подкожного шприца и где вводимый объем раствора составляет менее чем 1 миллилитр.

Изобретение, кроме того, предусматривает способ мужской контрацепции, включающий инъекцию раствора, содержащего контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество длительно действующего прогестогена и контрацептивно и/или терапевтически эффективного количества длительно действующего андрогена, растворенных в масляной среде субъекту, где инъекцию вводит субъект самостоятельно с помощью безыгольного устройства, устройства с мини-иглой или предварительно заполненного подкожного шприца и где вводимый объем раствора составляет менее чем 1 миллилитр.

Подобным образом может быть получена фармацевтическая форма в виде масляного раствора для инъекции субъекту, содержащего контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество длительно действующего прогестогена и контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество длительно действующего эстрогена, растворенных в фармацевтически приемлемой масляной среде, где инъекцию субъект вводит самостоятельно с помощью безыгольного устройства, устройства с мини-иглой или предварительно заполненного подкожного шприца и где вводимый объем раствора составляет менее чем 1 миллилитр.

В предпочтительном варианте изобретения длительно действующим прогестогеном является сложный эфир жирной кислоты с цепочкой длиной от C7 до C15, предпочтительно сложный эфир прогестогена, выбранный из группы, состоящей из этистерона, норэтистерона (норэтиндрона) диметистерона, норэтинодрела, норгестриенона, линестренола, этинодиола, (лево)норгестрела, дезогестрела, гестодена, аллилэстренола, этоногестрела и диеногеста. В специфическом варианте воплощения изобретения прогестоген является сложным эфиром этоногестрела с длиной цепочки жирной кислоты от C10 до C12.

В предпочтительном варианте изобретения длительно действующим андрогеном является сложный эфир жирной кислоты с цепочкой длиной от C6 до C12, предпочтительно сложный эфир тестостерона или эфир 7-альфа-метил-19-нортестостерона (MENT). В специфическом варианте воплощения изобретения сложным эфиром 7-альфа-метил-19-нортестостерона (MENT) является ундеканоеат MENT.

В предпочтительном варианте изобретения предусматривается, что длительно действующим прогестогеном является сложный эфир этоногестрела и длительно действующим андрогеном является сложный эфир 7-альфа-метил-19-нортестостерона (MENT). В наиболее предпочтительном варианте воплощения изобретения сложным эфиром 7-альфа-метил-19-нортестостерона (MENT) является ундеканоеат MENT и сложным эфиром этоногестрела является ундеканоеат этоногестрела и/или деканоеат этоногестрела и/или додеканоеат этоногестрела.

Предполагают, что инъекцию вводят один раз в месяц или один раз в два месяца.

Сложные эфиры прогестогена и тестостерона могут быть получены путем растворения в подходящем количестве масляной среды, такой как арахисовое масло, олеиновая кислота, касторовое масло, этилундеканоеат, миндальное масло, кунжутное масло, кокосовое масло, оливковое масло, соевое масло, (очищенные) триглицериды, сложные эфиры пропиленгликоля, этилолеат и подобные, включая смеси масел. Количество сложных эфиров, которое может быть растворено, различается в зависимости от выбранной среды, но обычно находится в пределах 100-400 мг.

В предпочтительном варианте воплощения изобретения, кроме того, предполагают, что масляной средой является арахисовое масло или этилундеканоеат.

В следующем варианте воплощения изобретения контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество ундеканоеата MENT составляет 50-400 мг и контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество эфира этоногестрела составляет 25-200 мг. В более специфичном варианте изобретения контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество ундеканоеата MENT составляет 50-200 мг и контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество эфира этоногестрела составляет 50-100 мг. В очень специфичном варианте воплощения изобретения контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество ундеканоеата MENT составляет 100 мг, и контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество эфира этоногестрела составляет 50 мг.

Добавки, употребляемые в инъекционных жидкостях, могут быть добавлены к раствору, если необходимо. Подходящие добавки известны специалисту в области техники. Возможные добавки включают жидкости, которые служат для снижения вязкости композиции, например, бензиловый спирт, бензилбензоат, бензилпропионат, этилолеат или этилундеканоеат.

Настоящее изобретение, кроме того, описано в следующих примерах, которые никаким образом не предназначены для ограничения объема изобретения.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1 Кинетика C7, C9, C10, C11, C12 и C13 эфиров этоногестрела у кроликов

Следующие эфиры этоногестрела получали и тестировали на кроликах:

- гептаноеат этоногестрела;
- нонаноеат этоногестрела;
- деканоеат этоногестрела;

- ундеканоеат этоноеестрела;
- додеканоеат этоноеестрела;
- тридеканоеат этоноеестрела.

Также получали пентадеканоеат этоноеестрела.

5 На фиг.1 показана химическая структура данных соединений.

В качестве контроля также включали этоноеестрел.

Получение эфиров этоноеестрела

Методология получения сложных эфиров из спиртов описана, например, Greene, T.W. et al, "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, NY, 1999 (third edition).

10 Получение сложных эфиров из третичных спиртов (как этоноеестрел) может быть выполнено несколькими методиками, например:

1) третичный спирт, карбоновая кислота, ангидрид трифторуксусной кислоты, DE 10132284 (1956); 2) третичный спирт, хлорангидрид, пиридин, Watson, T.G. et al, Steroids 41, 255 (1983); 3) третичный спирт, хлорангидрид, TIOEt, Shafiee, A. et al, Steroids 41, 349 (1983); 4) третичный спирт, ангидрид карбоновой кислоты, TsOH, бензол, Johnson, A.L., Steroids, 20, 263 (1972); и 5) третичный спирт, ангидрид карбоновой кислоты, DMAP, CH₂Cl₂, Shafiee, A. et al, Steroids 41, 349 (1983).

Получение (17 α)-13-этил-11-метилден-17-[[1-оксононил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-она (нонаноат этоноеестрела)

20 а) Раствор нонановой кислоты (1,95 г) в сухом толуоле (8 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали ангидридом трифторуксусной кислоты (2,6 г). Через 30 мин перемешивания добавляли (17 α)-13-этил-17-гидрокси-11-метилден-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он (этоноеестрел, 2,0 г) в сухом толуоле (15 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и соляным раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (толуол/этилацетат 95:5). Продукт (2,08 г) растворяли в этилацетате (40 мл), охлаждали до 0°C и перемешивали с водным гидроксидом натрия (1М, 13 мл) в течение 2 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом; комбинированные органические фазы промывали ледяным водным гидроксидом натрия (1М), водой и соляным раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Колоночная хроматография давала (17 α)-13-этил-11-метилден-17-[[1-оксононил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он (1,25 г).

35 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (м, 1H), 5,08 (уш. с., 1H), 4,85 (уш. с., 1H), 2,82 (ддд, 1H, J=14,8, 9,5 и 6,3 Гц), 2,73 (д, 1H, J=12,8 Гц), 2,69-2,19 (м), 2,63 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,21 (м), 1,15 (м, 1H), 1,05 (т, 3H, J=7,5 Гц), 0,88 (т, 3H, J=7,1 Гц).

Измеренная масса [M+H]⁺465,3358. Рассчитанная масса [M+H]⁺465, 3363.

Способом, аналогичным методике, описанной выше, получали гептаноат этоноеестрела, деканоат этоноеестрела, ундеканоеат этоноеестрела, додеканоеат этоноеестрела, тридеканоеат этоноеестрела и пентадеканоеат этоноеестрела.

40 б) (17 α)-13-этил-11-метилден-17-[[1-оксогептил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он (гептаноат этоноеестрела).

45 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (м, 1H), 5,08 (уш. с., 1H), 4,85 (уш. с., 1H), 2,82 (ддд, 1H, J=14,8, 9,5 и 6,3 Гц), 2,73 (д, 1H, J=12,6 Гц), 2,68-2,19 (м), 2,63 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,24 (м), 1,15 (м, 1H), 1,05 (т, 3H, J=7,5 Гц), 0,89 (т, 3H, J=7,1 Гц).

Измеренная масса [M+H]⁺437,3027. Рассчитанная масса [M+H]⁺437,3050.

с) (17 α)-13-этил-11-метилден-17-[[1-оксодецил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он (деканоеат этоноеестрела).

50 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (уш. с., 1H), 5,08 (уш. с., 1H), 4,84 (уш. с., 1H), 2,82 (м, 1H), 2,73 (д, 1H, J=12,6 Гц), 2,67-2,18 (м), 2,63 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,21 (м), 1,15 (м, 1H), 1,06 (т, 3H, J=7,5 Гц), 0,88 (т, 3H, J=7,1 Гц).

Измеренная масса [M+H]⁺479,3508. Рассчитанная масса [M+H]⁺479,3519.

d) (17 α)-13-этил-11-метил-17-[[[(1-оксоундецил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он (ундеканоат этоногестрела).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 5,89 (м, 1H), 5,08 (уш. с., 1H), 4,85 (уш. с., 1H), 2,82 (ддд, 1H, J=14,8, 9,5 и 6,3 Гц), 2,73 (д, 1H, J=12,6 Гц), 2,68-2,18 (м), 2,63 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,21 (м), 1,06 (т, 3H, J=7,5 Гц), 0,88 (т, 3H, J=7,1 Гц).

Измеренная масса [M+H]⁺493,3664. Рассчитанная масса [M+H]⁺493,3676.

e) (17 α)-13-этил-11-метил-17-[[[(1-оксододецил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он (додеканоат этоногестрела).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (уш. с., 1H), 5,08 (уш. с., 1H), 4,85 (уш. с., 1H), 2,82 (м, 1H), 2,73 (д, 1H, J=12,6 Гц), 2,65-2,18 (м), 2,64 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,20 (м), 1,15 (м, 1H), 1,06 (т, 3H, J=7,5 Гц), 0,88 (т, 3H, J=7,1 Гц).

Измеренная масса [M+H]⁺507,3829. Рассчитанная масса [M+H]⁺507,3832.

f) (17 α)-13-этил-11-метил-17-[[[(1-оксотридецил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он (тридеканоат этоногестрела).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (уш. с., 1H), 5,08 (уш. с., 1H), 4,85 (уш. с., 1H), 2,82 (м, 1H), 2,73 (д, 1H, J=12,6 Гц), 2,65-2,18 (м), 2,64 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,20 (м), 1,15 (м, 1H), 1,06 (т, 3H, J=7,5 Гц), 0,89 (т, 3H, J=7,1 Гц).

Измеренная масса [M+H]⁺521,4007. Рассчитанная масса [M+H]⁺521,3989.

g) (17 α)-13-этил-11-метил-17-[[[(1-оксопентадецил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он (пентадеканоат этоногестрела).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (уш. с., 1H), 5,08 (уш. с., 1H), 4,85 (уш. с., 1H), 2,82 (м, 1H), 2,73 (д, 1H, J=12,6 Гц), 2,65-2,19 (м), 2,63 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,20 (м), 1,15 (м, 1H), 1,06 (т, 3H, J=7,5 Гц), 0,89 (т, 3H, J=7,1 Гц).

Измеренная масса [M+H]⁺549,4278. Рассчитанная масса [M+H]⁺549,4302.

Фармакокинетические исследования на кроликах

Для определения фармакокинетического профиля различных эфиров этоногестрела после парентерального введения была выбрана модель в/м введения кастрированным кроликам вместо п/к. Кроликам вводили инъекцию однократно (день 1) указанных эфиров этоногестрела 20 мг/кг в арахисовом масле (с концентрацией 40 мг/мл). В день 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 21, 28, 35, 49, 63, 77, 92, 106, 120 и 133 получали кровь из артерии уха в пробирки, содержащие ЭДТА. Получали плазму с ЭДТА (1500 g, 15 мин) и хранили при -20°C. Количество исходного соединения (этоногестрела) определяли в данных образцах с помощью ЖХ-MSMS. Нижний предел данного нового исследования составил 0,5 нмоль/л, от 0 до 250 нмоль/л была получена линейная кривая с коэффициентом корреляции 0,9998.

Как показано на фиг.2а, этоногестрел как таковой приводил к очень высоким пиковым уровням (200 нмоль/л), которые уменьшались на 28 день до уровня этоногестрела ниже 1 нмоль/л.

Этоногестрел-гептаноат также давал повышение до высоких исходных пиковых уровней этоногестрела (120 нмоль/л). Этоногестрел-нонаноат давал более низкие пиковые уровни и длительную продолжительность с уровнем этоногестрела в плазме выше 1 нмоль/л. По сравнению с другими двумя эфирами на фиг.2а ундеканат этоногестрела давал наиболее оптимальный баланс между исходными пиковыми уровнями (максимум 13 нмоль/л через восемь дней) и продолжительностью действия (более чем 92 дня выше 1 нмоль/л).

Как показано на фиг.2b, деканоат этоногестрела давал исходный пиковый уровень 24 нмоль/л через 5 дней, тогда как додеканоат этоногестрела давал исходный пиковый уровень 9 нмоль/л через 8 дней. С тридеканоатом этоногестрела не наблюдали исходного уровня этоногестрела.

На фиг.2а и 2b показано, что предпочтительными эфирами этоногестрела являются деканоат этоногестрела, ундеканат этоногестрела и додеканоат этоногестрела.

ПРИМЕР 2 - Кинетика двух сложных эфиров MENT у кроликов

Фармакокинетический профиль MENT-ундеканоата и MENT-буциклата сравнивали с

энантатом тестостерона и ундеканоатом тестостерона.

На фиг.3 показаны химические структуры данных эфиров андрогена.

MENT-ундеканоат получали преимущественно, как описано в WO 99/67271. MENT-буциклат получали, как описано в WO 99/67270. Энантат и ундеканоат тестостерона

5 коммерчески получали от Diosynth, Oss, the Netherlands.

Фармакокинетические исследования на кроликах

Для определения фармакокинетического профиля различных эфиров андрогена после п/к введения была выбрана модель кастрированных кроликов в качестве модели, которая наиболее походит на людей. Кроликам вводили инъекцию однократно (день 1) указанных

10 эфиров андрогена 20 мг/кг в арахисовом масле (с концентрацией 100 мг/мл). В день 2, 3, 4, 5, 8, 15, 22, 36, 44 и 58 получали кровь из артерии уха в пробирки, содержащие ЭДТА. Получали плазму с ЭДТА (1500 g, 15 мин) и хранили при -20°C.С помощью ЖХ-MSMS количество исходного соединения (тестостерона или MENT) определяли в данных образцах. Низший предел этого нового исследования составил 2 нмоль/л, от 0-500

15 нмоль/л получали линейную кривую с коэффициентом корреляции 0,9998.

Как показано на фиг.4, как с MENT-ундеканоатом, так и с MENT-буциклатом был обнаружен фармакокинетический профиль высвобождаемого MENT, который сходен с таковым контрольного соединения ундеканоата тестостерона в отношении высвобождающегося тестостерона. Энантат тестостерона приводил к высокому пику

20 тестостерона через 2 дня после инъекции.

Следовательно, у кроликов при обоих MENT-эфирах не наблюдали исходного повышения MENT, с одной стороны, и наблюдали длительное высвобождение MENT, с другой стороны, что наводит на мысль о более оптимальных фармакокинетических свойствах, чем применяемый стандартный энантат тестостерона.

25 У людей оптимальную фармакокинетику получали у ундеканоата тестостерона: низкое исходное высвобождение и стабильные уровни большей длительности (фиг.5). Так как у кроликов фармакокинетический профиль двух MENT-эфиров был очень похож на таковой тестостерон-ундеканоата (фиг.4), ожидают оптимальную фармакокинетику обоих MENT-эфиров у людей.

30 ПРИМЕР 3 Растворимость и вязкость MENT-ундеканоата и ундеканоата этоногестрела в различных растворителях

Для определения растворимости и вязкости ундеканоата MENT и ундеканоата этоногестрела, использовали различные растворители:

- этилундеканоат;
- 35 - этилундеканоат+50% бензилбензоат;
- арахисовое масло;
- арахисовое масло+50% бензилбензоат.

С использованием этих растворителей получали следующие растворы:

- 100 мг/мл ундеканоата этоногестрела в различных растворителях;
- 40 - 50 мг/мл ундеканоата этоногестрела в различных растворителях;
- 200 мг/мл ундеканоата MENT в различных растворителях;
- 100 мг/мл ундеканоата MENT в различных растворителях;
- 50 мг/мл ундеканоата этоногестрела+100 мг/мл ундеканоата MENT в различных

растворителях.

45 Два комбинированных растворителя получали путем добавления 50 грамм этилундеканоата или арахисового масла к 50 граммам бензилбензоата. Раствор этилундеканоата+50% бензилбензоата фильтровали через 0,22 мкм фильтр Durapore для получения чистого бесцветного раствора. Раствор арахисового масла+50% бензилбензоата не фильтровали.

50 Растворимость соединений в растворителях определяли визуально. Вязкость определяли с использованием модели Brookfield DV-III. Плотность растворов определяли с использованием денситометра Mettler Toledo DA-100M.

Таблица 1
Вид, вязкость и плотность растворителей

Растворитель	Вид	Вязкость	Плотность
Этилундеканат	Прозрачный бесцветный раствор	2,6	0,861
Этилундеканат+50% бензилбензоат	Прозрачный бесцветный раствор	3,9	0,975
Арахисовое масло	Прозрачный желтоватый раствор	64,1	0,913
Арахисовое масло+50% бензилбензоат	Прозрачный желтоватый раствор	22,9	1,007
Бензилбензоат	Прозрачный желтоватый раствор	8,5	1,117

Растворы этилундеканата, этилундеканата+50% бензилбензоата и арахисового масла+50% бензилбензоата нет необходимости нагревать. Для растворения 200 мг/мл ундеканата MENT в арахисовом масле необходимо нагревание до приблизительно 50°C.

Исследуемыми концентрациями были 100 мг/мл ундеканата этоногестрела, 200 мг/мл ундеканата MENT в различных растворителях. Результаты суммированы в таблице 2.

Таблица 2 Вид, вязкость и плотность окончательных растворов					
Растворитель	Ундеканат этоногестрела (мг/мл)	Ундеканат MENT (мг/мл)	Вид	Вязкость (сП)	Плотность (г/мл)
Этилундеканат	50	-	Прозрачный бесцветный раствор	3,2	0,870
	-	100	Прозрачный бесцветный раствор	4,0	0,879
	50	100	Прозрачный бесцветный раствор	4,4	0,886
Этилундеканат+50% бензилбензоат	50	-	Прозрачный бесцветный раствор	4,7	0,978
	-	100	Прозрачный бесцветный раствор	6,1	0,979
	50	100	Прозрачный бесцветный раствор	7,0	0,979
Арахисовое масло	50	-	Прозрачный желтоватый раствор	76,6	0,919
	-	100	Прозрачный желтоватый раствор	97,2	0,924
	50	100	Прозрачный желтоватый раствор	99,7	0,935
Арахисовое масло+50% бензилбензоат	50	-	Прозрачный желтоватый раствор	28,1	1,006
	-	100	Прозрачный желтоватый раствор	35,0	1,009
	50	100	Прозрачный желтоватый раствор	39,1	1,008

Комбинацию этоногестрел-ундеканата и MENT-ундеканата растворяли в желаемой концентрации 50 мг/мл этоногестрел-ундеканата и 100 мг/мл MENT-ундеканата во всех четырех тестируемых растворителях. Как этоногестрел-ундеканат, так и MENT-ундеканат могут быть растворены дважды в желаемой концентрации во всех четырех тестируемых растворителях. Не наблюдается осадения при комнатной температуре, когда 50 мг/мл этоногестрел-ундеканата и 100 мг/мл MENT-ундеканата растворяли во всех четырех растворителях.

Вязкость этилундеканата и этилундеканата+50% бензилбензоата была значительно ниже, чем вязкость арахисового масла и арахисового масла+50% бензилбензоата. Вязкость композиции 50 мг/мл ундеканата этоногестрела+100 мг/мл ундеканата MENT в четырех различных растворителях была наименьшей (4 сП) для раствора этилундеканата, затем раствор этилундеканата+50% бензилбензоата (7 сП) и арахисового масла+50% бензилбензоата (39 сП). Вязкость раствора арахисового масла была значительно выше, чем вязкость других растворов (100 сП).

ПРИМЕР 4 - Фармакологическое действие эфиров этоногестрела у мужчин

Фармакологическое действие эфиров этоногестрела у мужчин проводили в отношении подавляющего действия на эндогенный тестостерон у кроликов, как описано в Wu, F.C., Balasubramanian, R., Mulders, T.M. and Coeling-Bennink H.J., Oral progestogen combined with testosterone as a potential male contraceptive: additive effects between desogestrel and testosterone enanthate in suppression of spermatogenesis, pituitary-testicular axis, and lipid metabolism, J. Clin. Endocrinol. Metab 84 (1):

112-122, 1999. Эффект одной пк/вм инъекции различных эфиров этоногестрела на тестостерон плазмы измеряли на 7 день у зрелых самцов кроликов.

ПРИМЕР 5 - Фармакологическое действие эфиров этоногестрела у женщин

Фармакологическое действие эфиров этоногестрела у женщин тестировали в

5 классическом тесте Клауберга. Незрелым самкам кроликов, получавшим эстрадиол в течение 8 дней, вводили однократно пк/вм различные эфиры этоногестрела (на день 8 после полудня). Вскрытие проводили после полудня на день 13 и оценивали прогестагенную активность на сечениях матки в соответствии с McPhail et al., The assay of progestin. J. of Physiology, 1934, 83: 145-156.

10 ПРИМЕР 6 - Безыгольное введение арахисового масла людям-добровольцам

Арахисовое масло вводили безыгольным устройством и посредством иглы и шприца для сравнения шести параметров:

(1) завершенность инъекции; (2) боль при инъекции; (3) ощущение инъекции; (4) местные реакции; (5) предпочтения субъекта; и (6) системные побочные эффекты.

15 Сорок восемь (48) здоровых мужчин в возрасте 18-70 лет были выбраны для открытого, рандомизированного, четко контролируемого исследования. Мужчин разделили на четыре группы.

Группа 1: внутримышечная инъекция арахисового масла и 10% бензилового спирта с помощью иглы и шприца в.м. (1,5 дюйма, игла 20 размера) - называемого устройством А.

20 Группа 2: подкожная инъекция арахисового масла и 10% бензилового спирта с помощью иглы и шприца п.к. (1,0 дюйм, игла 20 размера) - называемого устройством В.

Группа 3: внутримышечная инъекция арахисового масла и 10% бензилового спирта безыгольным устройством Medi-Jector Needle Free System (MJ7) ВМ (пружина с силой компрессии/декомпрессии 100 фунтов, 0,014 устье (перепад давления)) - называемого

25 устройством С.

Группа 4: подкожная инъекция арахисового масла и 10% бензилового спирта безыгольным устройством Medi-Jector Needle Free System (MJ7) ПК (пружина с силой компрессии/декомпрессии 85 фунтов, 0,011 устье (перепад давления)) - называемого

30 Мужчины посещали клинику три раза. Во время первого визита пациентов обучали, как самостоятельно вводить два сеанса инъекций, состоящих из двух инъекций, с интервалом 2 часа. Каждый сеанс проводили или ВМ или ПК иглами или MediJector. Инъекции рандомизированно вводили в правую или левую и верхнюю или нижнюю часть бедра.

Местные реакции (боль, зуд, покраснение, отек, образование синяка и ощущение)

35 оценивали непосредственно после каждой инъекции и через два часа после инъекции и заполняли опросник предпочтений пациента.

Во время второго визита, через 24 часа, оценивали местные реакции и любые побочные явления. Во время третьего визита, через 5-7 дней, снова оценивали местные реакции и побочные явления.

40 Завершенность инъекции

Для оценки завершенности инъекции использовали следующую шкалу степени проникновения:

(1) - все масло проникло в кожу; (2S)- легкая влажность на коже; (2) - большая часть масла проникла в кожу; (3) - около половины масла проникло в кожу; (4) - очень

45 мало масла проникло в кожу.

На фиг.6 показаны результаты. Наиболее полная инъекция была достигнута с помощью ВМ иглы и затем с помощью ВМ MediJector (устройства А и С соответственно).

Боль при инъекции

Для оценки боли использовали шкалу боли (фиг.7). Фиг.8 ясно показывала, что

50 наименьшую боль испытывали при применении ВМ MediJector и наибольшую боль - ВМ иглы.

Ощущение инъекции

Для оценки ощущения инъекции использовали шкалу, представленную на фиг.9. На

фиг.10 показано, что оба устройства MediJector вызывали меньшее ощущение инъекции.

Местные реакции

Для оценки местных реакций использовали следующую шкалу оценки по 4 баллам:

0 - нет реакции; 1 - слабая реакция; 2 - умеренная реакция; 4 - тяжелая реакция.

5 На фиг.11 показаны местные реакции через 2 часа, на фиг.12 - через 24 часа и на фиг.13 - через 5-7 дней.

Предпочтения субъекта

Опросник предпочтений пациента включал следующие вопросы:

Вопрос 1. Какими в общем Вы находите инъекции устройствами А, В, С, D?

10 - очень неприятными; - чем-то неприятными; - слегка неприятными; - чуть-чуть неприятными; - совсем не неприятными.

Вопрос 2. Хотели бы Вы, чтобы доктор вводил вам инъекцию устройствами А, В, С, D?

- очень хотел бы; - отчасти хотел бы; - все равно;

-отчасти не хотел бы; - очень не хотел бы.

15 Вопрос 3. Хотели бы Вы самостоятельно вводить себе инъекцию устройствами А, В, С, D?

- очень хотел бы; - отчасти хотел бы; - все равно;

- отчасти не хотел бы; - очень не хотел бы.

20 Вопрос 4. Какое устройство Вы бы больше всего хотели использовать для введения себе инъекций дома?

- BM иглу и шприц (устройство А); - ПК иглу и шприц (устройство В); - BM MediJector (устройство С); - ПК MediJector (устройство D).

На фиг.14 показаны результаты опросника.

Системные побочные эффекты

25 Всего сообщали о 7 побочных эффектах: 2 волдыря и 5 корочек в месте инъекции.

Эффекты все были легкие и относились ко всем четырем устройствам. Эффекты, возможно, были связаны с маслом.

Заключение

30 Вышеописанное исследование показывает, что п/к введение масла имеет некоторый процент влажных инъекций.

BM и ПК MediJector были значительно менее болезненными, чем иглы. Они также расценивались как более приятные.

Даже хотя MediJector имели большую частоту местных реакций (легких и клинически незначимых), субъекты проявили значительное предпочтение безыгольным MediJector.

35 С целью достижения большей завершенности инъекции BM MediJector может быть увеличена сила упругости. Другой возможностью является использование устройства с мини-иглой.

Формула изобретения

40 1. Масляный раствор для инъекции субъекту, характеризующийся тем, что он включает 25-200 мг/мл первого компонента, которым является сложный эфир этоногестрела и 50-400 мг/мл второго компонента, которым является сложный эфир жирной кислоты с длиной цепи от C6 до C12 и 7-альфа-метил-19-нортестостерона, где сложный эфир прогестогена и сложный эфир андрогена растворены в этилундеканоате.

45 2. Раствор по п.1, в котором прогестогеном является сложный эфир ундеканата этоногестрела.

3. Устройство для инъекции субъекту, характеризующееся тем, что оно представляет собой безыгольное устройство, устройство с мини-иглой или предварительно заполненный подкожный шприц, содержащее менее чем 1 мл терапевтически эффективного количества 50 масляного раствора для инъекции субъекту, включающего 25-200 мг/мл первого компонента, которым является сложный эфир этоногестрела и 50-400 мг/мл второго компонента, которым является сложный эфир жирной кислоты с длиной цепи от C6 до C12 и 7-альфа-метил-19-нортестостерона, где сложный эфир прогестогена и сложный эфир

андрогена растворены в арахисовом масле или этилундеканате.

5

10

15

20

25

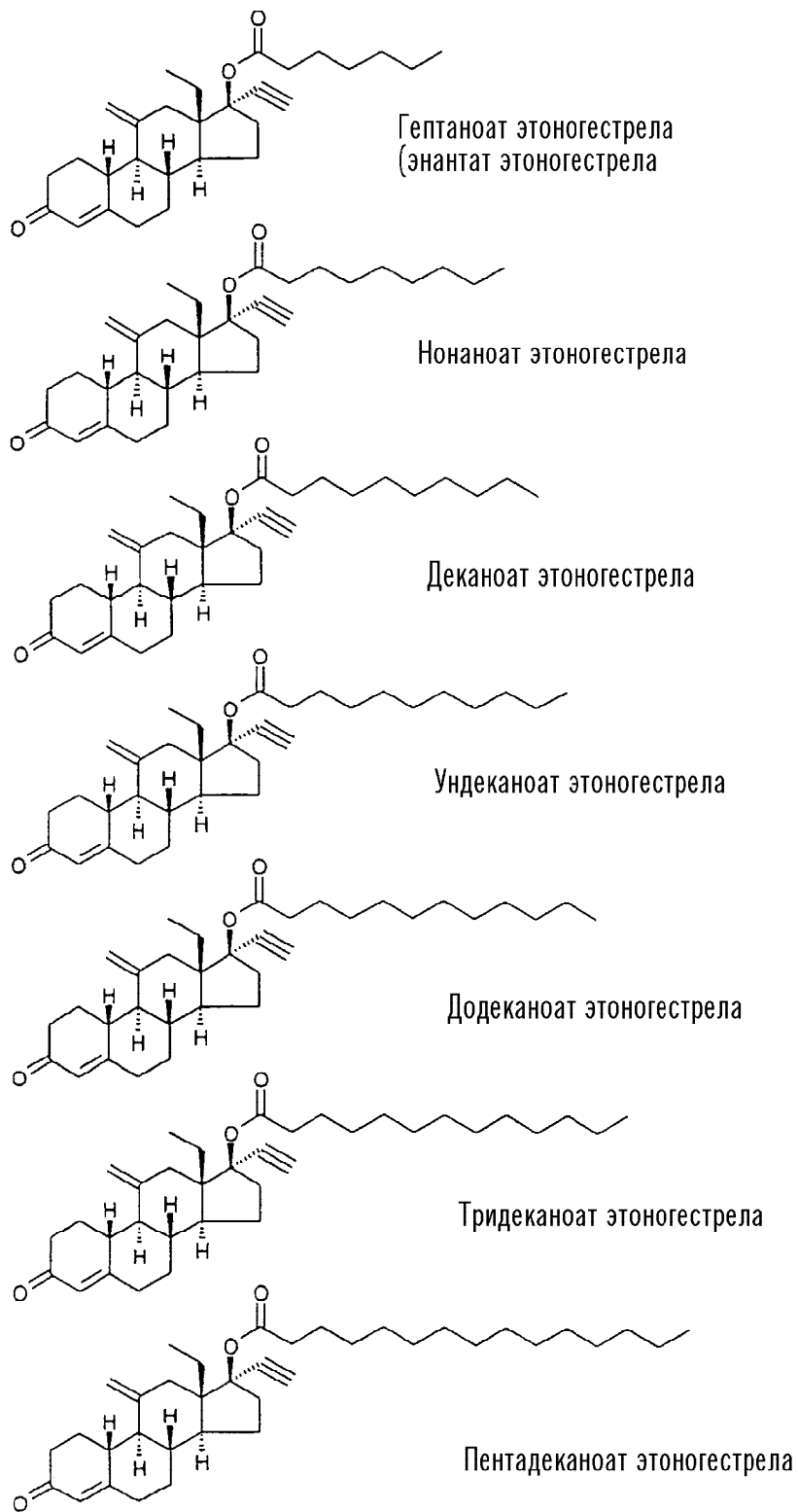
30

35

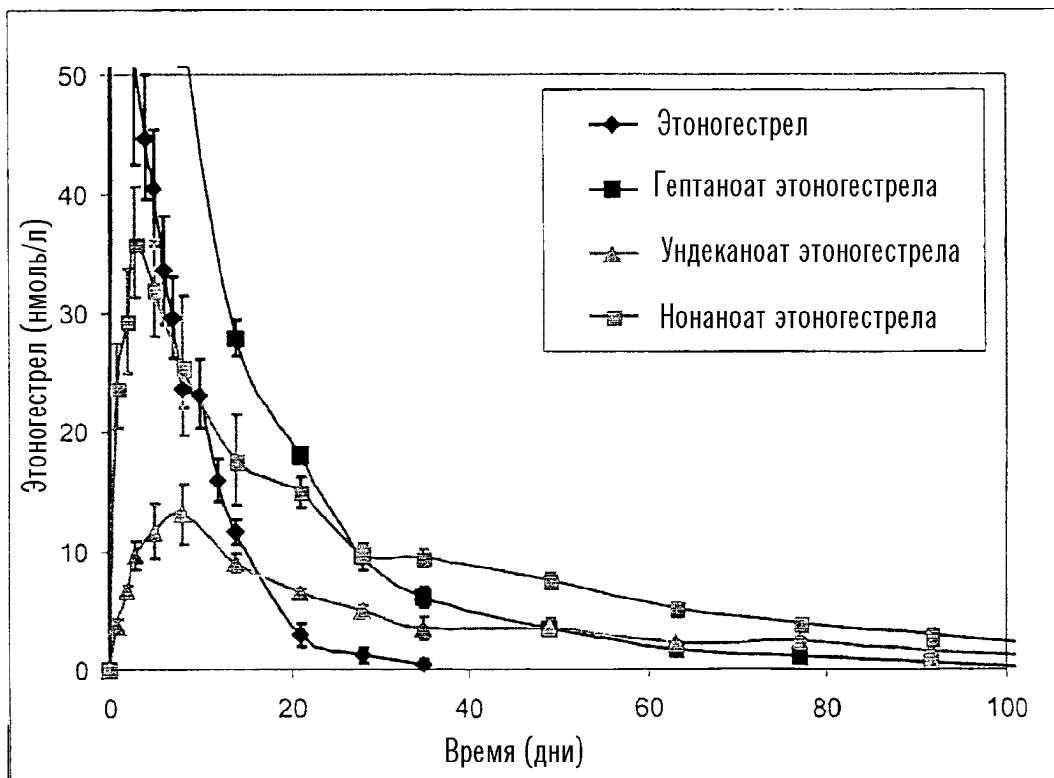
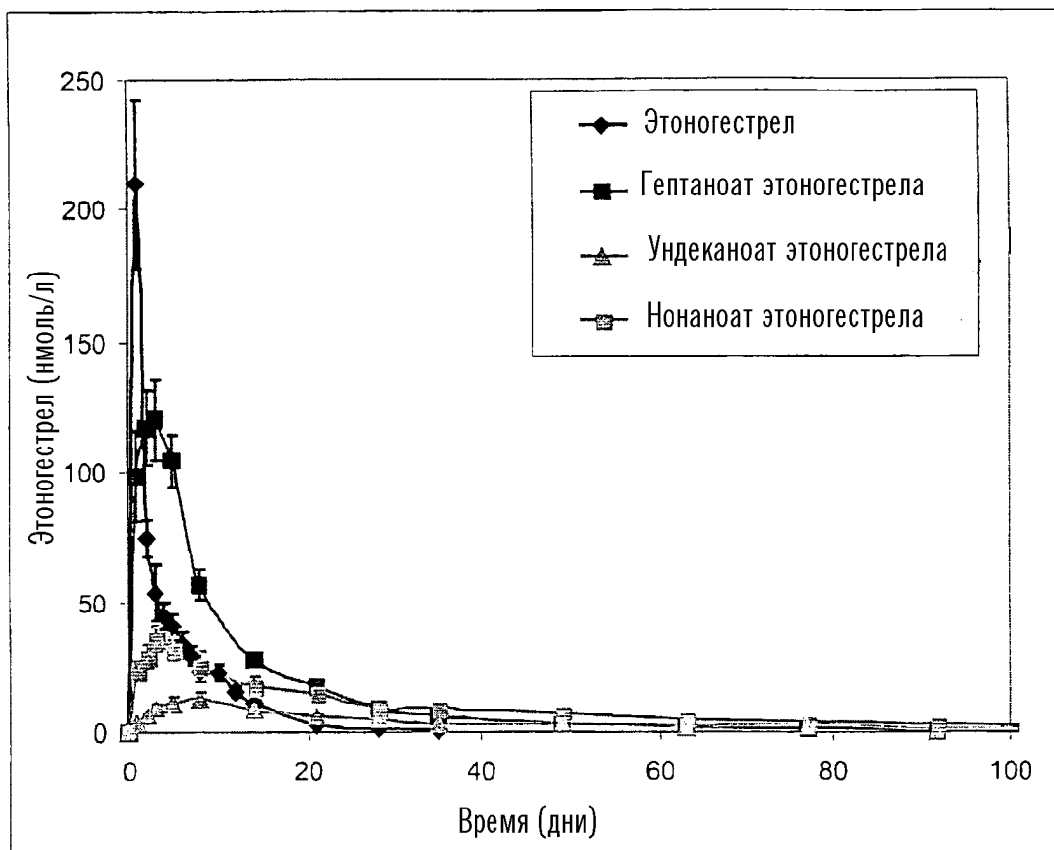
40

45

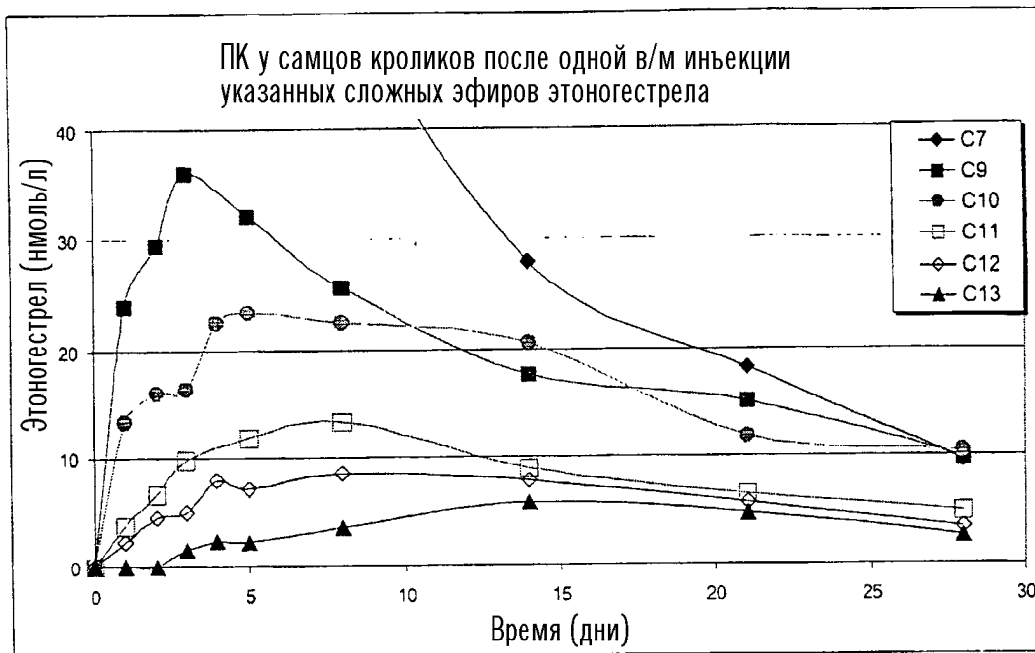
50



ФИГ. 1

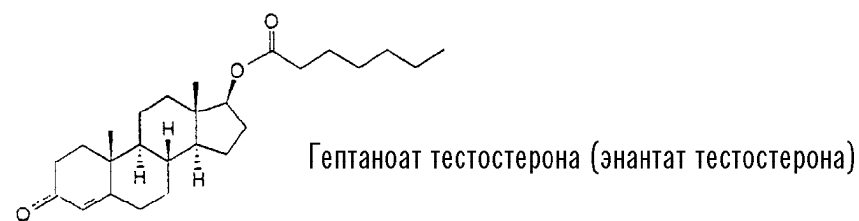
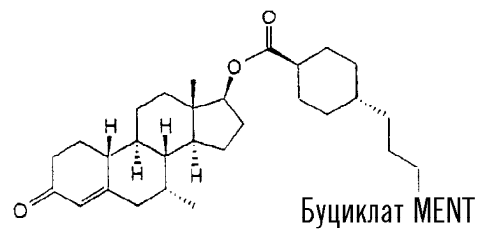
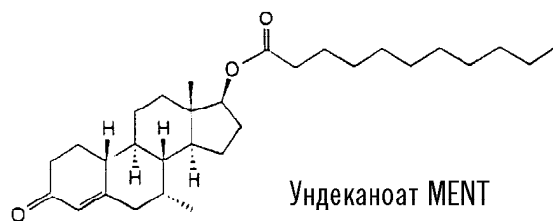


ФИГ. 2а

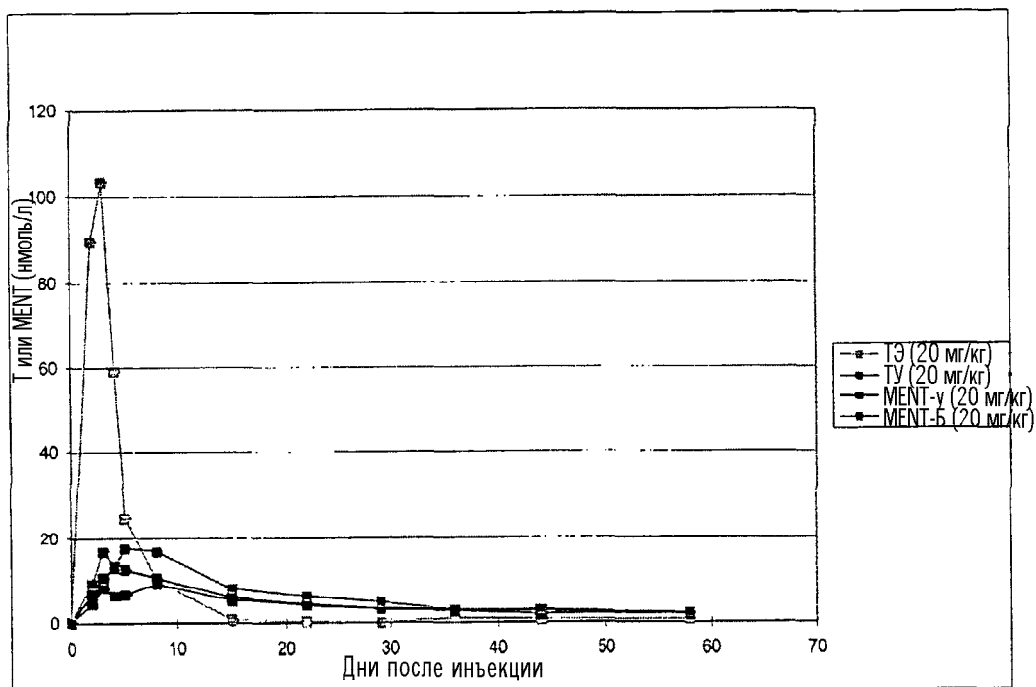


- C7: Гептаноат этоногестрела
 C9: Нонаноат этоногестрела
 C10: Деканоат этоногестрела
 C11: Ундеканоат этоногестрела
 C12: Додеканоат этоногестрела
 C13: Тридеканоат этоногестрела

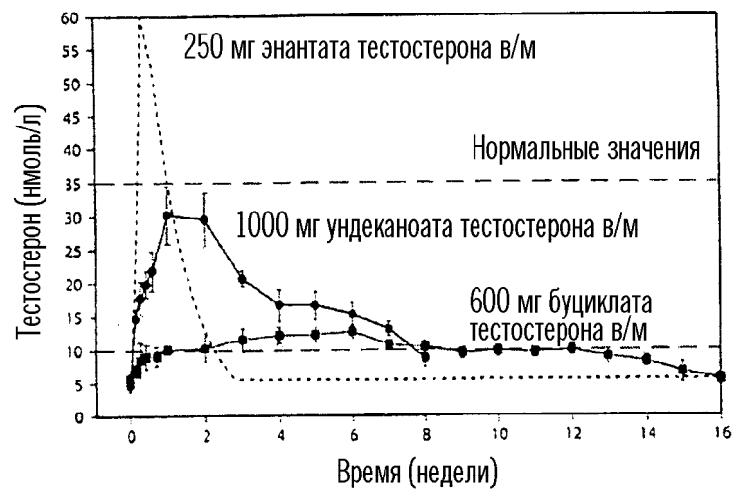
ФИГ. 2b



ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5
Завершенность инъекции

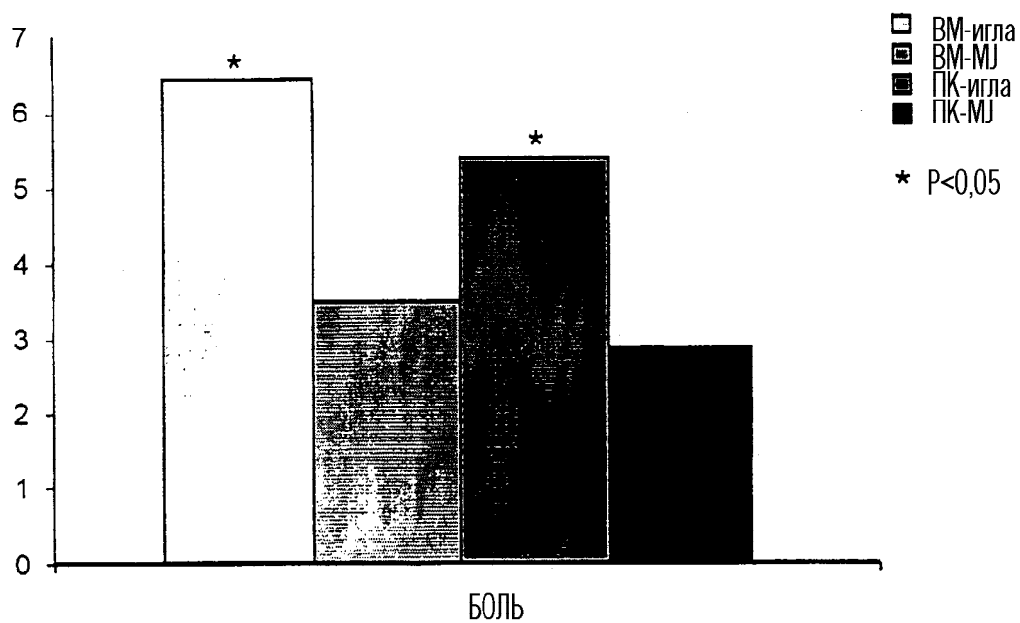


ФИГ. 6

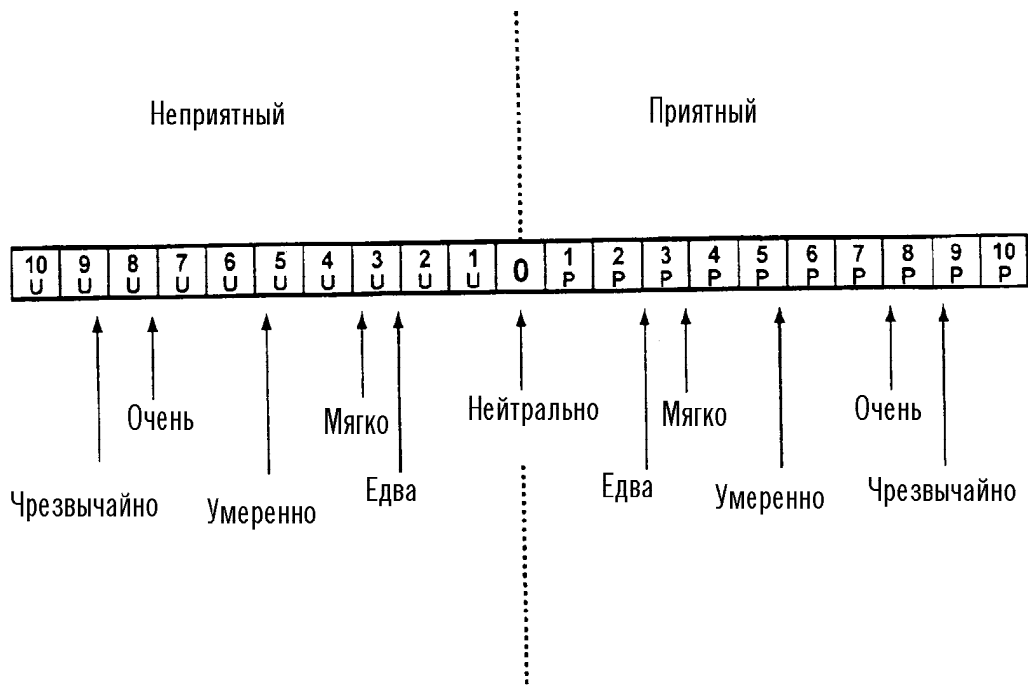


ФИГ. 7

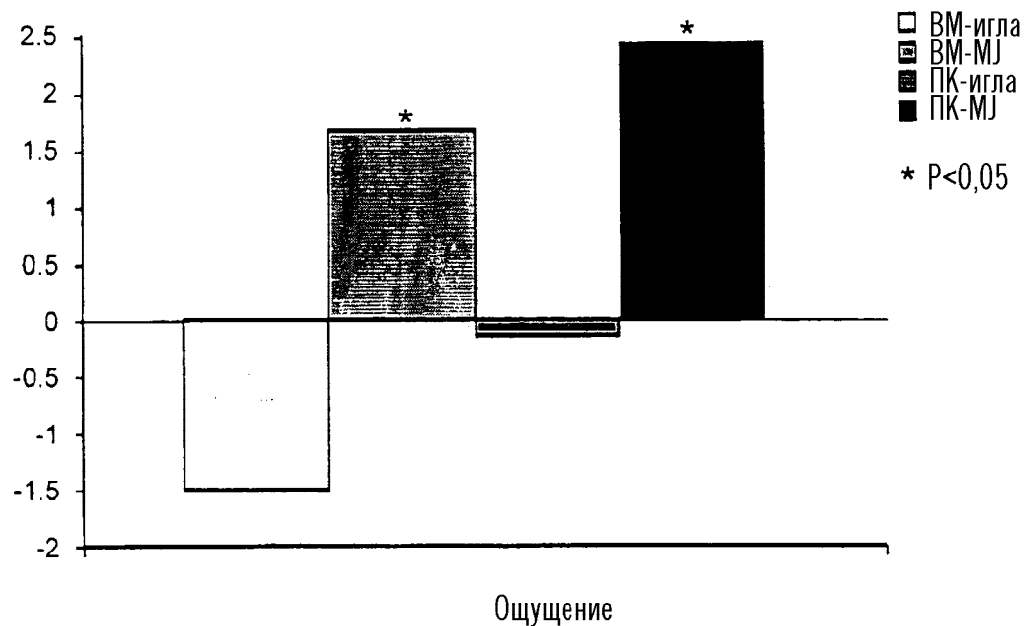
ШКАЛА НЕМЕДЛЕННОЙ БОЛИ



ФИГ. 8

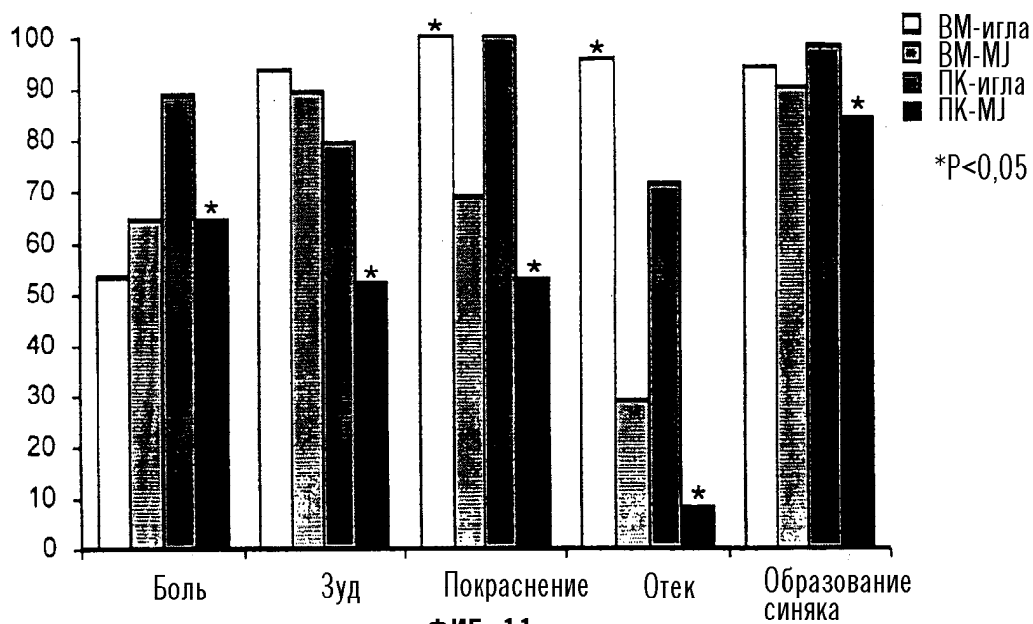


ФИГ. 9
Ощущение инъекции



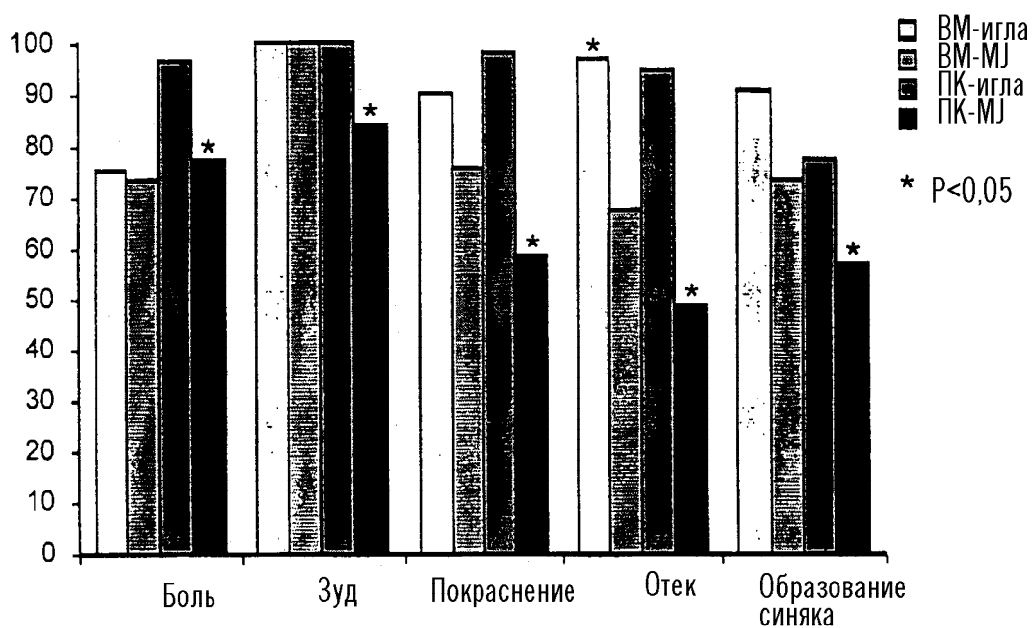
ФИГ. 10

Местные реакции (2 ч) % сообщения отсутствия реакции



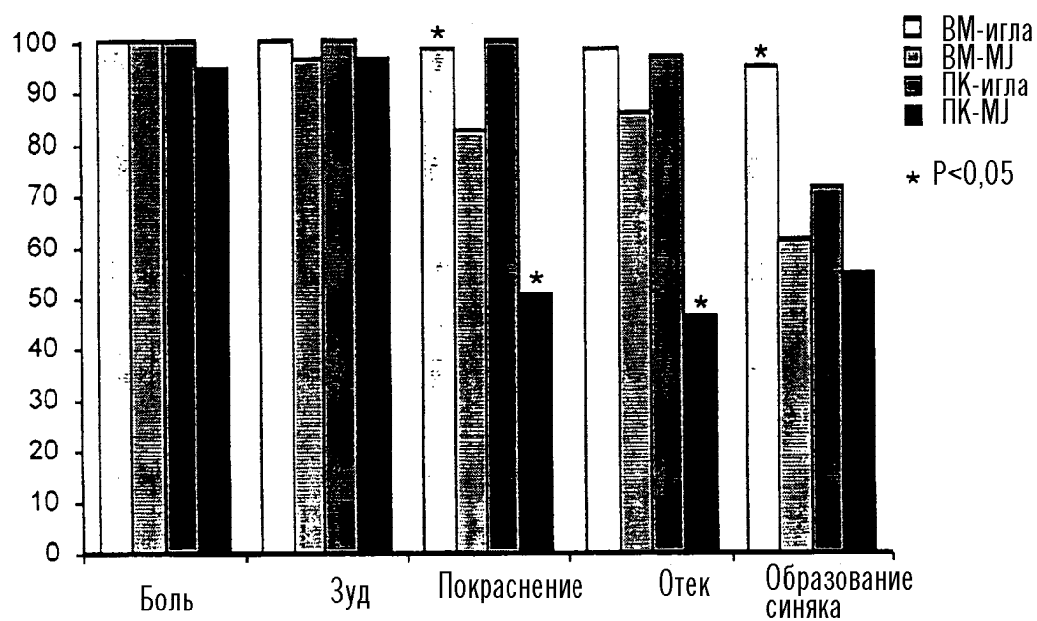
ФИГ. 11

Местные реакции (24 ч) % сообщения отсутствия реакции



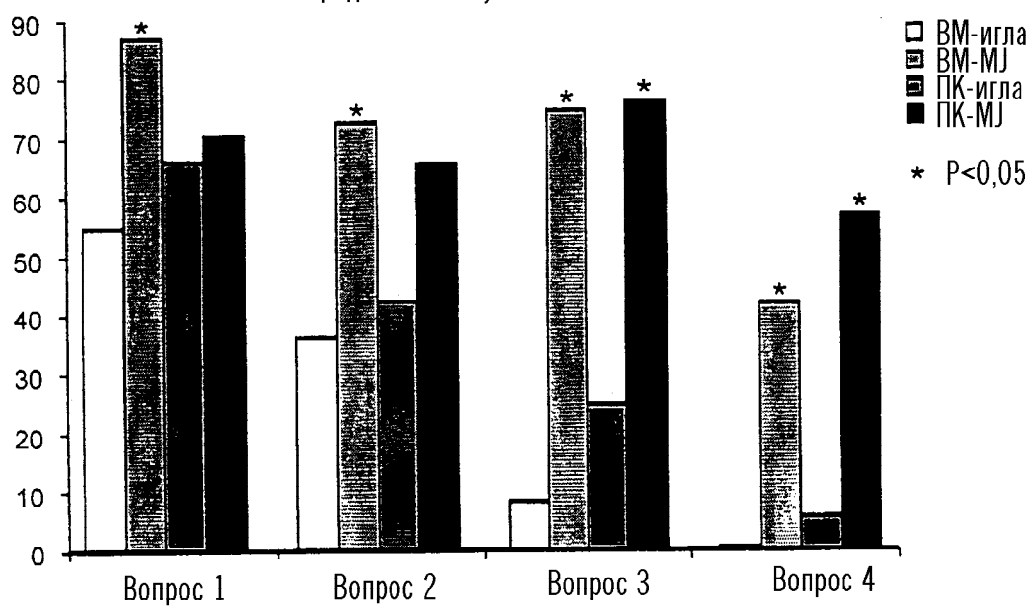
ФИГ. 12

Местные реакции (5-7 дней) % соотношения отсутствия реакции



ФИГ. 13

Предпочтения субъекта



ФИГ. 14