



(19) **UA** (11) **77 150** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002032429, 31.08.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.11.2006

(30) Приоритет: 31.08.1999 US 09/386,133

(46) Дата публикации: 15.11.2006А61К 31/567
20060101CFI20051220RHUA А61Р
15/18 20060101ALI20051220RHUA

(86) Заявка РСТ:
РСТ/В00/02053, 20000831

(72) Изобретатель:

Швалиц Кристоф, DE,
Эльгер Вальтер, DE,
Шуберт Герд, DE

(73) Патентовладелец:

ШЕРИНГ АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(54) ПРИМЕНЕНИЕ МЕЗОПРОГЕСТИНОВ J 867, J 912 ИЛИ J 1042 ДЛЯ КОНТРАЦЕПЦИИ У ЖЕНЩИН,
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И НАБОР (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к женской контрацепции. Указанная контрацепция предусматривает введение эффективных количеств мезопрогестина женщине в целях контрацепции. Мезопрогестин можно применять и в комбинации с эстрогеном. Мезопрогестины в контексте данного изобретения определяются как соединения, обладающие как агонистической, так и антагонистической активностью относительно рецептора прогестерона (PR) *in vivo*. Они стабилизируют функцию PR на уровне, промежуточном между

агонистическим и антагонистическим уровнем. Соответствующие функциональные состояния не могут быть достигнуты с помощью прогестинов или антипрогестинов. Предпочтительными мезопрогестинами в соответствии с данным изобретением являются J 867, J 912 и J 1042.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 11, 15.11.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

У А 7 7 1 5 0 C 2

У А 7 7 1 5 0 C 2



(19) **UA** (11) **77 150** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2002032429, 31.08.2000

(24) Effective date for property rights: 15.11.2006

(30) Priority: 31.08.1999 US 09/386,133

(46) Publication date: 15.11.2006A61K 31/567
20060101CFI20051220RHUA A61P
15/18 20060101ALI20051220RHUA

(86) PCT application:
PCT/IB00/02053, 20000831

(72) Inventor:
CHWALISZ KRISTOF, DE,
ELGER WALTER, DE,
SCHUBERT GERD, DE

(73) Proprietor:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, DE

(54) **USE OF MESOPROGESTINS J867, J912, OR J1042 FOR FEMALE CONTRACEPTION, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND KIT (VARIANTS)**

(57) Abstract:

The present invention relates to the use of mesoproggestins for the production of a pharmaceutical for female contraception, to a pharmaceutical preparation for female contraception and to a method of female contraception administering effective amounts of a mesoproggestin in a female desiring contraception. Optionally the mesoproggestin can be used in combination with an estrogen. Mesoproggestins are defined as compounds possessing both agonistic and antagonistic activities at the progesterone receptor (PR) in

vivo. They stabilize the function of PR at an intermediate level of agonistic and antagonistic. Corresponding functional states cannot be achieved with proggestins or antiproggestins. J867, J912, J956 and J1042 are the mesoproggestins preferred according to the invention.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 11, 15.11.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 7 1 5 0 C 2

U A 7 7 1 5 0 C 2



(19) **UA** (11) **77 150** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2002032429, 31.08.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.11.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 31.08.1999 US 09/386,133

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.11.2006A61K 31/567 20060101CFI20051220RHUA A61P 15/18 20060101ALI20051220RHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/IV00/02053, 20000831

(72) Винахідник(и):
Шваліц Крістоф , DE,
Ельгер Вальтер , DE,
Шуберт Герд , DE

(73) Власник(и):
ШЕРІНГ АКЦІЄНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(54) ЗАСТОСУВАННЯ МЕЗОПРОГЕСТИНІВ J 867, J 1042 АБО J 912 ДЛЯ ЖІНОЧОЇ КОНТРАЦЕПЦІЇ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА НАБІР (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, зокрема до жіночої контрацепції. Вказана контрацепція передбачає введення ефективних кількостей мезопрогестину жінці, що потребує контрацепції. Мезопрогестин необов'язково можна застосовувати у комбінації з естрогеном. Мезопрогестини в контексті даного винаходу визначаються як сполуки, що мають як агоністичну,

так і антагоністичну активність щодо рецептора прогестерону (PR) in vivo. Вони стабілізують функцію PR на рівні, що є проміжним між агоністичним і антагоністичним рівнем. Відповідні функціональні стани не можуть бути досягнуті за допомогою прогестинів або антипрогестинів. Бажаними мезопрогестинами за даним винаходом є J 867, J 912 і J 1042.

U A 7 7 1 5 0 C 2

U A 7 7 1 5 0 C 2

Опис винаходу

Даний винахід стосується галузі контрацепції. Конкретніше, він стосується застосування мезопрогестинів для приготування фармацевтичного засобу для жіночої контрацепції, фармацевтичної композиції, призначеної для жіночої контрацепції, і способу забезпечення жіночої контрацепції, який передбачає введення жінці, що потребує контрацепції, ефективних кількостей мезопрогестину.

Для жіночої пероральної контрацепції застосовуються різні фармацевтичні композиції.

Найбільш розповсюдженою формою перорального контрацептива є пігулка, що включає як естроген, так і прогестин, так звана комбінована пероральна контрацептивна композиція. Очевидно, що дія прогестину полягає в блокаді вивільнення гонадотропіну (інгібування овуляції); компонент, що являє собою естроген, забезпечує контроль ендометрію, зменшуючи кровотечу, яка виникає.

Крім того, існують контрацептивні композиції, що включають тільки прогестин. Однак композиції, які містять тільки прогестин (тобто пігулки, що містять тільки прогестерон, POP) мають ширший спектр побічних дій, ніж комбіновані композиції, насамперед, вони викликають більш інтенсивну кровотечу. У результаті цього сьогодні у функції пероральних контрацептивів бажаніше застосовують комбіновані композиції [Sheth та ін., *Contraception*, 25 243 (1983)].

Антипрогестини (також називані "антагоністами прогестерону" або "антигестагенами") являють собою клас сполук, які блокують рецептор прогестерону. Наприклад, RU 486 (міфепристон) є антагоністом рецептора прогестерону. RU 486 зв'язується з рецептором прогестерону і блокує зв'язування прогестерону з його рецептором. При введенні на лютеїновій фазі менструального циклу RU 486 індукує маткову кровотечу.

Засоби, відомі з існуючого рівня техніки, мають здатність або інгібувати овуляцію на відповідній стадії менструального циклу, або сповільнювати дозрівання ендометрію. На моделях з використанням приматів було продемонстровано, що як однократна ін'єкція антипрогестину RU 486 (5мг/кг і. м.) на пізній фолікулярній фазі, так і введення RU 486 пероральним шляхом один раз на тиждень у дозі 25мг, запобігає овуляції [Collins та ін., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 63: 1270-1276, 1986; Danforth та ін, *Contraception*, 40: 195-200, 1989].

Декількома групами дослідників з використанням різних протоколів дослідження, які відрізняються режимами і дозами, було продемонстровано, що RU 486 також інгібує овуляцію в жінок [Shoupe та ін., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 157: 1421-1426, 1987; Liu та ін., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65: 1135-1140; Luukkainen та ін., *Fertil. Steril.*), 49 961-963, 1988].

Для інших антагоністів прогестерону, відмінних від RU 486, також була виявлено здатність інгібувати овуляцію [Zelinsku-Wooten M.B., Slayden O.D., Chwalisz K, Hess D.L., Brenner R.M, Stouffer R.L, *Chronic treatment of female cycling rhesus monkeys with low-doses of antiprogesterin ZK 137 316: Establishment of regimes that permits normal menstrual cyclicity*, *Hum. Reprod.*, 13: 259-267 (1998a)].

У результаті було запропоновано кілька підходів для розробки антиовуляційних стратегій, які дозволяли б забезпечувати контрацепцію за допомогою антагоністів прогестерону.

Також були описані підходи до забезпечення контрацепції, засновані на використанні RU 486 як інгібітора імплантації.

При так званому "LH+2"-лікуванні [Swahn та ін., "The luteal effect of RU 486 administration during the early luteal phase on bleeding pattern, hormonal parameters and endometrium", *Human Reproduction*, 5, 4: 401-408 (1990)] через 2 дні після настання піка LH (LH означає гормон, який лютеїлізує) вводять однократно RU 486 у дозі, що інгібує овуляцію. Таким чином, дійову речовину вводять тільки після овуляції на лютеїновій фазі менструального циклу (лютеальна контрацепція).

У WO 93/23020 описано метод контрацепції, заснований на застосуванні конкурентних антагоністів прогестерону. Антагоніст прогестерону, який вводять у бажаному варіанті пероральним шляхом у дозі, меншій від дози, що дозволяє інгібувати овуляцію, і дози, яка має абортивну дію, дозволяє забезпечувати контрацепцію в жінок шляхом інгібування імплантації. Метод не чинить шкідливого впливу на жіночий менструальний цикл і не супроводжується ризиком аборту імплантованої раніше заплідненої яйцеклітини або ембріона. Введення антагоніста прогестерону здійснюють принаймні один раз на фолікулярній фазі жіночого менструального циклу (тобто до овуляції). У у бажаному варіанті варіанті введення здійснюють щодня або з регулярними інтервалами в кілька днів, наприклад, щотижня чи з інтервалом 3 або 4 дні між окремими введеннями дійової речовини.

У WO 94/18982 описано метод інгібування запліднення ооциту, який полягає у введенні ссавцеві, що знаходиться на стадії овуляції, антипрогестину в кількості, яка має інгібувальну дію щодо запліднення.

Зазначена кількість не є достатньою ані для запобігання овуляції, ані для порушення регулярності менструального циклу яєчника ссавця. У у бажаному варіанті варіанті лікарський засіб вводять щодня.

Згідно з одним із об'єктів даного винаходу, у функції компонента при одержанні фармацевтичної композиції, призначеної для жіночої контрацепції, використовують мезопрогестини.

їх можна застосовувати як у функції єдиної дійової речовини, яка має фармацевтичну активність, так і в комбінації з естрогеном.

Згідно з одним із об'єктів винаходу, мезопрогестини застосовують або індивідуально, або у комбінації з естрогеном, за регулярним періодичним режимом введення доз. Це означає, що введення мезопрогестинів здійснюють за однаковими або такими, що чергуються, циклами введення доти, доки існує потреба у контрацепції.

Цикл починається з введення стандартної дози, яка містить мезопрогестин або мезопрогестин/естроген, після

чого щодня здійснюють введення наступних стандартних доз. Кожен цикл закінчується періодом, протягом якого не вводять стандартних доз із умістом дійової речовини (дні "вільні від пігулок"), або протягом якого вводять плацебо.

В альтернативному варіанті у випадку введення мезопрогестину/естрогену цикл введення можна завершувати введенням стандартних додаткових доз, які містять тільки естроген.

Новий цикл введення починають у перший день після завершення фази "вільної від пігулок" або фази плацебо, відповідно, або після фази, протягом якої здійснювали введення стандартних доз, що містять тільки естроген.

В усіх випадках день 1 у першому циклі введення являє собою перший день кровотечі в жіночому менструальному циклі, у якому починають введення контрацептива.

Один із варіантів здійснення контрацепції з використанням тільки мезопрогестину передбачає введення стандартних доз, які містять мезопрогестин, максимум аж до дня 180. При безперервному щоденному введенні (1-25мг мезопрогестину/день) індукується і підтримується оборотна аменорея. Контрацептивна дія обумовлена впливом мезопрогестину на ендометрій (супресія ендометрію). У результаті цього ендометрій виявляється не готовим для імплантації заплідненої яйцеклітини. Для здійснення контрацептивної дії виявляється достатнім уводити мезопрогестин у дозах, необхідних для попередження імплантації. Можна також застосовувати дозу мезопрогестину, яка чинить інгібувальну дію на овуляцію, однак це не є істотним для досягнення контрацептивної дії та індукції і підтримки аменореї.

У у бажаному варіанті варіанті контрацепцію, засновану на введенні тільки одного мезопрогестину, здійснюють протягом максимум 3 місяців (це дозволяє перевірити надійність методу).

У порівнянні з іншими режимами контрацепції, при яких застосовують тільки прогестини, описаний вище режим введення приводить до більш сприятливого характеру кровотечі. У порівнянні з введенням мініпіюль (пігулки, що містять тільки прогестерон) і застосуванням підшкірних імплантатів, які містять прогестин (Norplan), у цьому випадку спостерігаються менші кровотечі.

Методи, засновані на застосуванні антагоніста прогестерону, описані у WO 93/23020 і WO 94/18982, дозволяють підтримувати нормальний цикл.

Згідно з наступним варіантом здійснення контрацепції, введення тільки одного мезопрогестину здійснюють безперервно протягом періоду часу, що становить більше 3 місяців, наприклад, протягом 1-3 років. Оскільки мезопрогестин придушує ріст ендометрію і знижує крихкість судин ендометрію, його можна застосовувати постійно. Крім того, при цьому досягається стан, який характеризується хронічною, але оборотною аменореєю.

Наступний варіант здійснення контрацепції з використанням тільки одного мезопрогестину передбачає введення стандартних доз, які містять мезопрогестин, аж до 21-, 22-, 23-, 24- або 25-го дня, після чого йде 7-, 6-, 5-, 4- або 3-денний період, протягом якого дійову речовину не вводять, або вводять протягом 7, 6, 5, 4 або 3 днів пігулки плацебо таким чином, щоб завершити 28-денний цикл. Наступного дня новий цикл починають із введення стандартної дози, що містить мезопрогестин, і т.д.

При такому описаному вище режимі введення мезопрогестин діє аналогічно до прогестину, блокуючи овуляцію та індукуючи аменорею, і приводить до відсутності кровотечі. При цьому не індукуються раптові кровотечі. Відсутність кровотечі обумовлена трансформацією ендометрію, викликаною мезопрогестином. Унаслідок цього згідно з даним варіантом здійснення контрацепції, мезопрогестин варто вводити в дозі, що інгібує овуляцію, принаймні на лютеїновій фазі жіночого менструального циклу.

Модифікацією останнього розглянутого варіанта здійснення (не включеною до формули винаходу) є введення стандартних дозованих форм, які містять мезопрогестин, у дозі, що інгібує овуляцію, тільки протягом лютеїнової фази жіночого менструального циклу (без введення на фолікулярній фазі).

Дози мезопрогестину, що індукують аменорею, можна визначати методами, відомими фахівцеві в даній галузі, наприклад, шляхом клінічних досліджень.

Зазвичай добова доза мезопрогестину становить від 1 до 25мг.

Якщо на додаток до мезопрогестину вводять естроген, то обидві дійові речовини вводять, починаючи з дня 1 (див вище), до дня 21, 22, 23, 24 або 25 жіночого менструального циклу, після чого або йде 7-, 6-, 5-, 4- або 3-денний період, протягом якого дійову речовину не вводять, або 7-, 6-, 5-, 4- або 3-денний період, протягом якого вводять стандартні дози, що містять тільки естроген, або 7-, 6-, 5-, 4- або 3-денний період, протягом якого вводять пігулки, що містять плацебо, відповідно, для завершення 28-денного циклу введення. Наступного дня новий цикл починають із введення стандартної дози, що містить мезопрогестин/естроген, і т.д.

Якщо у функції естрогену використовують етинілестрадіол, то його застосовують у кількості від 10 до 30мкг на день, або використовують еквівалентну в біологічному відношенні кількість іншої сполуки.

Мезопрогестини можна вводити після прогестину. При такому режимі контрацепції компонент, який містить мезопрогестин, запобігає раптовій кровотечі, яка зазвичай пов'язана з хронічним застосуванням прогестину. Дози компонента, що являє собою прогестин, використовувати для так званого "режиму введення міншіюль", вводять протягом 30-180 днів, при цьому компонент, який являє собою мезопрогестин, вводять протягом 1-30 днів.

При використанні мезопрогестину менструальна кровотеча може мати місце або її може не бути. Однак у результаті послідовного застосування прогестину/мезопрогестину кількість випадків раптової кровотечі істотно зменшується.

Режими регулярного періодичного введення мезопрогестину, необов'язково у комбінації з естрогеном, докладно проілюстровані на Фіг.2.

Застосування мезопрогестину за переривчастим неперіодичним режимом введення являє собою

застосування так званих пігулок за вимогою, які вводять тільки в момент часу, близький до полового акта, для якого потрібна контрацепція. У у бажаному варіанті варіанті введення здійснюють перед половим актом ("медичний презерватив").

Крім того, даний винахід стосується фармацевтичного комбінованого продукту (композиції), що містить мезопрогестин у комбінації з естрогеном.

Ще одним об'єктом винаходу є фармацевтичний комбінований продукт (композиція), що містить мезопрогестин у комбінації з прогестином.

Наступним об'єктом винаходу є фармацевтичні композиції, призначені для жіночої контрацепції, що містять стандартні добові дози мезопрогестину.

Усі об'єкти, які стосуються фармацевтичних композицій за даним винаходом, описано в пунктах 25-38 формули винаходу.

У функції мезопрогестинів за винаходом можна застосовувати серед іншого сполуки, описані у DE 4332283 і DE 4332284.

Ці	зазначені	вище	сполуки,	наприклад,	J	867
[4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β-іл]бензальдегід-(1E)-оксим]					i	J 912
[4-[17β-гідрокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β-іл]бензальдегід-(1E)-оксим]					(обидві	сполуки
описано	у	DE	4332283)	i	J	900

[4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β-іл]бензальдегід-(1E)-[O-(етокси)карбоніл]оксим], J 914 [4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β-іл]бензальдегід-(1E)-(O-ацетил)оксим] і J 956

[4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β-іл]бензальдегід-(1E)-[O-(етиламіно)карбоніл]оксим] (усі сполуки описано у DE 4332284), являють собою сполуки, що мають виражену антипрогестагенну активність, і в порівнянні з RU 486 характеризуються істотно меншою антиглюкокортикоїдною активністю. Крім того, є дані про те, що ці сполуки мають (непрямі) антиестрогенні дії, що виявляється в зменшенні маси матки в морських свинок, які мають менструальний цикл.

Такі властивості мають чинити особливо сприятливий вплив на патологічно модифіковані тканини, ріст яких стимулюють естрогени (осередки в ендометрії, міоми й т.ін).

Опис цих додатків не стосується застосування нових сполук для жіночої контрацепції або фармацевтичних композицій, призначених для цієї мети.

Прогестагенну активність сполук, яка є дуже важливою для здійснення контрацепції за даним винаходом, також зовсім не описано у зазначених заявках. Крім того, у зазначених заявках не наведено ніяких даних про величину ефективної дози, яку варто застосовувати для лікування зазначених станів.

За даним винаходом, мезопрогестини являють собою сполуки, що мають як агоністичну, так і антагоністичну активність *in vivo* щодо рецептора прогестерону (PR). Так само, як прогестини й антипрогестини, мезопрогестини мають високу афінність зв'язування з PR. Однак мезопрогестини мають фармакодинамічні властивості, відмінні від властивостей як прогестинів, так і антипрогестинів. Наявність у мезопрогестинів прогестеронної агоністичної активності, яку можна вимірювати *in vivo* за допомогою зазвичай застосовуваних біологічних тестів, являє собою основну властивість цього нового класу PRM. Однак, рівень цієї активності знаходиться нижче від рівня активності прогестерону в тій ділянці, де залежність реакції від дози виходить на плато. Уведення мезопрогестинів не дозволяє зберігати вагітність у вагітних гризунів, що зазнали оваріектомії, таких як миші й пацюки.

При оцінюванні прогестагенної та антипрогестагенної дій на кроликах за допомогою класичного біологічного аналізу, а саме тесту МакФайла [H. Selye, Textbook of Endocrinology, стор. 345-346, 1947], прогестерон характеризується максимальним балом 4 за шкалою МакФайла (за визначенням). Однак при обробленні мезопрогестином за відсутності прогестерону в дозах, придатних для клінічного застосування при зазначених у заявці показаннях (тобто 0,01-30мг/кролика), одержують бал МакФайла, що перевищує бал, одержуваний при використанні будь-якої дози RU 486, тобто вище за 0,5-1,0, у бажаному варіанті 2,0-3,0, але істотно нижче від бала 4 у тій ділянці, де залежність реакції від дози виходить на плато.

Активність мезопрогестинів як антагоністів прогестерону також оцінюють у тесті МакФайла з використанням дози прогестерону, яка викликає дію, що відповідає балу МакФайла в діапазоні від 3 до 4. Мезопрогестин у значній мірі інгібує дію прогестерону, однак максимальне інгібування виявляється меншим від того, яке індукується RU 486 або іншими чистими антипрогестинами (наприклад, онапристоном).

Мезопрогестини стабілізують функцію PR на проміжному рівні активності, і, таким чином, являють собою перспективний засіб для нових клінічних застосувань у гінекологічній терапії. Аналогічних функціональних станів не можна досягти за допомогою прогестинів або антипрогестинів.

Результати фармакологічних досліджень, які демонструють можливість застосування мезопрогестинів при показаннях, зазначених у даному описові

Антагоністичні й агоністичні властивості мезопрогестинів щодо PR оцінювали на кроликах, примованих естрогеном, за допомогою тесту МакФайла за методом, описаним у Selye [Textbook of Endocrinology, стор. 345-346, 1947].

А) Оцінювання агоністичних властивостей мезопрогестинів щодо PR у дослідгах на кроликах (Fig.1A)

Прогестагенну	активність	сполук	J	867,	J	956,	J	1042
[4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β-іл]бензальдегід-(1E)-[O-(етилтіо)карбоніл]оксим]								

(заявка на німецький патент 19809845.6) і RU 486 (у діапазоні доз: 0,003-100мг/кролика) оцінювали на

примованих за допомогою естрадіолу ювенільних кроликах після оброблення протягом 4 днів шляхом підшкірного (s.c.) введення зазначених сполук за відсутності прогестерону. Прогестагенна дія мезопрогестинів спостерігалася при використанні доз, які складають 0,03мг/ кролика або вище. Прогестерон індукував трансформацію ендометрію в дозах, що становлять 0,1мг або вище, при цьому максимальна дія спостерігалася при використанні дози 1 мг/кролика (приблизно бал 4 за шкалою МакФайла). Жоден з тестованих мезопрогестинів (J 1042, J 867, J 956) не дозволяв досягти максимальної дії, характерної для прогестерону. J 956 викликав у цьому досліді двофазну реакцію, при цьому максимальний бал за шкалою МакФайла складав 1,5 при введенні дози 0,3-1мг/кролика.

Б) Оцінювання антагоністичних властивостей мезопрогестинів щодо PR у досліді на кроликах (Фіг.1Б)

Аналогічним чином антипрогестагенну активність сполук J 867, J 956, J 1042 та RU 486 (у діапазоні доз: 0,001-100мг/кролика) оцінювали на примованих за допомогою естрадіолу ювенільних кроликах після оброблення протягом 4 днів шляхом підшкірного (s.c.) введення зазначених сполук у присутності прогестерону (1мг/кролика, s.c). Антипрогестагенна дія мезопрогестинів і RU 486 починала виявлятися при використанні дози 0,3-1мг/кролика (бали за шкалою МакФайла: 0 - відсутність трансформації, 4 - повна трансформація). Антипрогестагенна активність мезопрогестинів при використанні максимальних придатних для клінічного застосування доз (тобто 3-30мг/кролика) виявилася нижчою від активності RU 486.

У досліді на морських свинках, використовуваних як модель, що дозволяє надійно прогнозувати абортівні впливи на людей [W. Elger, S. Beier, K. Chwalisz, M. Fdhnrich, S.H. Hasan, D. Henderson, G. Neef, R. Rohnde, Studies on the mechanism of action of progesterone antagonists, J. Steroid Biochem., 25: 835-845 (1986)], введення мезопрогестинів J 867, J 956, J 1042 у дозах до 100мг/кг/день приводило до максимального рівня абортівної дії, що становить 20%.

В) Оцінювання абортівних дій

Фізіологічні передумови:

Морська свинка вважається придатною моделлю для вивчення вагітності і пологів у людини [W. Elger, M. Fdhnrich, S. Beier, S.S. Quing, K. Chwalisz, Endometrial and myometrial effects of progesterone antagonists in pregnant guinea pigs, Am. J. Obstet. Gynecol., 157: 1065-1074 (1987); W. Elger, G. Neef, S. Beier, M. Fdhnrich, M. Grundel, J. Heermann, A. Malmendier, D. Laurent, C.P. Puri, MM. Singh, S.H. Becker, Evaluation of antifertility activities of antigestagens in animal model, у С P Puri і Van Look PFA (ред-ри), Current Concepts in Fertility Regulation and Reproduction, Wiley Eastern Limited, New Delhi, crop 303-328; W. Elger, M. Fdhnrich, S. Beier, S. S. Quing, K. Chwalisz, Mechanisms of action of progesterone antagonists in pregnant guinea pigs, Contraception, 6: 47-62, W. Elger, K. Chwalisz, M. Fdhnrich, S. H. Hasan, D. Laurent, S. Beier, E. Ottow, G. Neef, R. E. Garfield, Studies on labor-conditioning and labor-inducing effects of antiprogesterones in animal model, у: R. E. Garfield (ред-р), Norwell, стор. 153-175 (1990)]. Механізм дії антипрогестинів, який приводить до абортів, у цих видів тварин полягає в ініціації пологів і потім видаленні проембріона. Абортівні впливи, які здійснюються на пацюків на дуже ранній стадії вагітності, скоріше відбивають інгібувальні впливи на імплантацію, а не на ініціацію скорочень матки. Дослідження, проведені на пацюках, використовуваних у функції модельних тварин, приводять до "переоцінки" можливостей антипрогестинів щодо припинення вагітності в людей. Навпаки, при використанні у функції моделі морських свинок незалежно від доз антипрогестину виявлено велику кількість випадків настання вагітності, аналогічно до того, що спостерігається в людей [Elger та ін., Current Concepts in Fertility Regulation and Reproduction, роботу цитовано вище). Крім того, як у людей, так і в морських свинок спостерігається виражений синергізм при використанні антипрогестинів і простагландинів щодо індукції пологів [див. цитовані вище роботи, а також W. Elger, S. Beier, Prostaglandine und Antigestagene fur den Schwangerschaftabbruch (Prostaglandins and antigestagens for pregnancy termination (1983), німецький патент DE 3337450 12; P. Van Look, M. Bygdeman, Antiprogestational steroids a new dimension in human fertility regulation. Oxford reviews of reproductive medicine, 11: 2-60 (1989)].

Оцінювання активності, що індукує пологи: Фіг.3.

Обробку вагітних морських свинок здійснювали на 43 і 44 день вагітності і проводили спостереження аж до 50-го дня вагітності. Результати оброблення різними сполуками наведено в таблиці 1 і на Фіг.3. Для моделі, що розглядається, характерним є те, що видалення плоду відбувається через кілька днів після обробки. Дані також свідчать про те, що мезопрогестини мають набагато нижчу абортівну активність, ніж RU 486. Установлено, що з погляду рівнів абортівних активностей протестовані сполуки можна розташувати в такий спосіб RU 486>J956>J867, J912>J1042. Розбіжності між абортівними активностями, очевидно, є якісними. Виявилось, що підвищити низьку абортівну активність мезопрогестину за рахунок застосування більш високої дози неможливо.

Результати дослідження відносної єднальної активності (RBA) і значення ED ₅₀ щодо абортівної активності, отримані на вагітних пацюках і морських свинках				
Сполука	RBA (%)#		Абортівна активність ED ₅₀ (мг/тварину/день, s.c.)	
	PR ¹	GR ¹	пацюк	морська свинка ⁴
RU486	506	685	0,98*	3,8
онапристон	22	39	1,71*	прибл. 3
J867	302	78	0,65*	>100
J956	345	154	0,64*	20

J912	162	16	0,36	>100
J1042	164	42	>10	"100

- за Kaufmann; ¹ - прогестерон - 100%; ² - дексаметазон - 100%; ³ - оброблення в 5-7-й день вагітності, аутопсія на 9-й день; ⁴ - оброблення в 43-44-й день вагітності, аутопсія на 50-й день, * - SAS, метод пробіт-аналізу.

5 Для застосування за даним винаходом мезопрогестин вибирають із групи, яка містить сполуки J 867, J 912, J 956, J 1042.

Іншими бажаними мезопрогестинами є:

- 10 4-[17β-гідрокси-17α-(етоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β-іл]бензальдегід-(1E)-оксим;
 4-[17β-метокси-17α-(етоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β-іл]бензальдегід-(1E)-оксим;
 4-[17β-гідрокси-17α-(хлорметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β-іл]бензальдегід-(1E)-оксим;
 4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β-іл]бензальдегід-(1E)-(О-метил)оксим (усі сполуки описано в DE 4332283) і
- 15 4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β-іл]бензальдегід-(1E)-[О-(феніламіно)карбоніл]оксим;
 4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β-іл]бензальдегід-(1E)-[пропіоніл]оксим;
 4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β-іл]бензальдегід-(1E)-[бензоіл]оксим (усі сполуки описано в DE 4332284).

20 Добова доза мезопрогестину становить від 1 до 25мг.

У функції естрогенів за даним винаходом можна застосовувати будь-які сполуки, що мають естрогенну активність.

25 - У функції естрогенів, які можна застосовувати згідно з даним винаходом, можна використовувати, наприклад, етинілестрадіол, 17β-естрадіол, а також його складні ефіри, такі як естрадіол-3-бензоат, естрадіол-17-валерат, -ципонат, -ундецил ат. -енантат і/або інші складні ефіри естрадіолу [US-PS 2611773, US-PS 2990414, US-PS 2054271, US-PS 2225419 і US-PS 2156599] і кон'юговані естрогени.

30 - У складі фармацевтичного агента за даним винаходом можна також використовувати естрадіол-, етинілестрадіол- і естрон-3-сульфамати, наприклад, естрон-N,N-диметилсульфамат, естрон-N,N-діетилсульфамат, етинілестрадіол-3-N,N-диметилсульфамат, етинілестрадіол-3-N,N-діетилсульфамат, етинілестрадіол-3-N,N-тетраметилсульфамат, естронсульфамат, естрадіол-3-сульфамат, естрадіол-3-N,N-диметилсульфамат, естрадіол-3-N,N-діетилсульфамат, етинілестрадіол-3-сульфамат, що усі є проліками відповідних 3-гідрокси-похідних [W. Elger., Steroid Biochem. Molec. Biol., том 55, № 1/3/4, 395-403, 1995; DE 4429389 A1 і DE 4429397 A1].

35 У функції прогестинів за даним винаходом можна застосовувати будь-які сполуки, що мають прогестинову активність, які можна використовувати для пероральної контрацепції. Приблизний перелік таких сполук наведено у [B. Runnebaum та ін., "Female Contraception: Update and Trends", Springer-Verlag, Berlin, срр. 64-90, 109-121, 122-128 і 129-140, 1988]. Бажаними прогестинами за даним винаходом є гестоден, прогестерон, левоноргестрел, ацетат ципротерону, ацетат хлормадинону, дроспіренон (дигідроспіроренон), норетистерон, ацетат норетистерону, норгестимат, дезогестрел або 3- кетодезогестрел.

40 У варіанті здійснення винаходу, який передбачає використання прогестину, прогестин є присутнім у дозованій формі, призначеній для перорального введення, а саме, у формі таблетки, філм-таблетки, капсули або пігулки. У цьому випадку композицію, що містить прогестин, готують аналогічно до композицій для гормональної контрацепції, які містять прогестини, з використанням ад'ювантів, зазвичай застосовуваних для цієї мети. Добова доза прогестину міститься в 0,6-6,0мг левоноргестрелу, 2-20мг ацетату ципротерону, 45 0,3-3,0мг гестогену або 0,2-2,0мг дезогестрелу, або в еквівалентній цим дозам за дією кількості іншого прогестину.

50 Визначення еквівалентних за дією доз різних видів прогестину здійснюють відомими методами; докладний опис наведено, наприклад, у двох статтях: "Probleme der Dosisgindung: Sexualhormone [Problems of Dose-Finding: Sex-Hormones]", а також "Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption [Current Development in Hormonal Contraception]", H. Kuhl у "Gynecologe [Gynecologists]", 25: 201-240 (1992).

В усіх варіантах здійснення мезопрогестин може знаходитися у вигляді стандартних доз, призначених для перорального щоденного введення.

Естроген також може знаходитися у вигляді стандартних доз, призначених для щоденного перорального введення.

55 Якщо стандартні дози мезопрогестину призначені для введення протягом періоду часу, що становить 7 днів, то зазначені стандартні дози у бажаному варіанті являють собою дози, які можна вводити один раз на тиждень.

У такій стандартній дозі, призначеній для введення один раз на тиждень, мезопрогестин у бажаному варіанті присутній у складі композиції, яка забезпечує пролонговане вивільнення дійової речовини.

60 Пролонгованого вивільнення мезопрогестину можна досягти, як це відомо фахівцеві в даній галузі, наприклад, за допомогою призначеної для перорального введення стандартної дозованої форми, що являє собою складену таблетку, або за допомогою призначеної для перорального введення стандартної дозованої форми, яка має покриття, що руйнується протягом певного періоду часу.

65 У результаті дериватизації, наприклад, у результаті етерифікації до складного ефіру вільної гідроксильної групи функціонально активного попередника, мезопрогестин, використовуваний з метою одержання фармацевтичного агента за даним винаходом, може мати більший час напівжиття, ніж його попередник У результаті також досягають більш тривалої дії.

Для цілей даного винаходу композицію, що містить мезопрогестин і, необов'язково, естроген, готують звичайним методом, який використовують для приготування композицій, призначених для застосування зазначених сполук індивідуально, як описано для J 867 у DE 4332283 і для терапії з використанням естрогену, наприклад, Cyclo-Progynova.

Зокрема, у цьому відношенні варто послатися на інформацію, яка міститься у цитованих вище прототипах.

Крім перорального введення естрогену і мезопрогестину також можна вводити один або обидва компоненти трансдермально, наприклад, за допомогою шкірної бляшки, яка, як відомо, є найбільш придатною для введення естрогену (Climara Patch).

Крім того, введення можна здійснювати за допомогою внутрішньоматкової системи вивільнення (порівняй Mirena), однак цей варіант не є бажаним за даним винаходом.

Введення одного чи обох компонентів можна також здійснювати у формі депо.

Нарешті, можна поєднувати усі вищевказані шляхи введення. Наприклад, естроген можна вводити трансдермально за допомогою шкірної бляшки, а антагоніст прогестерону можна вводити щодня перорально або один чи кілька разів за допомогою композиції у вигляді депо.

Стандартна добова доза естрогену за винаходом міститься в 10-30мкг етинілестрадіолу або еквівалентній у біологічному відношенні кількості іншого естрогену

У кожній стандартній дозі фармацевтичної композиції за даним винаходом мезопрогестин у бажаному варіанті міститься в кількості, яка при використанні протягом необхідного періоду часу є достатньою для настання аменореї.

Згідно з бажаним варіантом здійснення мезопрогестин, що являє собою фармацевтичний агент, міститься в кожній добовій дозованій формі в кількості, еквівалентній 1-24мг J 867.

Еквівалентні в біологічному відношенні дози мезопрогестину можна визначати за допомогою тесту МакФайла.

Упаковку, яка містить фармацевтичну композицію за даним винаходом, виготовляють таким чином, щоб на додаток до одного або двох компонентів, що являють собою мезопрогестин і естроген, які знаходяться у формі, призначеній для певного шляху введення (мезопрогестин і/або естроген можуть знаходитися у формі пігулок, філм-таблеток і т.д., придатних для перорального введення, які знаходяться у блистерній упаковці, або естроген може міститися в шкірній бляшці, а мезопрогестин знаходиться у формі пігулок, філм-таблеток і т.д., що знаходяться в блистерній упаковці або в капсулі, яка являє собою депо, яку вводять один раз) упаковка також повинна містити інструкції для застосування фармацевтичного агента (вкладиш для упаковки).

Формула винаходу

1. Застосування мезопрогестину, вибраного з J 867, J 912, J 1042, як компонента для приготування фармацевтичного засобу, призначеного для жіночої контрацепції.

2. Застосування мезопрогестину за п. 1 без використання будь-якої іншої фармацевтичної діючої речовини.

3. Застосування мезопрогестину за п. 1 або п. 2 згідно з регулярним циклічним режимом введення.

4. Застосування за п. 3, яке відрізняється тим, що введення мезопрогестину здійснюють, починаючи з дня d1 аж до максимум дня d180, де день d1 являє собою перший день кровотечі жіночого менструального циклу.

5. Застосування за п. 4, яке відрізняється тим, що введення мезопрогестину здійснюють, починаючи з дня d1 до принаймні дня d21 і максимум до дня d25, де день d1 являє собою перший день кровотечі жіночого менструального циклу.

6. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де добова доза мезопрогестину становить від 1 до 25 мг.

7. Застосування за будь-яким з пп. 1 і 3-6, яке відрізняється тим, що як додатковий компонент, застосовуваний для приготування фармацевтичного засобу, використовують естроген.

8. Застосування за п. 7, яке відрізняється тим, що додатковий компонент являє собою етинілестрадіол, естрадіол, складний ефір естрадіолу або 3-сульфамат ~~естрадіолу~~ етинілестрадіолу або ~~естрадіолу~~ естрадіолу.

9. Застосування за п. 7 або п. 8, яке відрізняється тим, що добова доза додаткового компонента, який являє собою естроген, становить 10-30 мкг етинілестрадіолу або еквівалентну в біологічному відношенні кількість іншого естрогену.

10. Застосування за будь-яким із пп. 1-9, яке відрізняється тим, що фармацевтичний засіб являє собою композицію, призначену для перорального введення.

11. Застосування за будь-яким із пп. 1-9, яке відрізняється тим, що фармацевтичний засіб являє собою форму, яка може використовуватися як внутрішньоматкова система.

12. Застосування за будь-яким з пп. 7-9, яке відрізняється тим, що принаймні один із двох компонентів, які являють собою мезопрогестин і додатковий компонент - естроген, або обидва являють собою форму, призначену для перорального введення.

13. Застосування за будь-яким з пп. 7-9, яке відрізняється тим, що принаймні один із двох компонентів, які являють собою мезопрогестин і додатковий компонент - естроген, або обидва являють собою форму, що може використовуватися як внутрішньоматкова система.

14. Застосування за п. 2, яке здійснюють шляхом переривчастого, нециклічного введення.

15. Фармацевтична композиція для жіночої контрацепції, що містить мезопрогестин, вибраний із групи J 867, J 912, J 1042, і естроген.

16. Фармацевтична композиція за п. 15, де естроген являє собою етинілестрадіол, естрадіол, складний ефір

естрадіолу або 3-сульфамат ~~17~~ етинілестрадіолу або ~~17~~ естрадіолу.

5 17. Фармацевтичний набір, призначений для жіночої контрацепції, який містить стандартні добові дози мезопрогестину, вибраного з групи J 867, J 912, J 1042, де кількість стандартних доз є достатньою для введення протягом максимум 180 днів.

18. Фармацевтичний набір за п. 17, до якого додається до 7 плацебо, призначених для введення після мезопрогестинів, або інші засоби для забезпечення 7-денного періоду часу, протягом якого мезопрогестин не вводять.

10 19. Фармацевтичний набір за п. 18, яка містить 21, 22, 23, 24 або 25 добових стандартних доз мезопрогестину і 7, 6, 5, 4 або 3 - плацебо чи інших засобів для 7-, 6-, 5-, 4- або 3-денного періоду часу, протягом якого мезопрогестин не вводять.

20. Фармацевтичний набір за п. 18 або п. 19, що додатково до стандартних дозованих форм, які містять мезопрогестин, містить стандартні дози, які містять естроген.

15 21. Фармацевтичний набір за п. 20, де мезопрогестин і естроген знаходяться в складі загальних стандартних доз.

22. Фармацевтичний набір за п. 20, де мезопрогестин і естроген знаходяться в складі стандартних окремих доз.

20 23. Фармацевтичний набір за п. 22, де естроген являє собою етинілестрадіол, естрадіол, складний ефір естрадіолу або 3-сульфамат ~~17~~ етинілестрадіолу або ~~17~~ естрадіолу.

24. Фармацевтичний набір за будь-яким з пп. 17-22, де стандартна добова доза містить від 1 до 25 мг мезопрогестину.

25 25. Фармацевтичний набір за будь-яким з пп. 20-24, де стандартна добова доза містить від 10 до 30 мкг етинілестрадіолу або еквівалентну в біологічному відношенні кількість іншого естрогену.

26. Фармацевтичний набір за будь-яким з пп. 17-23, де стандартна добова доза містить мезопрогестин в кількості від 1 до 25 мг, достатній для індукування аменореї та підтримування аменореї.

30 27. Фармацевтичний набір для жіночої контрацепції, який містить добові стандартні дози мезопрогестину, вибраного з групи J 867, J 912, J 1042, і естроген або суміш естрогенів, де кількість зазначених стандартних доз є достатньою для введення протягом 21, 22, 23, 24 або 25 днів, і яка містить, крім зазначених стандартних доз, які містять мезопрогестин/естроген, 7, 6, 5, 4 або 3 стандартні дози, які містять тільки естроген або суміші естрогенів, що дозволяє забезпечити загальне введення стандартних доз протягом 28 днів.

28. Фармацевтичний набір за п. 27, де мезопрогестин і естроген знаходяться в складі загальних стандартних доз.

35 29. Фармацевтичний набір за п. 27, де мезопрогестин і естроген знаходяться в складі стандартних окремих доз.

30. Фармацевтичний набір за п. 27 або п. 28, де естроген являє собою етинілестрадіол, естрадіол, складний ефір естрадіолу або 3-сульфамат ~~17~~ етинілестрадіолу або ~~17~~ естрадіолу.

40 31. Фармацевтичний набір за будь-яким з пп. 27-29, де стандартна добова доза містить від 1 до 25 мг мезопрогестину.

32. Фармацевтичний набір за будь-яким з пп. 27-31, де стандартна добова доза містить від 10 до 30 мкг етинілестрадіолу або еквівалентну в біологічному відношенні кількість іншого естрогену.

33. Фармацевтичний набір за будь-яким з пп. 27-30, де стандартна добова доза містить мезопрогестин у кількості від 1 до 25 мг, достатній для індукування аменореї та підтримування аменореї.

У
А
7
7
1
5
0
C
2

U
A
7
7
1
5
0
C
2

U A 7 7 1 5 0 C 2

Figure 1

Figure 1: Comparison of the performance of the proposed algorithm with the existing algorithms. The graph shows the performance metrics (Y-axis) versus the number of iterations (X-axis). The proposed algorithm (solid line) shows superior performance compared to the existing algorithms (dashed lines).

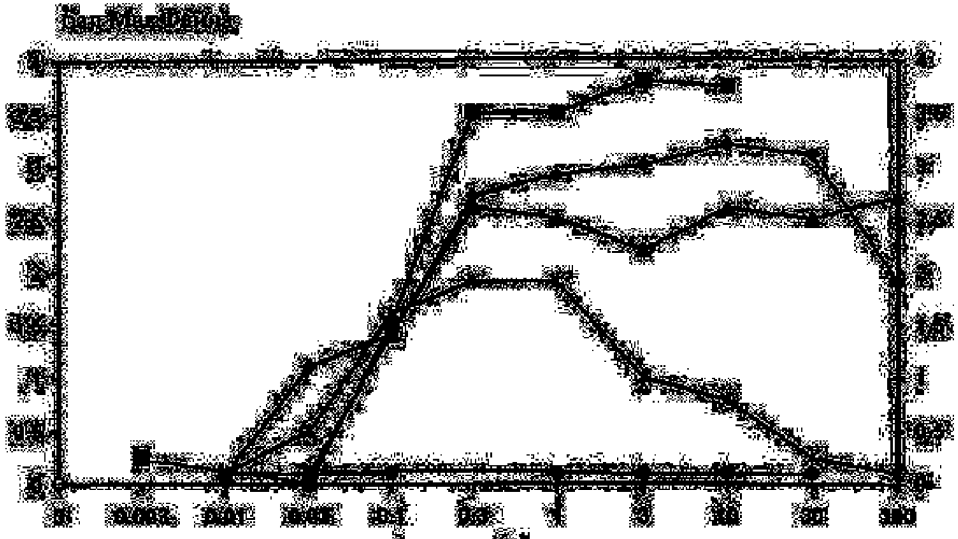


Figure 1: Comparison of the performance of the proposed algorithm with the existing algorithms.

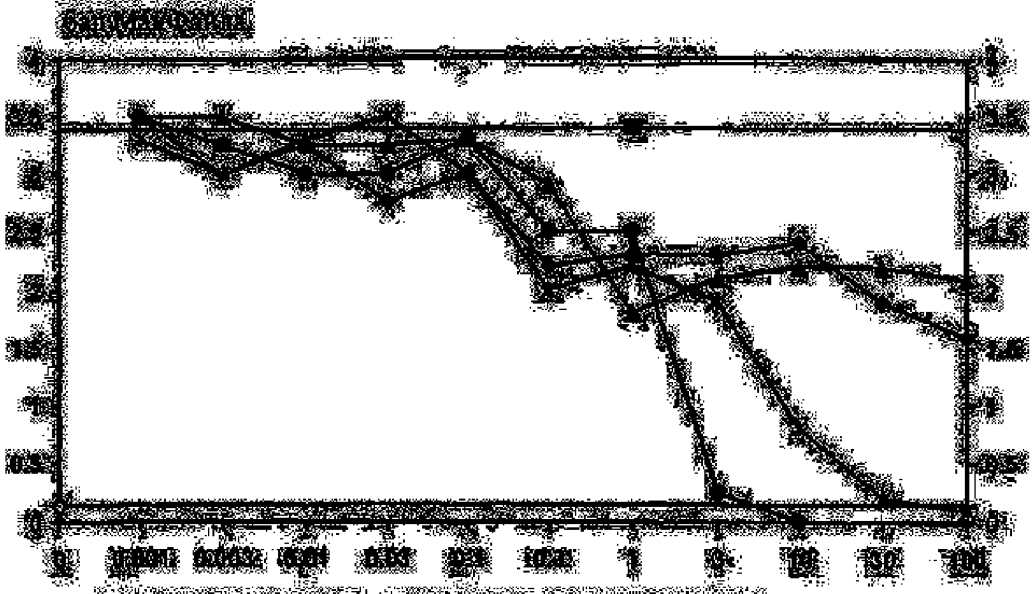
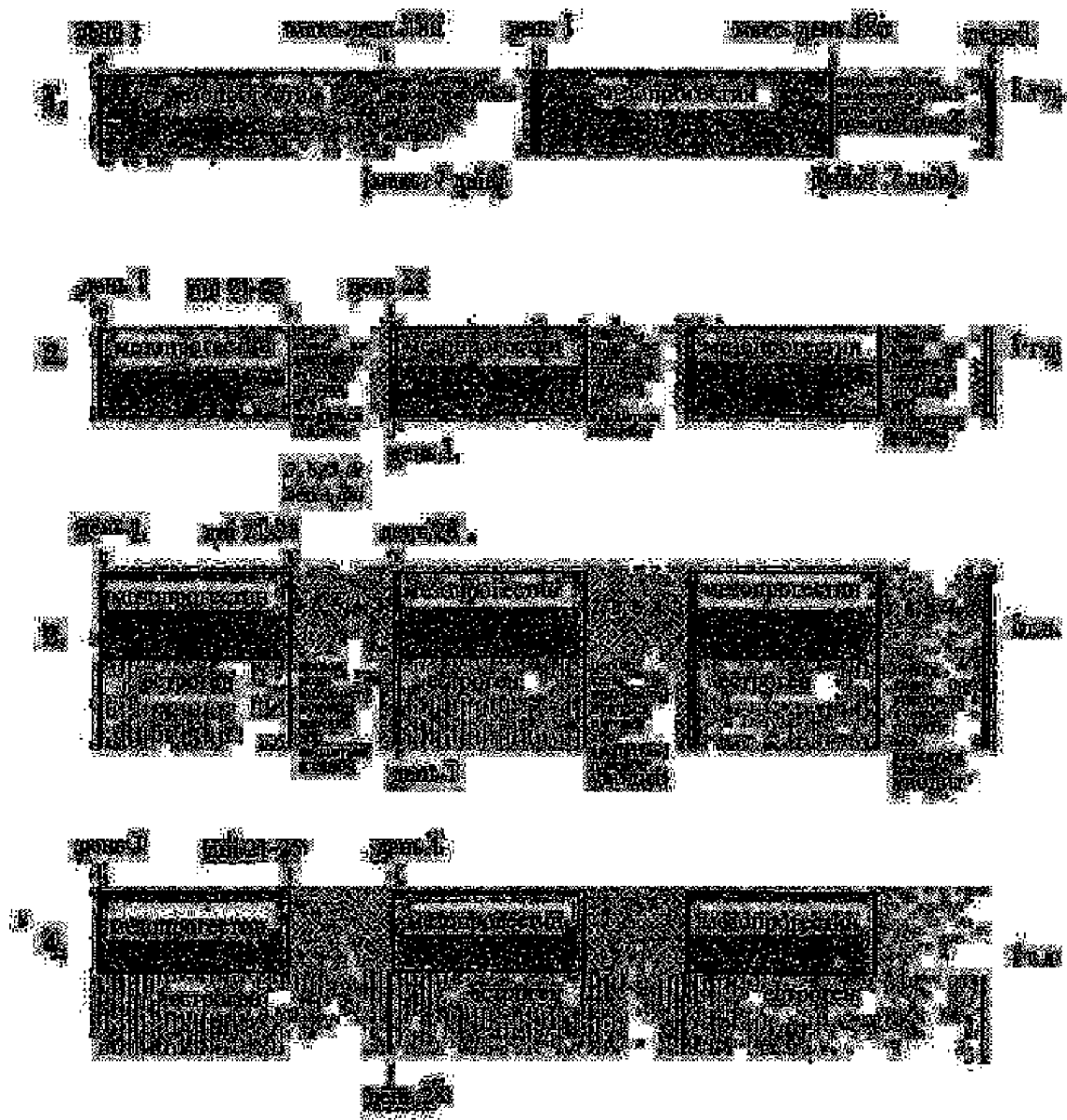


Figure 2: Comparison of the performance of the proposed algorithm with the existing algorithms.

U A 7 7 1 5 0 C 2

U A 7 7 1 5 0 C 2



U A 7 7 1 5 0 C 2

U A 7 7 1 5 0 C 2



U A 7 7 1 5 0 C 2

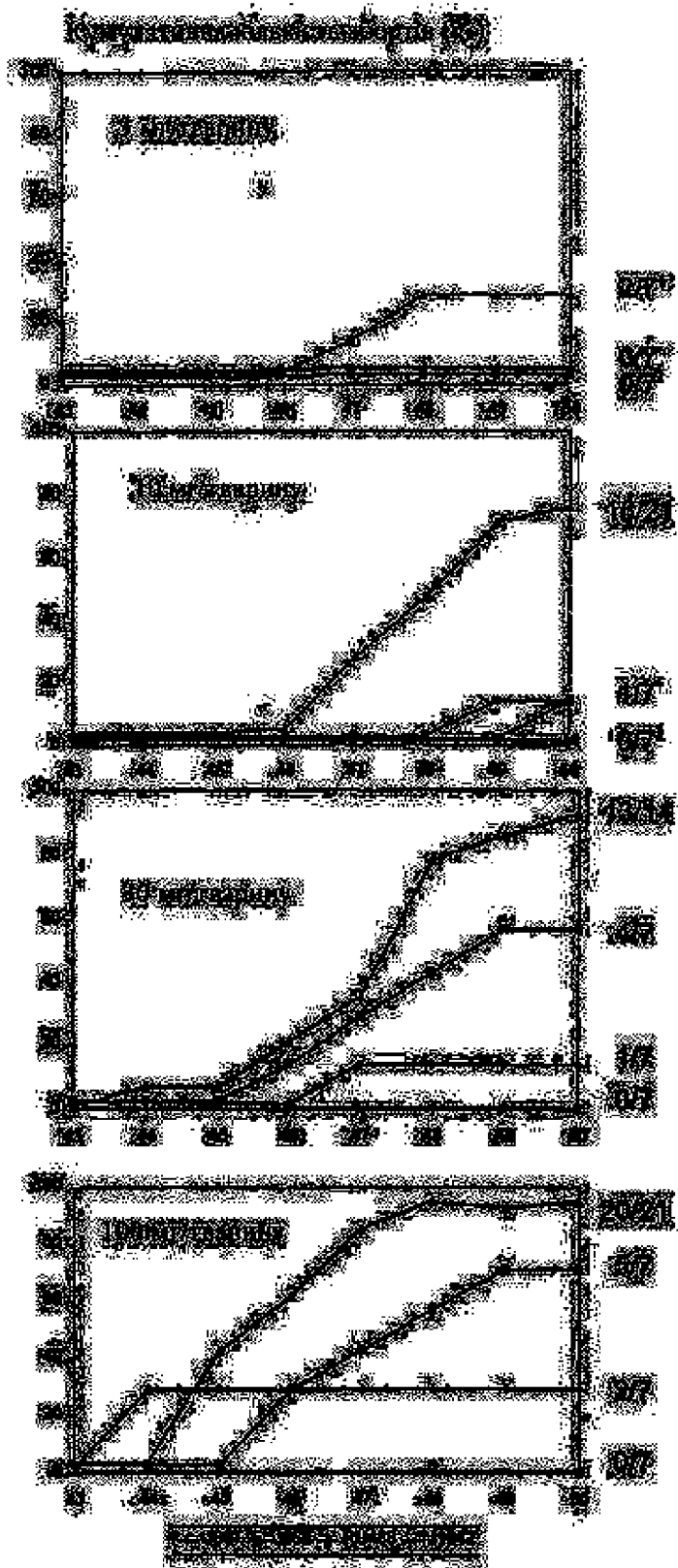


Рис. 3. Функція $y = a(1 - e^{-bt})$ з параметрами $a = 4$ та $b = 0.25$ у вигляді чотирьох окремих графіків для різних значень t .

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 11, 15.11.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.