(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 971742 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 971742

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.10.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.04.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **23.04.1997**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **24.10.1995 PCT/EP1995/004191**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

24.10.1994 DE 4438820

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Schering Aktiengesellschaft,** Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Chwalisz, Krzysztof,** Berlin 27, SAKSA, (DE)
2 • **Stöckemann, Klaus,** Berlin, SAKSA, (DE)
3 • **Schmidt-Gollwitzer, Karin,** Germany, SAKSA, (DE)
4 • **Klemann, Walter,** Germany, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Kompetitiivisia progesteroniantagonisteja tarpeen sanelemaan raskauden ehkäisyyn naisilla
Kompetitiva progesteronantagonister för behovspåkallad graditetskontro ll hos kvinnor

(57) Tiivistelmä - Sammandrag - Abstract

Keksintö koskee kompetitiivisten progesteroniantagonistien uudenlaista käyttöä sellaisen tarpeen sanelemaan raskaudenehkäisyyn tarkoitetun lääkkeen (katumuspilleri) valmistukseen, jota voidaan käyttää kuukautiskierron ajankohdasta riippumatta, kerralla annettavana annosyksikkönä, jonka annostus on ovulaatiota ehkäisevää annostusta pienempi.
Uppfinningen avser ett nytt sätt för användning av konkurrerande progesteronantagonister vid framställning av ett läkemedel för behovsbetingad kontraception (ängerpiller), som kan användas oberoende av tidpunkten för menstruationscykeln som en engångsdos, vars dosering underskrider den ovulationsinhiberande doseringen.

Kompetitiivisia progesteroniantagonisteja tarpeen sanelemaan raskaudenehkäisyyn naisille

Tämä keksintö koskee ainakin yhden kompetitiivisen progesteroniantagonistin käyttöä sellaisen tarpeen sanelemaan raskaudenehkäisyyn tarkoitetun lääkkeen ("katumuspilleri") valmistukseen naisille, jota voidaan käyttää kuukautiskierron ajankohdasta riippumatta, kerran annettavana annosyksikkönä, jonka annostus on ovulaatiota estävää annostusta pienempi.

Koko maailmassa oraalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö on kehittynyt jo yhteiskunnalliseksi tekijäksi, jota ei enää voida jättää ottamatta huomioon. Erityisesti yhä edelleen pikavauhtia kehittyvän väestönkasvun kannalta tähän asti hyviksi todettujen raskaudenehkäisymenetelmien kehittäminen edelleen on ehdottoman välttämätöntä.

Kompetitiivisten progesteroniantagonistien käytöstä naisten raskaudenehkäisyssä on keskusteltu sekä eri eläinlajien että ihmisen yhteydessä jo muutamien vuosien ajan, kuten seuraavassa esitetyistä julkaisuista voidaan havaita, jolloin tässä yhteydessä on esitetty erityisesti RU 486:n (11-ß-[4-N,N-(dimetyyliamino)fenyyli]-17-ß-hydroksi-17-α-propinyyliestra-4,9(10)-dien-3-oni; EP-hakemusjulkaisussa 0 057 115) käyttöä.

Collins et al., Blockage of the spontaneous midcycle gonadotropin surge in monkeys by RU 486; A progesterone antagonist or agonist. J. Clin. Metab., 63: 1270-1276 (1986);

Croxatto, H.B., Salvatierra 1990 Cyclic use of antigestagens for fertility control. IIIrd International Symposium on Contraception, Heidelberg, 19 - 23. heinäkuuta 1990;

Danford et al., Contraceptive potential of RU 486 by ovulation inhibition. III. Preliminary observations on

once weekly administration. Contraception 40: 195-200 (1989);

Kekkonen et al. Lähteoenmäki P 1990 Interference with ovulation by sequential treatment with the antiprogesterone RU 486 and synthetic progestin. Fertil Steril [Fertile Sterile] 53: 4747 (1990);

Puri et al., Gonadal and pituitary responses to progesterone antagonist ZK 98 299 during the follicular phase of menstral cycle in bonnet monkeys. Contraception 39(2): 227-243 (1989);

Puri et al., Contraceptive potential of a progesterone antagonist ZK 98 734: Effect on folliculogenesis, ovulation and corpus luteum function in bonnet monkeys. Julkaisussa Moudgal et al., (toim.) (1990).

Tässä yhteydessä on mainittava, että annostus, jolla on ovulaatiota ehkäisevä vaikutus, riippuu hyvin voimakkaasti käytetystä kompetitiivisesta progesteroniantagonistista.

11ß-aryyli- tai 11ß,19-aryleenisubstituoitujen steroidien ryhmä erottuu farmakologisesti voimakkaan progesteroni- tai glukokortikoidiantagonistisen vaikutuksensa puolesta. Niinpä RU 468:aa voidaan käyttää toisaalta terapeuttisesti aikaansaatuun raskaudenkeskeytykseen (raskauden keskeyttävä annos ihmiselle prostaglandiinin kanssa yhdessä on 200 - 600 mg; EP-hakemusjulkaisu 0 139 608), toisaalta kuitenkin antagonistisen vaikutuksensa ansiosta glukokortikoidireseptoriin Cushing-syndrooman hoitoon.

Toinen mahdollisuus kompetitiivisten progesteroniantagonistien käyttöön naisilla raskaudenehkäisyyn, niin kutsuttu "LH+2"-hoito, esitetään viitteessä Swahn et al. [The effect of RU 468 administration during the early luteal phase on bleeding pattern, hormonal parameters and endometrium, Human Reproductions 5(4): 402-408 (1990], jossa 2 päivää luteinisoivan hormonin (LH) nousun jälkeen naisen kuukautiskierrossa (tämä on tavallisesti 14., 15.

tai 16 päivänä) annetaan kerran ovulaatiota estävä RU 468 -annosyksikkö (luteaalinen kontraseptio). Tosin tällä menetelmälle ei ole käytännön merkitystä, koska yksinkertainen ja tarkka LH-piikin ajallinen määritys on yhä edelleen ongelma.

Glasier et al. [Mifepristone (RU 486) compared with high-dose estrogen and progestogen for emergency postcoital contraception, The New England J. of Med. 327: 1041-1044 (1992)] kuvaavat myös RU 486:n käyttöä yhdynnänjälkeiseen ehkäisyyn (emergncy postcoital contraception). Menetelmällä on hyvän tehon lisäksi vähäinen määrä sivuvaikutuksia. Suurella prosenttimäärällä tämän tutkimuksen naisista esiintyy kierron pitenemistä. Tämä vaikutus on seurausta ensisijaisesti RU 486:n munasolun irtoamista estävästä vaikutuksesta.

Lisäksi julkaisussa WO 93/23 020 kuvataan, että kompetitiivisia progesteroniantagonisteja annoksena, joka on sekä abortiivista että munasolun irtoamista estävää annostusta pienempi, voidaan käyttää raskaudenehkäisyyn naisilla. Tosin tällöin on tavallisesti tarpeen viikottainen eli useita kertoja tapahtuva ja siten säännöllinen käyttö halutun vaikutuksen saavuttamiseksi.

Myös EP-hakemusjulkaisu 0 219 447 kuvaa sitä, mitä vaikutuksia progesteroniantagonistin päivittäinen anto laukaisee endometriaalisen erotustilan kannalta kuukautiskierron follikulaarisen tai mahdollisesti myös luteaalisen vaiheen aikana korkeintaan 4 päivän ajanjaksona. Tällöin tuloksena olevat muutokset kohdun limkalvossa käytetään hyväksi in vitro -hedelmöittämisessä hedelmöityneen munasolun kohdun limakalvoon uppoutumisajankohdan kannalta.

Batista et al. [Daily administration of the progesterone antagonist RU 486 prevents implantation in the cycling guinea pig. Am. J. Obstet. Gynecol. 165: 82-86 (1991)] kuvaavat myös RU 486:n käyttöä raskaudenehkäisyyn naisilla, jolloin päivittäisen käytön avulla, ennen yh-

dyntää ja koko loppukierron ajan, ovulaatiota estävänä annoksena estetään hedelmöityneen munasolun uppoutuminen kohdun limakalvoon marsuilla.

Kawano et al. [Effect of RU 486 on Glycogen Metabolism in Endometrium. Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica 41: 1507-1511 (1989)] kuvaavat rottakokeessa RU 486:n vaikutusta annoksena 30 mg/kg kehonpainoa endometriaaliseen glykogeeniaineenvaihduntaan, niin että munasolun kiinnittyminen häiriintyy. Anto tosin tapahtuu raskauden 2. tai 4. päivänä.

Nyt keksittiin, että yllättävästi jo kerta-annoksena, vain tarvittaessa annettu kompetitiivinen progesteroniantagonisti (lähes ovulaation estävänä annoksena) estää hedelmöityneen munasolun uppoutumisen kohdun limakalvoon varmasti ja on siten käytettävissä uudenlaisena oraalisena ehkäisyaineena.

Tähän asti kompetitiivisten progesteroniantagonistien käyttö ehkäisyyn on ollut mahdollista vain ottamalla niitä useita kertoja ja säännöllisesti. Myös EP-hakemusjulkaisun 0 219 447 mukainen käyttö poikkeaa tästä keksinnöstä, sillä tässä hedelmöityneen munasolun kiinnittymisen kohdun limakalvoon mahdollistuu juuri vasta progesteroniantagonistin annon avulla.

Tarkoituksenmukaisesti keksinnön mukaisesti käytetään niin kutsuttua dissosioitua, kompetitiivista progesteroniantagonistia.

Dissosioiduilla, kompetitiivisilla progesteroniantagonisteilla tarkoitetaan tällöin ainetta, jonka vaikutus käytettynä annostuksena ei vapaudu aivolisäke-munasarja-akselilla ovulaatiota ehkäisevässä mielessä (keskeinen vaikutus) vaan jolla on pelkästään kohdun limakalvoon rajoittunut, paikallinen vaikutus (perifeerisesti selektiivinen vaikutus).

Tietyllä raja-annoksella havaitaan jo muutoksia kohdun limakalvossa, kun taas ovulaatio ei esty. Ovulaati-

ota estävän ja kiinnittymistä estävän annoksen suhde (dissosiaatiotekijä) voi toimia dissosiaation mittana. Se vaihtelee lajin mukaan.

Kaikilla tähän asti tutkituilla kompetitiivisilla progesteroniantagonisteilla rotalla ja kädellisillä dissosiaatio on keskeisten ja endometriaalisten vaikutusten välillä. Tämän dissosiaation määrä riippuu aineesta. Keksinnön mukaisesti käytettäville dissosioiduille kompetitiivisille progesteroniantagonisteille (ilmoitettu rotalle peroraalisen annon jälkeen) dissosiaatiotekijän tulisi olla edullisesti noin 30 tai sitä suurempi.

RU 486 on esimerkki vähän dissosioituneesta aineesta kädellisillä. Se estää ovulaation jo pieninä annoksina ja johtaa siten kierron häiriöihin. Onapristoni (11ß-[4-N,N-(dimetyyliamino)fenyyli]-17α-hydroksi-17ß-(3-hydroksipropyyli)-13α-metyyli-4,9(10)-gonadien-3-oni; EP-A 0 129 499) on esimerkki voimakkaasti dissosioituneesta progesteroniantagonistisesta yhdisteestä, joka estää vain äärimmäisen suurina annoksina ovulaation. RU 486:n ja onapristonin endometriaaliset vaikutukset ilmenevät sitä vastoin vertailukelpoisilla annoksilla. Tämä dissosiaatio keskeisen ja endometriaalisen vaikutuksen välillä tekee mahdolliseksi dissosoituja progesteroniantagonisteja käytettäessä nostaa sen annostusta tämän keksinnön tarkoituksiin käytettäessä ja siten saada aikaan tehokkaan kiinnittymisen eston kerran tapahtuneen käytön jälkeen.

Siten keksinnön mukaisella ratkaisulla täytetään myös toinen, nykyaikaisille lääkkeille asetettu vaatimus, että juuri tiettyyn paikkaan kohdistuneen vaikutustavan takia vältetään elimistön kokonaiskuormitus kerta-annoksen vaikutuksesta.

Tähänastisten esitysten avulla selviää, että tarpeen sanelema oraalinen raskaudenesto ei ole ollut tähän mennessä mahdollista.

Juuri naisille, jotka eivät ole tähän asti voineet valita tarvittavaa, säännöllistä oraalisten ehkäisyvälineiden käyttöä tai joilla myös muista, esimerkiksi lääketieteellisistä syistä, ei ole ollut mahdollisuutta valita tätä raskaudenehkäisykeinoa, tarjoutuu nyt vaihtoehto tehdä päätös käyttää kerralla tarvittaessa otettavaa oraalista ehkäisyainetta, ilman että heidän elimistönsä joutuu koko kuukautiskierron ajan jatkuvaan hormonaaliseen rasitukseen.

Tällä keksinnöllä on vielä muita etuja, jotka perustuvat suuressa määrin vaikuttavan aineen matalaan annostukseen. Esimerkiksi naisen kuukautiskierto ei hankaloidu kierron kannalta millään lailla (kuten ovulaatiota estävien aineiden vaikutuksesta) eikä elimistö kuormitu tarpeettoman suurten kompetitiivisten progesteroniantagonistien määrien takia.

Sellaisen progesteroniantagonistin käyttö tarjoaa lisäksi varman hedelmöitymisen eston, eli sellaisen lääkkeen kerran tapahtuva otto estää blastosystin tarttumisen.

Kompetitiivisia progesteroniantagonisteja käytetään tämän keksinnön mukaan tavallisesti kerran otettavina määrinä 1 - 400 mg onapristonia tai biologisesti ekvivalenttina annoksena jotain muuta kompetitiivista progesteroniantagonistia.

Hoito kompetitiivisilla progesteroniantagonisteilla tapahtuu tavallisesti ottamalla kerran, tarvittaessa, eli tavallisesti ennen yhdyntää tai sen jälkeen, päiväannos kierron vaiheesta riippumatta. Keksinnön mukaisesti valmistetun lääkkeen ennen yhdyntää tapahtuva otto on edullista. Oton ajankohta voi olla korkeintaan 6 tuntia ennen yhdyntää tai korkeintaan 24 tuntia sen jälkeen. Ottaminen on tällöin mahdollista kierron jokaisessa vaiheessa, jossa ehkäisevä toimenpide on tarpeen, suositeltavaa tai toivottua.

Kompetitiivisiksi progesteroniantagonisteiksi sopivia ovat kaikki yhdisteet, joilla on vastaavasti tyypillinen affiniteetti progesteronireseptoriin ja joilla on selektiivinen vaikutus kohdun limakalvoon. Sellaisilla progesteroniantagonisteilla on käytettynä annostuksena hedelmöityneen munasolun kiinnittymistä kohdun limakalvoon estävä vaikutus, ilman että ne vaikuttavat ovulaation estoon. Kyseeseen tulevat esimerkiksi seuraavat progesteroniantagonistit:

11ß-[4-N,N-(dimetyyliamino)fenyyli]-17α-hydroksi-17ß-(3-hydroksipropyyli)-13α-metyyli-4,9(10)-gonadien-3-oni EP-hakemusjulkaisu 0 129 499),

11ß-(4-asetyylifenyyli)-17ß-hydroksi-17α-(3-hydroksiprop-1(Z)-enyyli)-4,9(10)-estradien-3-oni (EP-hakemusjulkaisu 0 190 759),

11ß-(4-asetyylifenyyli)-17ß-hydroksi-17α-(3-hydroksiprop-1(Z)-enyyli)-4,9(10)-estradien-3-oni (EP-hakemusjulkaisu 0 190 759),

11ß,19-[4-(syaanifenyyli)-o-fenyleeni]-17ß-hydroksi-17α-(3-hydroksiprop-1(Z)-enyyli)-4-androsten-3-oni,

11ß,19-[4-(3-pyridinyyli)-o-fenyleeni]-17ß-hydroksi-17α-(3-hydroksiprop-1(Z)-enyyli)-4-androsten-3-oni (molemmat WO-A 93/23 020),

17α-hydroksi-17ß-(3-hydroksipropyyli)-11ß-[4-(1-metyylietenyyli)fenyyli]-13α-estra-4,9-dien-3-oni,

11ß-[4-(3-furanyyli)fenyyli]-17α-hydroksi-17ß-(3-hydroksipropyyli)-13α-estra-4,9-dien-3-oni (molemmat EP-hakemusjulkaisut 0 349 481),

(Z)-11ß-[4-(dimetyyliamino)fenyyli]-17ß-hydroksi-17α-(3-hydroksiprop-1-enyyli)estr-4-en-3-oni (EP-hakemusjulkaisu 0 404 283),

11ß-[4-[[(asetyylioksi)imino]metyyli]fenyyli]-17ß-metoksi-17α-(metoksimetyyli)estra-4,9-dien-3-oni (EP-hakemusjulkaisuissa 0 648 778, 0 648 779),

11ß-[4-[[[[(etoksikarbonyyli)oksi]imino]metyyli]fenyyli]-17ß-metoksi-17α-(metoksimetyyli)estra-4,9-dien-3-oni (EP-hakemusjulkaisuissa 0 648 778, 0 648 779),

11ß-[4-(asetyyli)fenyyli]-19,24-dinor-17,23-epoksi-17α-kola-4,9,20-trien-3-oni.

(11ß,17α)-11-[4-(asetyyli)fenyyli]-17,23-epoksi-19,24-dinorkola-4,9,20-trien-3-oni.

Kompetitiivisia progesteroniantagonisteja voidaan käyttää esimerkiksi paikallisesti, ulkoisesti, sisäisesti tai parenteraalisesti.

Edulliseen suun kautta tapahtuvaan antoon kyseeseen tulevat erityisesti tabletit, rakeet, kapselit, pillerit, suspensiot tai liuokset, joita voidaan valmistaa tavallisella tavalla lääkkeiden valmistuksessa tavallisten lisäaineiden ja kantaja-aineiden kanssa. Kerralla annettava oraalinen annosyksikkö sisältää noin 2 - 200 mg onapristonia tai biologisen ekvivalenttiannoksen (vaikutukseltaan ekvivalentin määrän) jotain muuta dissosioitua kompetitiivista progesteroniantagonistia. Vaikutukseltaan ekvivalentti määrä tarkoittaa annosta, joka saa aikaan cynomolgus-apinoilla kertahoidon jälkeen kierron 22. päivänä ennenaikaisen kuukautisvuodon mutta joka ei kuitenkaan estä ovulaatiota, jos sitä annetaan kerran ennen LH-piikkiä (LH-2).

Ennen kaikkea keksinnön mukaisesti valmistetun lääkkeen edullisen oraalisen annon yhteydessä on toivottavaa, että kulloinkin annettavan vaikuttavan aineen vapautuminen on viivästynyttä. Siten varmistetaan, että ei voi tapahtua hedelmöityneen munasolun viivästynyttä kiinnittymistä. Kompetitiivisen progesteroniantagonistin viivästynyt vapautuminen voidaan toteuttaa esimerkiksi formuloimalla oraalisesti annettava annosyksikkö matriisitabletiksi tai varustamalla oraalisesti annettava annosyksikkö retardoivalla päällysteellä, mikä onkin alan ammattilaiselle ilman muuta tuttua. Keksinnön mukaisen lääkkeen val-

mistukseen käytetylle kompetitiiviselle progesteroniantagonistille on myös voitu saada aikaan derivatisoinnin, esimerkiksi tehokkaassa esiasteessa olevan vapaan hydroksyyliryhmän esteröinnin, avulla pitempi puoliintumisaika kuin tällä esiasteella. Siten saavutetaan myös pitempään kestävä vaikutus. Tätä periaatetta on toteutettu esimerkiksi julkaisussa EP-A 0 186 834 kuvatuissa 11ß-[4-N,N-(dimetyyliamino)fenyyli]-17α-hydroksi-17ß-(3-hydroksipropyyli)-13α-metyyli-4,9(10)-gonadien-3-onin estereissä, joita voidaan sen vuoksi käyttää myös tämän keksinnön puitteissa. Edustajina mainittakoon:

17ß-(3-asetoksipropyyli)-11ß-[4-N,N-(dimetyyliamino)fenyyli]-17α-hydroksi-13α-metyyli-4,9(10)-gonadien-3-oni ja 17ß-(3-bentsoyylioksipropyyli)-11ß-[4-N,N-(dimetyyliamino)fenyyli]-17α-hydroksi-13α-metyyli-4,9(10)-gonadien-3-oni.

Paikallista ja ulkoista käyttöä varten ovat käytettävissä myös esimerkiksi emätinpuikot ja transdermaaliset systeemit kuten laastarit. Kerralla annettava annosyksikkö sisältää tähän erityiseen käyttömuotoon sellaisen määrän onapristonia tai biologisen ekvivalenttiannoksen jotain muuta progesteroniantagonistia, että 4 - 72 tunnin ajanjaksona vapautuu 1 - 400 mg tätä kompetitiivista progesteroniantagonistia.

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on selventää kompetitiivisen progesteroniantagonistin valmistemuotoa, joka on tämän keksinnön puitteissa käytettäväksi erityisen tärkeä.

Esimerkki 1

Sellaisen tabletin koostumus, joka sisältää 10,0 mg 11ß-[(4-N,N-dimetyyliamino)fenyyli]-17α-hydroksi-17ß-(3-hydroksipropyyli)-13α-metyyli-4,9-gonadien-3-onia ja joka on tarkoitettu oraaliseen käyttöön

10,0 mg 11ß-[(4-N,N-dimetyyliamino)fenyyli]-17α-hydroksi-17ß-(3-hydroksipropyyli)-13α-metyyli-4,9-gonadien-3-onia

140,5 mg laktoosia

69,5 mg maissitärkkelystä

2,5 mg poly-N-vinyylipyrrolidonia

2,0 mg aerosilia

0,5 mg magnesiumstearaattia

225,0 mg tabletin kokonaismassa

Esimerkki 2

Sellaisen tabletin koostumus, joka sisältää 50,0 mg 11ß,19-[4-(syaanifenyyli)-o-fenyleeni]-17ß-hydroksi-17α-(3-hydroksiprop-1(Z)-enyyli)-4-androsten-3-onia ja joka on tarkoitettu oraaliseen käyttöön

50,0 mg 11ß,19-[4-(syaanifenyyli)-o-fenyleeni]-17ß-hydroksi-17α-(3-hydroksiprop-1(Z)-enyyli)-4-androsten-3-onia

140,5 mg laktoosia

69,5 mg maissitärkkelystä

2,5 mg poly-N-vinyylipyrrolidonia

2,0 mg aerosililа

0,5 mg magnesiumstearaattia

265,0 mg tabletin kokonaismassa

Tabletit valmistetaan tavallisella tavalla tablettipuristimessa ja päällystetään retardoivalla aineella.

Farmakologisia havaintoja

Erityisesti dissosioitujen, kompetitiivisten progesteroniantagonistien sopivuus sellaisen tarpeensanelemaan raskaudenehkäisyyn tarkoitetun lääkkeen ("katumuspilleri") valmistukseen naisille, joka voidaan antaa kerralla kompetitiivisen progesteroniantagonistin ovulaatiota ehkäisemättömänä annoksena, käy ilmi seuraavassa kuvatuista eläinkokein saaduista ja ihmis-farmakologisista havainnoista:

Kierron omaaville naarasapinoille (kehon paino n. 4 - 5 kg) annettiin kerralla 3 kierron ajan kierron myöhäisessä follikulaarivaiheessa (1 - 2 päivää ennen ovulaatiota) 10 tai 30 mg/kg s.c. tai 30 mg/kg p.o. onapristonia. Sen jälkeen apinat parittelivat. Luteaalivaiheen progesteronimäärityksen perusteella todettiin, että ovulaatio oli tapahtunut ja että luteaalivaiheen kulku oli normaali. Verenvuoto (kuukautisvuoto) tuli odotusten mukaan kierron 27. - 31. päivänä. Hoidetuilla eläimillä raskaus ei parittelun jälkeen alkanut, kun sitä vastoin vertailueläimillä, joita käsiteltiin vain kantaja-aineella, raskaus alkoi.

Toisille apinoille annettiin varhaisessa luteaalivaiheessa (1 - 3 päivää ovulaation jälkeen) 3 syklin ajan kerralla 10 tai 30 mg onapristonia/kg s.c. tai 30 mg/kg p.o. Parittelun jälkeen myöskään tämän hoitotavan kokeneilla onapristonilla käsitellyillä eläimillä ei ollut havaittavissa raskautta.

Naispuolisille koehenkilöille, joilla on normaali kierto, annetaan kerralla 100 tai 400 mg onapristonia toisena päivänä ennen ovulaatiota (LH-2) suun kautta. Hormonikuvat (estradioli, progesteroni, LH) vahvistavat, että ovulaatio ei estynyt. Kierron oleellista lyhentymistä tai pidentymistä ei voitu osoittaa.

Toisille naispuolisille koehenkilöille annettiin 100 tai 400 mg onapristonia 2 päivää ovulaation jälkeen (LH+2) kerran suun kautta. Sen jälkeen 4 ja 6 päivää ovulaation jälkeen otettiin ohutneulanäyte kohdun limakalvosta. Solututkimus hoidetuilla naisilla osoitti selviä muutoksia kohdun limakalvon desynkronoinnin kannalta. Kliiniset kokemukset hedelmättömillä naisilla tarkoittavat sitä, että juuri sellaisten kohdun limakalvon muutosten takia menestyksellinen kiinnittyminen oli epätodennäköistä, ja niinpä myöskään hoitoryhmän naisilla ei ollut odotettavissa menestyksekästä kiinnittymistä.

Patenttivaatimukset

1. Vähintään yhden kompetitiivisen progesteroniantagonistin käyttö sellaisen tarpeen sanelemaan raskaudenehkäisyyn tarkoitetun lääkkeen valmistukseen naisilla, jota voidaan käyttää kuukautiskierron ajankohdasta riippumatta kerralla annettavana annosyksikkönä, jonka annostus on pienempi kuin ovulaatiota estävä annostus.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että kompetitiivinen progesteroniantagonisti on valittu seuraavien yhdisteiden ryhmästä:

11ß-[4-N,N-(dimetyyliamino)fenyyli]-17α-hydroksi-17ß-(3-hydroksipropyyli)-13α-metyyli-4,9(10)-gonadien-3-oni,

11ß-[4-N,N-(dimetyyliamino)fenyyli]-17α-hydroksi-17ß-(3-hydroksipropyyli)-13α-metyyli-4,9(10)-gonadien-3-oni EP-A 0 129 499),

11ß-(4-asetyylifenyyli)-17ß-hydroksi-17α-(3-hydroksiprop-1(Z)-enyyli)-4,9(10)-estradien-3-oni,

11ß,19-[4-(syaanifenyyli)-o-fenyleeni]-17ß-hydroksi-17α-(3-hydroksiprop-1(Z)-enyyli)-4-androsten-3-oni,

11ß,19-[4-(3-pyridinyyli)-o-fenyleeni]-17ß-hydroksi-17α-(3-hydroksiprop-1(Z)-enyyli)-4-androsten-3-oni.

17α-hydroksi-17ß-(3-hydroksipropyyli)-11ß-[4-(1-metyylietenyyli)fenyyli]-13α-estra-4,9-dien-3-oni,

11ß-[4-(3-furanyyli)fenyyli]-17α-hydroksi-17ß-(3-hydroksipropyyli)-13α-estra-4,9-dien-3-oni,

(Z)-11ß-[4-(dimetyyliamino)fenyyli]-17ß-hydroksi-17α-(3-hydroksiprop-1-enyyli)estr-4-en-3-oni (EP-hakemusjulkaisu 0 404 283),

11ß-[4-[[(asetyylioksi)imino]metyyli]fenyyli]-17ß-metoksi-17α-(metoksimetyyli)estra-4,9-dien-3-oni (EP-hakemusjulkaisuissa 0 648 778, 0 648 779),

11ß-[4-[[[[(etoksikarbonyyli)oksi]imino]metyyli]fenyyli]-17ß-metoksi-17α-(metoksimetyyli)estra-4,9-dien-3-oni (EP-hakemusjulkaisuissa 0 648 778, 0 648 779),

11ß-[4-(asetyyli)fenyyli]-19,24-dinor-17,23-epoksi-17α-kola-4,9,20-trien-3-oni.

(11ß,17α)-11-[4-(asetyyli)fenyyli]-17,23-epoksi-19,24-dinorkola-4,9,20-trien-3-oni.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että kompetitiivinen progesteroniantagonisti on valittu seuraavien yhdisteiden ryhmästä:

17ß-(3-asetoksipropyyli)-11ß-[4-N,N-(dimetyyliamino)fenyyli]-17α-hydroksi-13α-metyyli-4,9(10)-gonadien-3-oni,

17ß-(3-bentsoyylioksipropyyli)-11ß-[4-N,N-(dimetyyliamino)fenyyli]-17α-hydroksi-13α-metyyli-4,9(10)-gonadien-3-oni.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että lääkkeessä oleva kompetitiivinen progesteroniantagonisti on järjestetty annettavakasi paikallisesti, ulkoisesti, sisäisesti tai parenteraalisesti.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että kompetitiivista progesteroniantagonistia on kerralla annettavassa annosyksikössä määränä 1 - 400 mg tai tästä vapautuu määrä 1 - 400 mg.