



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41351 (13) C2

(51) 7 A61K31/56, A61P15/18

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ КОНТРАЦЕПЦІЇ ТА НАБІР ТАБЛЕТОК

(21) 95083787

(22) 18.02.1994

(24) 17.09.2001

(31) 08/019791

(32) 19.02.1993

(33) US

(86) PCT/US94/01804, 18.02.1994

(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Ходжен Гарі Д., US

(73) Дзе Медікал Колледж оф Хемптон Роудс, US

(56) US, A, 3,890,356, 17.06.1975.

Luukkaunen T. et al. "Inhibition of Folliculogenesis and Ovulation by the Antiprogestone RU 486", Fertility and Sterility, 1988, vol. 49, № 6, p. 961-963.

Yoshimura et al. "Progesterone Protects Oocytes from Premature Degeneration within the Follicle", Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi, 1990, vol. 42, № 9, p. 1256.

(57) 1. Способ контрацепции путем введения активного агента овulatorному млекопитающему, **отличающийся** тем, что как активный агент используют антипрогестин в количестве, обеспечивающем задержку оплодотворения, а также недостаточном ни для предотвращения овуляции, ни для нарушения правильности овариального менструального цикла млекопитающего.

2. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что антипрогестин вводят несколько раз периодически во время менструального цикла.

3. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что антипрогестин вводят ежедневно в течение по меньшей мере около 20 дней менструального цикла.

4. Способ по п. 3, **отличающийся** тем, что введение осуществляют перорально.

5. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что введение осуществляют перорально.

6. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что введение осуществляют в режиме депо.

7. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что количество антипрогестина, вводимое млекопитающему, составляет приблизительно от 0,01 до 1 мг.

8. Способ по п. 7, **отличающийся** тем, что количество составляет приблизительно от 0,05 до 0,5 мг.

9. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что млекопитающее является человеком.

10. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что антипрогестин является антагонистом прогестеронового рецептора.

11. Способ по п. 9, **отличающийся** тем, что антипрогестин является RU 486.

12. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что экзогенный прогестин не вводят млекопитающему.

13. Набор, содержащий таблетки для последовательного приема каждый день подряд, **отличающийся** тем, что содержит, по меньшей мере, 20 таблеток и, по меньшей мере, три из таблеток, не являющиеся соседними друг с другом, содержат задерживающее оплодотворение количество антипрогестина, причем указанного количества недостаточно ни для предотвращения овуляции, ни для нарушения правильности овариального менструального цикла млекопитающего.

14. Набор по п. 13, **отличающийся** тем, что каждая из указанных по меньшей мере 20 таблеток содержит указанное задерживающее оплодотворение количество антипрогестина.

15. Набор по п. 13, **отличающийся** тем, что указанное количество составляет приблизительно от 0,01 до 1 мг.

16. Набор по п. 15, **отличающийся** тем, что указанное количество составляет приблизительно от 0,05 до 0,5 мг.

17. Набор по п. 16, **отличающийся** тем, что указанный антипрогестин является RU 486.

18. Набор по п. 13, **отличающийся** тем, что содержит около 28 таблеток, из которых по меньшей мере 20 таблеток содержат задерживающее оплодотворение количество антипрогестина.

Овариальный/менструальный цикл является сложным явлением, характеризуемым двумя друг от друга фазами, а именно богатой эстрогеном фолликулярной фазой и, после овуляции, богатой прогестероном лютеиновой фазой. Каждая имеет

продолжительность приблизительно 14 дней, что в результате дает межменструальный интервал, равный 28 дням. Эндометриальная ткань отвечает на изменения в гормональной среде.

(19) UA (11) 41351 (13) C2

Начало менструации является началом нового менструального цикла и считается днем 1. В течение промежутка времени приблизительно от 5 до 7 дней поверхностные слои эндометрия, которые выросли и развились в течение предшествующего овариальноменструального цикла, сбрасываются, потому что прекращение существования желтого тела в бесплодном менструальном цикле связано с утратой секреции прогестерона. Созревание фолликула в яичнике происходит прогрессивно, приводя в результате к повышению циркулирующих уровней эстрогена, что в свою очередь приводит к новому разрастанию эндометрия (т.е. к митогенезу, индуцируемому эстрогеном), преимущественно во время второй недели созревания фолликула.

Основной яичниковый фолликул подвергается овуляции в середине цикла, как правило между днем 12 и днем 16 менструального цикла. Фолликул превращается из преимущественно источника эстрогена в преимущественно источник прогестерона (*Corpus luteum* = желтое тело).

Овуляция происходит, когда овоцит потенциально компетентен достигать оплодотворения, последующего развития и имплантации в качестве эмбриона. Возрастающий уровень прогестерона в крови превращает пролиферативный эндометрий в секреторную фазу, в которой разрастание ткани резко уменьшается, приводя к образованию эндометриальных желез или органов. Когда овулированный овоцит оплодотворен жизнеспособно и продолжает свое прогрессивное эмбриональное деление, секреторный эндометрий и оплодотворенное яйцо могут взаимодействовать с целью вызвать имплантацию (нидацию), начиная прибл. с 6-го по 8-й день после оплодотворения.

Если развивающаяся беременность должна устанавливаться через имплантацию, эмбрион прикрепится и внедрится в секреторный эндометрий и начнет производить хорионический гонадотропин человека (hCG = human chorionic gonadotropin).

В свою очередь, hCG стимулирует расширенную функцию желтого тела, т.е. производство прогестерона остается на повышенном уровне, и менструация не происходит в фертильном менструальном цикле. Тогда наступает беременность.

Беременность может не наступить в силу ряда причин, включая, среди прочего, отсутствие компетентной спермы, несостоявшееся оплодотворение несмотря на доступность овоцита для спермы, отсутствие компетентного эмбриона для достижения имплантации, отсутствие компетентного эндометрия для поддержки имплантации и неэффективный последующий процесс образования и прикрепления плаценты и развития плода.

В нефертильном менструальном цикле, уменьшающийся уровень прогестерона в крови вызывает выброс эндометриальной ткани. Это начинается следующий менструальный цикл.

Так как разрастание эндометрия служит для приготовления матки к предстоящей беременности, гормональные манипуляции и воздействие на маточное окружение может приводить к контрацепции. Например, эстрогены, как известно, понижают фолликулостимулирующую гормональную секрецию путем торможения обратной связи. При

определенных обстоятельствах, эстрогены могут также замедлять лютеинизирующую гормональную секрецию, опять-таки путем торможения обратной связи. При нормальных условиях пиковый потенциал циркулирующего эстрогена, наблюдаемый непосредственно перед овуляцией, вызывает выброс гонадотропных гормонов, происходящий как раз перед овуляцией и в результате приводящий к ней. Большие дозы эстрогена непосредственно после соития также могут предотвращать зачатие, вероятно, из-за нарушения имплантации.

Прогестины также могут приводить к контрацепции. Эндогенный прогестерон после эстрогена ответственный за способствующие наступлению или сохранению беременности изменения эндометрия и циклические изменения клеток и ткани в шейке и вагине. Введение прогестина делает цервикальную слизь густой, липкой и ячеистой, вследствие чего она, как полагают, препятствует переносу сперматозоидов. Введение прогестина также тормозит лютеинизирующую гормональную секрецию и блокирует овуляцию у человека.

Наиболее преобладающей формой оральной контрацепции является пилюля, объединяющая как эстроген, так и прогестин, так называемый комбинированный противозачаточный препарат. Очевидно, действие прогестина состоит в блокировании выделения гонадотропина; эстрогеновый компонент обеспечивает эндометриальный контроль для уменьшения внезапного кровотечения.

Альтернативно, есть противозачаточные препараты, содержащие только прогестин. Однако, препараты, содержащие только один прогестин, имеют более разнообразный спектр побочных эффектов, чем комбинированные препараты, особенно больше вызывают внезапные кровотечения. В результате, комбинированные препараты являются предпочтительными оральными противозачаточными средствами, которыми пользуются на сегодняшний день (Sheth et al., *Contraception* 25:243, 1982).

Антипрогестины (иногда обозначаемые термином "антагонисты прогестерона" или "антигестагены") являются классом веществ, которые блокируют прогестероновый рецептор. Например, мифепристон (RU 486) является антагонистом прогестеронового рецептора. RU 486 связывается с прогестероновым рецептором и создает блокаду для связи прогестерона с его рецептором. Когда его вводят в лютеиновой фазе менструального цикла, RU 486 вызывает вагинальное кровотечение.

В отличие от описываемого здесь изобретения, предшествующий уровень техники демонстрирует либо торможение овуляторного менструального цикла, либо задержанное созревание эндометрия. На моделях приматов было показано, что как однократная инъекция антипрогестина RU 486 (5 мг/кг, внутримышечно) в поздней фолликулярной фазе, так и доза RU 486 по 25 мг, принимаемая один раз в неделю, предупреждали овуляцию (Collins et al., *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 1986, 63:1270-1276; Danforth et al., *Contraception* 1989, 40:195-200).

Применяя различные схемы исследования, различавшиеся схемой и дозировкой лекарственного лечения, ряд групп исследователей показали,

что RU 486 также ингибирует овуляцию у женщин (Shoupe et al., *Am J. Obstet Gynecol.*, 1987, 157:1421-1426; Lin et al., *J. Clin. Endocrinol.* 1987, 65:1135-1140; Lunkkainen et al., *Fertil. Steril.*, 1988, 49:961-963).

То, что RU 486 в малых дозах применения может обнаруживать антиимплантационный эффект у женщин, это предполагалось (Spitz et al., *The Endocrinology* 1993, 3:1, 58 et seq.). Другие продемонстрировали влияние RU 486 на гистологию эндометрия, включая задержку созревания эндометрия (Batita et al., *Am J. Obstet. Gynecol.*, 1992, 167:60-65). Описываемое здесь изобретение, отличающееся от предшествующего уровня техники, основано на ингибировании созревания гамет и процесса оплодотворения.

Изобретатель обнаружил, что введение антипрогестина в достаточно малых дозах действует так же, как и противозачаточное средство, но не основано на антиимплантационном эффекте. Скорее, наоборот, оно основано на предотвращении и/или задержке созревания и/или оплодотворения, безотносительно к тому, имеет место имплантация или нет.

В соответствии с этим, целью настоящего изобретения является предложение нового способа предотвращения или задержки оплодотворения нормального овоцита без торможения овуляции у млекопитающих, в особенности у приматов. Эта и другие цели изобретения будут понятны специалисту средней квалификации, работающему в данной области, из последующего описания.

Краткое описание чертежа (фиг.).

Единственная фигура показывает картины сывороточного эстрадиола и прогестерона, реализованные в примере 1 ниже.

Краткое описание изобретения

Изобретение в целом относится к способу предотвращения или задержки нормального оплодотворения. Более конкретно, оно относится к способу задержки нормального оплодотворения овоцита введением овуляторному млекопитающему количества антипрогестина, достаточного для задержки оплодотворения, причем введение указанного средства недостаточно для предотвращения овуляции и недостаточно для нарушения правильности овуляторного менструального цикла млекопитающего.

Описание изобретения

В соответствии с настоящим изобретением, млекопитающему вводят определенное количество антипрогестина, которое недостаточно для нарушения правильности индивидуального овуляторного менструального цикла этого млекопитающего. Могут наблюдаться некоторые небольшие изменения в цикле, например продолжительность цикла может возрасти и созревание эндометрия может быть, или может не быть, задержано. Как он используется здесь, термин "правильность" означает сохранение самопроизвольной менструации с периодическими интервалами. Достаточно большое количество антипрогестина препятствует овуляции, и такое количество не используется в настоящем изобретении. В результате схемы введения достаточно малой дозы антипрогестина согласно настоящему изобретению созревание и/или оплодотворение овоцита предотвращается

или задерживается. Это количество обозначается в нижеследующем как "количество, задерживающее оплодотворение".

Антипрогестин может быть антагонистом прогестеронового рецептора или любым фармацевтически приемлемым агентом, который противодействует нормальной биологической активности прогестерона. Предпочтительным антипрогестином является антагонист прогестеронового рецептора. Например, особенно подходящим для осуществления настоящего изобретения является RU 486.

Примеры антипрогестинов, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают: RU 486 ("мифепристон", Roussel Uclaf, Париж: патент США 4386085); и "онапристон" (Schering AG, Берлин; патент США 4780461) и стероиды, описываемые в следующих патентах и патентных заявках: патент США 4609651, особенно соединение лилопристон ( $11\beta$ -(4-диметиламинофенил)-17 $\beta$ -гидрокси-17 $\alpha$ -(3-гидрокси-проп-1(Z)-ензил-4,9(10)-эстрадиен-3-он); заявка на патент США порядковый № 06/827050, особенно соединения  $11\beta$ -(4-ацетилфенил)-17 $\beta$ -гидрокси-17 $\alpha$ -(1-пропинил)-4,9-эстрадиен-3-он и  $11\beta$ -(4-ацетилфенил)-17 $\beta$ -гидрокси-17 $\alpha$ -(3-гидрокси-1(2)-пропенил)-4,9-эстрадиен-3-он); заявка на патент США порядковый № 07/283632; опубликованная заявка на европейский патент EP-A 04042831; и другие антигестагены, например патент США 4891368.

Антипрогестин может вводиться любыми путями, практикуемыми и признанными в фармацевтике. Например, подходящий антипрогестин может быть приготовлен так, что он может вводиться перорально, через кожную бляшку для трансдермального всасывания, содержаться внутри инертной матрицы, которая имплантируется в тело и находится в состоянии пролонгированного действия, или интравагинально в матрице, которая медленно выделяет антипрогестин (такие имплантаты раскрыты в патентах США № 4957119 и 5088505 и т.п.).

Фармацевтические составы, содержащие антипрогестин и подходящий носитель, могут быть твердыми лекарственными формами, включающими таблетки, капсулы, облатки, шарики, пилюли, порошки или гранулы; лекарственными формами местного применения, включающими растворы, порошки, жидкие эмульсии, жидкие суспензии, полутвердые составы, мази, пасты, кремы, гели или желе и пены; и лекарственными формами парентерального применения, включающими растворы, суспензии, эмульсии или сухой порошок, содержащие эффективное количество антипрогестина, как заявлено в настоящем изобретении. Из уровня техники известно, что активный ингредиент, антипрогестин, может содержаться в таких составах в дополнение к фармацевтически приемлемым разбавителям, наполнителям, дезинтеграторам, связующим, смазывающим веществам, поверхностно-активным веществам, гидрофобным носителям, водорастворимым носителям, эмульгаторам, буферам, увлажнителям, смазывателям, солюбилизаторам, консервантам и т.п. (Средства и способы введения известны в фармацевтической практике, и специалист может обратиться к различным справочникам для инфор-

мации. Например, могут быть рекомендованы: "Modern Pharmaceutics", Banner & Rhoden, Marcel Dekker Jc. 1979, "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Herapen tics", 6 th Editor, Mc Millan Publischirs Co., New York 1980.

Фармацевтические составы могут быть предложены в форме набора, содержащего определенное количество таблеток, не менее прилб. 20, и предпочтительно прилб. 28 таблеток, предназначенных для глотания каждый день подряд менструального цикла. Когда антипрогестин предназначен для периодического приема, то определенное количество, как правило; не менее трех, несоседних таблеток содержат антипрогестин, в то время как остальные таблетки являются плацебо. Там где прием должен быть ежедневным, как правило, не менее прилб. 20 таблеток содержат антипрогестин.

Ингибирующе эффективное количество антипрогестина в практике настоящего изобретения может быть определено с использованием признанных в фармацевтике способов, например с помощью кривых доза-ответ в подходящих моделях на приматах и экстраполяции результатов на человека, экстраполяции из подходящих систем ин-витро или путем определения эффективности в клинических исследованиях. Пределы дозировок будут между наименьшим количеством необходимым для задержки оплодотворения и наибольшим количеством, которое не будет препятствовать овуляции или иначе как-либо нарушать правильность менструального цикла млекопитающего. Определение эффективной дозы является рутинным занятием в фармацевтике. Специалист примет во внимание различные физические параметры будущего хозяина, такие как вес, возраст и т.п.

Аналогично, дозировки препарата могут быть определены с использованием признанных в фармацевтике способов, таких как построение кривых доза-ответ в аналогичных моделях на приматах или в подходящей экспериментальной системе ин-витро или экспериментальным определением в клинических исследованиях.

Прием антипрогестина может происходить как на периодической, например недельной, основе, так и непрерывно, т.е. на ежедневной основе. Непрерывный ежедневный прием предпочтителен не в силу продемонстрированной эффективности действия, но скорее по причине соблюдения пациентом режима и схемы лечения; пациенты с большей вероятностью будут соблюдать режим и схему лечения и не забудут или не пропустят прием лекарства как, возможно, при периодической схеме приема. В случае антипрогестина RU 486 подходящей дозой для человека при пероральном приеме будет порядка прилб. от 0,01 до 1 мг на дозу в день, предпочтительно прилб. от 0,05 до 0,5 мг на дозу в день. Это количество может быть уменьшено или увеличено в зависимости от схемы приема и индивидуальных особенностей человека, получающего такое лечение. В случае других антипрогестинов дозы в миллиграммах будут соответственно другими в зависимости от действенности лекарства и режима приема и тому подобных факторов. Дозировка меняется в зависимости от пути приема лекарства, и такие измене-

ния могут быть определены при использовании известных методов.

Не ограничиваясь теорией, настоящее изобретение на практике замедляет созревание и/или оплодотворение овоцита. Это может быть результатом неполной или несоответствующей активации овоцита, несоответствующего соединения овоцита с компетентной спермой, несоответствующего дробления эмбриона, несоответствующего гаметного взаимодействия, изменения переноса гамет или несостоявшейся имплантации вследствие некомпетентности овоцита или его эмбриона, или комбинации указанных причин. Едким бы ни был механизм, нормальное оплодотворение (т.е. когда овоцит испытывает ряд последовательных эмбрионных дроблений, достаточных для успешной компетентной имплантации и продолжения эмбрионного дробления после) не имеет места. Кроме того, в то время как одной характеристикой активного агента по настоящему изобретению является то, что он представляет собой антагонист прогестеронового рецептора (антипрогестин), другая общая характеристика этих агентов, возможно, отвечает за эффект, задерживающий оплодотворение.

Для дальнейшей иллюстрации настоящего изобретения ниже приведены конкретные примеры. Следует, однако, понимать, что эти примеры являются только иллюстрацией и не ограничивают объем изобретения.

#### Пример 1

Для целей данного исследования в качестве антипрогестина применяли RU 486, который вводили в дозах по 12,5 мг раз в неделю самкам обезьян, признаваемых в качестве подходящей модели для изучения человека. Конечными пунктами этого исследования были сывороточные уровни эстрадиола и прогестерона, своевременность и продолжительность менструации, наличие или отсутствие беременности после совокупления в определенный момент времени и определение того, наступало ли оплодотворение овулированных овоцитов во время цикла лекарственного лечения.

Исследование проводилось в Восточно-Виргинской медицинской школе (Eastern Virginia Medical School), имеющей вполне проверенное оборудование для изучения животных, удовлетворяющее, благодаря наличию в школе комитета по уходу за животными и их использованию, обзорным стандартам, сформулированным в "Руководстве по уходу за лабораторными животными и их использованию" Национального Института Здоровья, "Принципам ухода за лабораторными животными и их использования" Служб общественного здравоохранения и Правилам по выполнению поправок 1985 года к Закону об охране животных, введенных Департаментом сельского хозяйства Соединенных Штатов Америки.

Таблетки, содержащие антипрогестин, вводились перорально (через желудочный зонд) на третий, десятый, семнадцатый и двадцать четвертый день после начала менструации. За менструацией и/или внезапным кровотечением следили посредством ежедневно отбираемых мазков.

На первой стадии исследования изучали 9 нормальных взрослых самок обезьян (Масаса

fascicularis) и двух доказавших свою способность самцов-производителей в течение семи менструальных циклов подряд. Начальный цикл был квалификационным для принятия в протокол на основе очевидной овуляции. За ним следовали три цикла подряд, в которых проводилось лечение антипрогестином с последующими тремя послелечебными восстановительными циклами. Всех самок сажали в клетку с фертильным самцом в течение от 13 до 18 дня цикла и спаривание подтвердилось наличием семенных пробок в вагине. Собирали кровь из бедра через день в течение начального контрольного цикла и второго лечебного цикла и, кроме того, собирали на 23-й день цикла с целью измерения прогестерона ( $>2$  нг/мл) в качестве маркера очевидной овуляции.

Фигура показывает контрольные картины сывороточного эстрадиола и прогестерона в кон-

трольном цикле в нижней половине и в лечебном цикле 2 в верхней части фигуры. Можно видеть, что несмотря на легкое временное нарушение цикла, т.е. сдвига вправо в фолликулярной фазе, эти эндокринные параметры говорят о том, что овуляция действительно состоялась. Сывороточные уровни яичниковых стероидов - в нормальных пределах. Однако, продолжительность менструации была короче, когда самки получали антипрогестин один раз в неделю, по сравнению с контрольными циклами,  $1,7 \pm 0,9$  против  $4,9 \pm 1,0$  дней ( $p < 0,05$ ), соответственно. Внезапное кровотечение во всех циклах оставалось случайным и не было характерным фактором.

В нижеследующей таблице 1 представлена сводка относящихся к теме наблюдений:

Таблица 1

Ответ овариально/менструального цикла на антипрогестин, вводимый раз в неделю в малых дозах, с возможностью зачатия			
Дни (X + S E M)			
Группа цикла	Количество	Менструация	Фолликулярная фаза
1	2	3	4
Контрольный	9	$4,1 \pm 1,0$	$13,6 \pm 2,2$
Лечебный цикл-1	9	$2,0 \pm 0,4$	$17,4 \pm 4,0$
Лечебный цикл-2	9	$1,7 \pm 0,9$	$18,7 \pm 5,5$
Лечебный цикл-3	9	$1,9 \pm 1,1$	$17,9 \pm 4,4$
Восстановительный цикл-1	9	$2,1 \pm 0,7$	$15,0 \pm 2,8$
Восстановительный цикл-2	9	$3,7 \pm 1,2$	$13,2 \pm 3,1$
Восстановительный цикл-3	8	$3,6 \pm 0,8$	$14,1 \pm 2,6$

Продолжение таблицы 1

Дни (X + S E M)				
Группа цикла	Очевидная овуляция	Лютеиновая фаза	Продолжительность цикла	Коммулятивные беременности <sup>1</sup>
Контрольный	9/9	$15,2 \pm 2,1$	$28,3 \pm 2,7$	-
Лечебный цикл-1	9/9	$14,9 \pm 1,7$	$33,5 \pm 4,1$	0/9
Лечебный цикл-2	9/9	$16,2 \pm 2,5$	$35,7 \pm 3,0$	0/9
Лечебный цикл-3	7/9	$15,0 \pm 1,2$	$34,5 \pm 4,9$	0/9
Восстановительный цикл-1	8/9	$15,7 \pm 2,7$	$30,1 \pm 4,2$	2/9
Восстановительный цикл-2	6/7	$14,8 \pm 3,3$	$28,1 \pm 3,3$	5/9
Восстановительный цикл-3	2/3 <sup>2</sup>	$15,1 \pm 3,0$	$29,4 \pm 4,4$	7/86 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> - Беременности обнаруживались посредством mCG с помощью набора лекарств и инструментов для анализа мочи.

<sup>2</sup> - Одна обезьяна была исключена за исследования из-за повреждения, полученного от самца.

<sup>3</sup> - Шесть из 7 беременностей окончились родами в нормальный срок.

Таблица 1 показывает уменьшенную продолжительность менструации ( $p < 0,05$ ), более продолжительные фолликулярные фазы ( $p < 0,05$ ) и отсутствие изменений в продолжительности лютеиновой фазы ( $p < 0,05$ ) было очевидно во время прерывистого периода дачи антипрогестина малыми дозами. Эти наблюдения имеют особое значение. Во-первых, овариально/менструальные циклы продолжались почти "нормальным" образом. Во-вторых, схема введения антипрогестина

один раз в неделю надежно предотвращала контрацепцию. В-третьих, имел место быстрый возврат к норме ("обратимость") после регуляции плодovitости, причем некоторые беременности начинались в начальный послелечебный цикл, а другие во второй и третий циклы после окончания лечения.

Вторая стадия исследования проводилась для выяснения первичного противозачаточного механизма действия антипрогестина. В этой фазе 14

самок обезьян подвергались тому же лечению с совокуплением в течение одного цикла, как описано выше, за исключением того, что на 23-й день менструального цикла производили лапаротомию для промывания в обратном направлении половых путей, чтобы, возможно, собрать овоциты и/или предзародыши. Кроме того, в этот день из каждой обезьяны брали эндометриальный клин и проводили гистологическую оценку, чтобы определить ответственность секреторного созревания ткани. Результаты представлены в таблице 2.

Было отмечено, что толщина эндометрия уменьшалось заметно (прибл. на 60%) в сравнении с временными контролями в середине лютеиновой фазы. Эндометрий 12 из 14 обезьян был в очень ранней секреторной фазе, когда на 23-й день брали биопсии, т.е. они не были синхронными с наблюдаемыми сывороточными профилями эстрадиола и прогестерона, даже если начало лютеиновой фазы задерживалось до 17-го или 18-го дня цикла благодаря терапии с применением RU 486.

Одиннадцать неоплодотворенных овоцитов были восстановлены, из которых четыре были дегенеративными. Не было отмечено ни одного дробления предзародыша, и впоследствии не было ни одной беременности. Примечательно, что овоциты не имели прикрепленной к ним зонально связанной спермы. Тринадцать из 14 обезьян имели видимые овуляторные/менструальные циклы во время введения им один раз в неделю пероральных доз по 12,5 мг RU 486, как можно оценить по присутствию идентифицируемого желтого тела при лапаротомии на 23-й день цикла.

Результаты вышеприведенных исследований показывают, что в случае антипрогестиновой терапии с применением малых доз овуляторные/менструальные циклы могут поддерживаться при одновременном достижении противозачаточного действия через первичный механизм ингибирования нормального оплодотворения овоцита. Даже если фолликулярные фазы циклов антипрогестинного лечения несколько увеличены, правильность менструаций не нарушалась. Продолжительность менструации уменьшалась. Кумулятив-

ный коэффициент зачатий в послелечебных циклах сравним с таковым самок, никогда не подвергавшихся лечению, что указывает на быструю и полную обратимость.

#### Примеры 2-5

Исследование, описанное в примере 1, повторяется, за исключением того, что вместо 486 применяются следующие антипрогестины:

Пример	Антипрогестин
2	онапристон
3	лилопристон
4	11β-(4-ацетилфенил)-17β-гидроксид-17α-(1-пропинил)-4,9-эстрадиен-3-он
5	11β-(4-ацетилфенил)-17β-гидроксид-17α-(3-гидроксид-1(2)-пропенил)-4,9эстрадиен-3-он

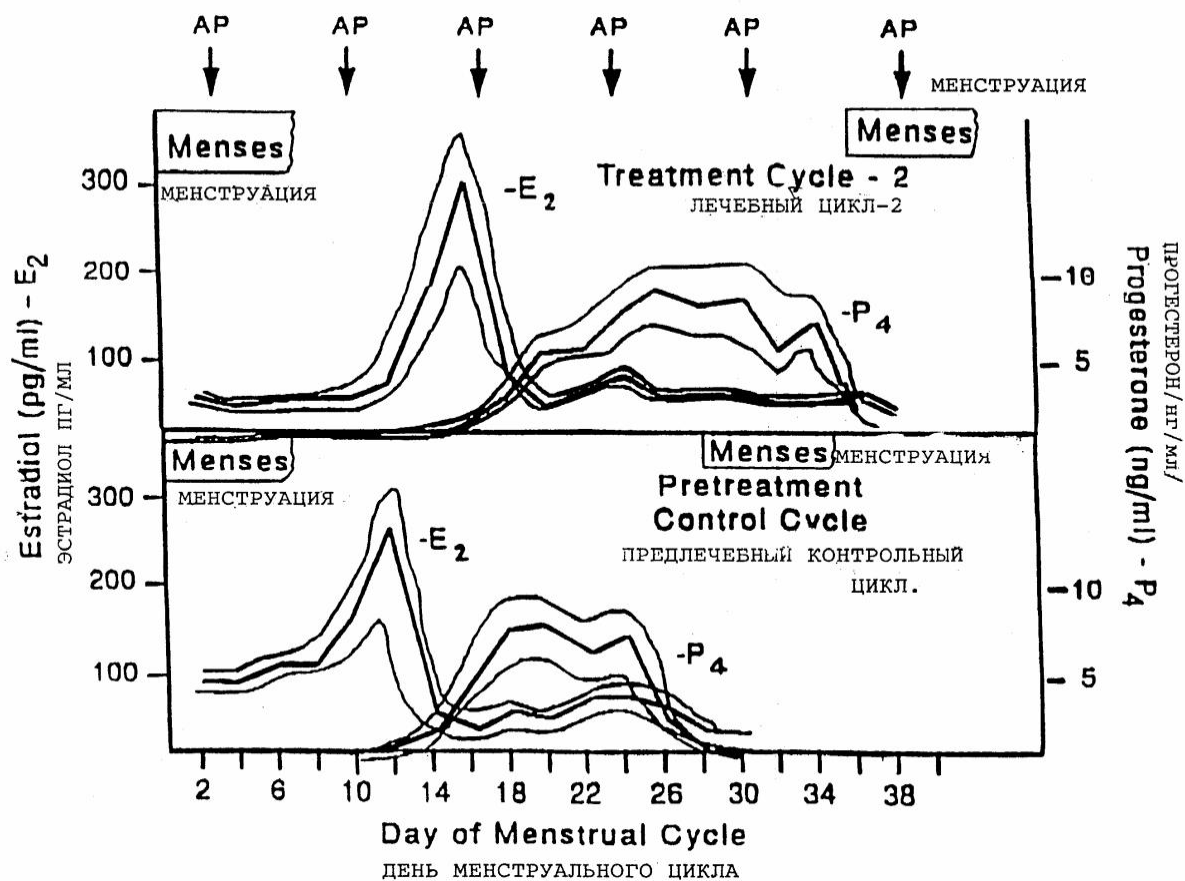
Понятно, что надежный способ контрацепции, который может поддерживать эндогенную овариальную секрецию стероидов в пределах физиологической зоны, является привлекающей альтернативой существующим экзогенным гормональным составам, которые препятствуют овуляции и искусственно регулируют менструацию. Это может быть достигнуто, как показано вышеприведенными результатами с использованием RU 486 в качестве модельного антипрогестина, по схеме введения лекарства один раз в неделю малыми дозами. Следует заметить, что вышеописанное исследование (пример 1) не ставило перед собой цели определить наиболее низкую эффективную дозу антипрогестина.

Применение соединений, составов и способов настоящего изобретения для медицинских или фармацевтических целей, описанных здесь, может быть осуществлено любыми клиническими, медицинскими и фармацевтическими методами и средствами, известными специалисту в настоящее время или возможными в будущем. Поэтому понятно, что различные варианты, описанные здесь, служат лишь для иллюстрации изобретения и что могут быть сделаны различные изменения и модификации, которые не меняют сущности и не выходят за рамки изобретения.

Таблица 2

Всего собрано овоцитов	Дробленные и/или оплодотворенные овоциты	"Нормальные" овоциты (интактные)	Дегенеративные овоциты темная цитоплазма	Последующие беременности <sup>1</sup>
11	0	7	4	0

<sup>1</sup> - Одна обезьяна имела неовуляторный менструальный цикл.



Фиг.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
 Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
 (044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60x84 1/8.  
 Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
 (044) 268-25-22