



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75339** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/56
A61P 5/24 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) МЕЗОПРОГЕСТИНИ (МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНУ) ЯК КОМПОНЕНТИ КОМПОЗИЦІЙ ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ (ЗГТ)

1

(21) 2002032428
(22) 31.08.2000
(24) 17.04.2006
(86) PCT/US00/23771, 31.08.2000
(31) 09/386,140
(32) 31.08.1999
(33) US
(46) 17.04.2006, Бюл. №4, 2006р.
(72) Ельгер Вальтер, DE, Шваліц Крістоф, DE, Шуберт Герд, DE
(73) Шерінг Акцієнгезельшафт, DE
(56) EP, A, 0 648 779, 19.04.1995
DE, A, 43 32 283, 13.04.1995
WO, A, 97/33589, 18.09.1997
(57) 1. Застосування мезопрогестину, вибраного з групи, що складається з J867, J912 і J956, як фармацевтичного компонента для приготування лікар-

2

ського засобу, призначеного для замісної гормональної терапії (ЗГТ).
2. Застосування мезопрогестину за п.1 разом із естрогеном для приготування лікарського засобу, призначеного для ЗГТ.
3. Застосування мезопрогестину за п.1 або п.2 у добовій дозі 1,0-50,0 мг.
4. Застосування за п.3, де добова доза мезопрогестину становить від 5,0 до 25,0мг.
5. Застосування за п.4, де добова доза становить від 10,0 до 25,0 мг.
6. Застосування за п.2, де як естроген використовують етинілестрадіол, естрадіол, складний ефір естрадіолу, 3-сульфамат 17 β -етинілестрадіол або 17 β -естрадіол.

Даний винахід стосується галузі замісної гормональної терапії (ЗГТ).

При настанні менопаузи в жінок виникають так звані менопаузальні симптоми, обумовлені зміною продукування гормонів. У цей же час унаслідок зменшення вироблення естрогену підвищується ризик виникнення остеопорозу (зменшення маси кісткової тканини при збереженні колишньої структури кістки внаслідок посиленої деградації кісткової тканини і/або зменшеного росту кісткової тканини); аналогічно до цього в жінок у постклімактеричному періоді в порівнянні з жінками, що знаходяться в передклімактеричному періоді, істотно підвищується частота виникнення інфаркту міокарда і спостерігається більша кількість випадків виникнення інших серцево-судинних захворювань, що також може бути наслідком зменшення вироблення естрогену.

Замісна гормональна терапія (ЗГТ) з використанням естрогенів або комбінації естроген/гестаген сьогодні є стандартним методом лікування симптомів, пов'язаних із менопаузою [V.L.Ernster та ін., Benefits and Risks of

Menopausal Estrogen and/or Progestin Hormone Use; Prev. Med., 17: 201-223 (1988)].

Естроген чинить захисний вплив на серцево-судинну систему, на кістки (зменшення ризику виникнення остеопорозу) і на центральну нервову систему (усунення так званих «припливів»). Однак постійне використання естрогенів у замісній гормональній терапії призводить до підвищеного ризику виникнення карциноми ендометрію [V.L.Ernster та ін., Benefits and Risks of Menopausal Estrogen and/or Progestin Hormone Use; Prev. Med., 17: 201-223 (1988)].

При одночасному застосуванні гестагену в замісній гормональній терапії придушується стимулюючий вплив естрогену на ендометрій [W.E. Gibson, Biochemical and Histologic Effects of Sequential Estrogen/Progestin Therapy on the Endometrium of Postmenopausal Women, Am.J.Obstet. Gynecol., 154: 46-61 (1986)]; однак на противагу цьому у випадку комбінованої терапії з використанням естрогену і гестагену захисні дії компонентів, що являють собою естроген, стосовно ліпідів плазми можуть бути принаймні зме-

(13) **C2**

(11) **75339**

(19) **UA**

ншені [R.Lobo, The Role of Progestins in Hormone Replacement Therapy, *Am.J.Obstet. Gynecol.*, 166: 1997-2004 (1992)].

Крім того, при лікуванні за допомогою естрогену/гестагену з використанням менших доз гормону, ніж при його використанні як перорального контрацептива, може виникати небажана менструальна кровотеча в середині циклу [T.C.Hillard та ін., Continuous Combined Conjugated Equine Estrogen-Progestagen Therapy: Effects of Medroxyprogesterone Acetate and Norethindrone Acetate on Bleeding Patterns and Endometrial Histologic Diagnosis, *Am.J.Obstet. Gynecol.*, 167: 1-7 (1992)].

Нарешті, сучасні дослідження свідчать про те, що велика кількість гестагенів можуть підвищувати ризик виникнення раку молочної залози [J.A.Staffa та ін., Progestins and Breast Cancer: An Epidemiologic Review, 57: 473-491 (1992); R.J.B.King, A Discussion of the Roles of Estrogen and Progestin in Human Mammary Carcinogenesis, *J.Ster. Biochem. Molec. Bio.*, 39: 8111-8118 (1991)].

У цілому сформована картина свідчить про те, що відомі методи терапевтичного лікування з використанням тільки естрогену та комбінації естрогену/гестаген ніяким чином не є задовільними при лікуванні симптомів, пов'язаних із менопаузою.

В останні роки також було запропоновано використовувати «справжні» антиестрогени з метою одержання фармацевтичних агентів, призначених для замісної гормональної терапії (ЗГТ) [EP-A 0178862]. «Справжні» антиестрогени, за [EP-A 0178862], являють собою, наприклад, тамоксифен, нафоксидин, MER-25, а також ті антиестрогени, дія яких опосередковується рецептором, і які в той же час також мають часткову естрогенну (агоністичну) дію. Така часткова естрогенна дія виявляється в матці й у кістковій тканині.

Недоліком такого фармацевтичного агента, який містить «справжній» антиестроген, що має часткову естрогенну дію, є те, що внаслідок постійної естрогенної стимуляції ендометрію, яка відбувається при використанні естрогенів, існує підвищений ризик розвитку карциноми ендометрію [T.Fornander та ін., Adjuvant Tamoxifen in Early Breast Cancer: Occurrence of New Primary Cancers, *Lancet*, 21: 117-119 (1989)].

На відміну від цього часткова естрогенна дія тамоксифену впливає на кісткову тканину; тамоксифен, очевидно, частково запобігає деградації кісткової маси в жінок [R.R.Love та ін., Effects of Tamoxifen on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Breast Cancer, *N.Engl. J.Med.*, 26: 852-856 (1992)].

Крім того, дослідження тамоксифену показали, що його антиестрогенний компонент чинить рости́гівальний вплив при використанні для лікування раку молочної залози в жінок у постклімактеричному періоді [M.M.T.Buckley та ін., Tamoxifen: A Reappraisal of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use, *Drugs*, 37: 451-490 (1989)].

Крім того, відомі такі антиестрогени, як ралоксифен, використовували для інгібування деградації кістки та для лікування перименопаузально-

го синдрому [патент СІПА 5393763 або 5391557]. Антиестрогени цього типу мають істотно меншу агоністичну (естрогенну) дію на ендометрій, однак виявляють значну естрогенну дію на кісткову тканину. Однак, оскільки ці сполуки також не піддаються повній дисоціації (тобто вони завжди виявляють залишкову естрогенну дію на ендометрій), вони також можуть викликати проліферацію ендометрію при тривалому застосуванні.

Таким чином, можна вважати, що необхідність постійного застосування антиестрогенів, які мають часткову агоністичну дію, при замісній гормональній терапії є шкідливою, оскільки стимуляція ендометрію може сприяти розвитку карциноми ендометрію.

Для того, щоб уникнути такого постійного стимулювання ендометрію, у [WP-EP 94/03408] запропоновано для приготування фармацевтичного агента для замісної гормональної терапії одночасно використовувати сполуку, що має антагоністичну дію щодо прогестерону, а також сполуку, що має антиестрогенну дію і має в той же час часткову агоністичну дію. У випадку застосування такого фармацевтичного агента компонент, який має антагоністичну активність щодо прогестерону, інгібує зміни, обумовлені частковою естрогенною дією антиестрогена (стимуляція міометрію та ендометрію) тільки в ділянці матки, однак при цьому інші естрогенні впливи, які є надзвичайно важливими для замісної гормональної терапії, наприклад, впливи на кісткову тканину або на серцево-судинну систему, залишаються без зміни.

У [WO-A 93/17686] описане застосування естрогену необов'язково разом із гестагеном, обидва з яких використовуються в дуже низьких дозах, які самі по собі не забезпечують стабільного характеру кровотечі, у комбінації з періодичним попереднім введенням антипрогестину (антагоніста прогестерону). Застосування антагоніста прогестерону забезпечує зменшення кровотечі, що виникає.

У [WO-A 94/18983] описано об'єднане і бажано одночасне застосування конкурентного антагоніста прогестерону у комбінації з естрогеном без використання гестагену. Згідно з цією публікацією, застосування естрогену здійснюють у повній відповідності з загальноприйнятими принципами замісної терапії, заснованої на використанні естрогену. Антагоніст прогестерону використовують у кількості, яка дозволяє інгібувати проліферацію ендометрію, індуковану естрогеном.

У [WO-A 97/33589] описаний фармацевтичний агент, який містить комбінацію окремих стандартних доз естрогену й окремих стандартних доз конкурентного антагоніста прогестерону, призначених для роздільного послідовного введення конкурентного антагоніста прогестерону, який може застосовуватися для замісної гормональної терапії, а також упаковка, що містить зазначений фармацевтичний агент.

У будь-якому випадку постійне (тобто щоденне) лікування за допомогою антагоніста прогестерону може призводити до побічних дій, наприклад, щодо печінки, обумовлених щоденним

навантаженням на організм. Крім того, не можна цілком виключати можливі недоліки антипрогестинів, пов'язані з їх неправильним використанням для здійснення абортів.

Таким чином, задачею даного винаходу є розроблення лікарського засобу і способу замісної гормональної терапії (ЗГТ), які не мають зазначених вище недоліків і які забезпечують наявність інших переваг ЗГТ.

Ще однією метою даного винаходу є розроблення режимів введення таких фармацевтичних засобів для ЗГТ.

У даному винаході описано застосування мезопрогестинів у функції фармацевтичних компонентів для приготування лікарського засобу, призначеного для замісної гормональної терапії (ЗГТ).

Іншим об'єктом є спільне застосування естрогену й мезопрогестину для приготування лікарського засобу, призначеного для ЗГТ.

Ще одним об'єктом даного винаходу є застосування мезопрогестину в добовій дозі від 1,0 до 50,0мг; бажаніше в добовій дозі від 5,0 до 25,0мг мезопрогестину і в оптимальному варіанті в добовій дозі від 10,0 до 25,0мг мезопрогестину.

Згідно з наступним бажаним об'єктом винаходу, мезопрогестин вводять у добові дози, необхідні для досягнення і підтримання стану практичної аменореї, шляхом інгібування індукованої естрогеном проліферації ендометрію.

Фармацевтичні агенти за даним винаходом можна застосовувати в рамках замісної гормональної терапії (ЗГТ) як для цілей попередження, так і для цілей лікування, оскільки естроген перешкоджає деградації кісткової маси й одночасно естроген чинить захисний вплив на серцево-судинну систему, а небажаний стимулюючий вплив на ендометрій попереджується в результаті антипроліферативної дії мезопрогестину.

Таким чином, зазначені фармацевтичні агенти особливо придатні для тривалого застосування в рамках ЗГТ.

У функції мезопрогестинів за даним винаходом можна застосовувати сполуки, описані в [DE 4332283] і [DE 4332284], а саме у функції фармацевтичних компонентів для приготування лікарського засобу, призначеного для замісної гормональної терапії (ЗГТ) і у функції компонента разом із естрогеном для приготування лікарського засобу для ЗГТ, а також для застосування згідно з відповідними ЗГТ-методами і методами лікування симптомів, пов'язаних із дефіцитом гормонів і нерегулярним продукуванням гормонів у перименопаузальний період, під час менопаузи і в постклімактеричний період.

Бажаними мезопрогестинами є сполуки J867, J912, J900, J914 і J956; J867 [4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11β-іл]бензальдегід-(1E)-оксим] і J912 [4-[17β-гідрокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11β-іл]бензальдегід-(1E)-оксим] (обидві сполуки описані в [DE 4332283]) і J900 [4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11β-іл]бензальдегід-(1E)-[O-(етокси)карбоніл]оксим], J914 [4-[17β-метокси-

17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11β-іл]бензальдегід-(1E)-(O-ацетил)оксим] і J956 [4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11β-іл]бензальдегід-(1E)-[O-(етиламіно)карбоніл]оксим] (усі сполуки описані в [DE 4332284]) і J1042 [4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11β-іл]бензальдегід-(1E)-[O-(етилтіо)карбоніл]оксим] (німецька заявка на [патент 19809845.6]).

Іншими бажаними мезопрогестинами є:

4-[17β-гідрокси-17α-(етоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11β-іл]бензальдегід-(1E)-оксим];

4-[17β-метокси-17α-(етоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11β-іл]бензальдегід-(1E)-оксим];

4-[17β-гідрокси-17α-(хлорметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11β-іл]бензальдегід-(1E)-оксим];

4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11β-іл]бензальдегід-(1E)-(O-метил)оксим (усі сполуки описані в [DE 4332283]);

4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11β-іл]бензальдегід-(1E)-[O-(феніламіно)карбоніл]оксим];

4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11β-іл]бензальдегід-(1E)-[пропіоніл]оксим];

4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11β-іл]бензальдегід-(1E)-[бензоїл]оксим (усі сполуки описані в [DE 4332284]).

Сполуку J867 описано в [DE 4332283], а сполуки J900 і J914 описано в [DE 4332284], а також у відповідних заявках на патент як сполуки, які мають виражену антипрогестагенну активність і в порівнянні з RU486 істотно нижчу антиглюкокортикоїдну активність. Крім того, є відомості про те, що ці сполуки мають (непрямі) антиестрогенні властивості, що виявляється в зменшенні маси матки в морських свинок, які мають менструальний цикл.

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

Опис цих додатків не містить відомостей про застосування нових сполук для замісної гормональної терапії.

Прогестагенна активність сполук, яка є дуже важливою для зазначеної в даній заявці ЗГТ, також зовсім не описана 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 до 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. Введення мезопрогестинів не дозволяє зберігати вагітність у вагітних гризунів, що зазнали оваріектомії, таких як миші і пацюки.

При оцінюванні прогестагенної та антипрогестагенної дії 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 (згідно з визначенням). Однак при обробці мезопрогестином за відсутності прогестерону в дозах, придатних для клінічного застосування при зазначених у заявці показаннях (тобто 0,01-30мг/кролика), одержують бал МакФайла, який перевищує бал, одержуваний при використанні будь-якої дози RU486, тобто вище за 0,5-1,0, бажано 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 функції 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, котре індукується RU486 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. Відповідні функціональні стани не можуть бути досягнуті за допомогою прогестинів або антипрогестинів.

Результати фармакологічних досліджень, що 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 згідно з методом, описаним у Selye [Textbook of Endocrinology, стор. 345-346, 1947].

А) Оцінювання агоністичних властивостей мезопрогестинів щодо PR у дослідях на кроликах (фіг. 1А)

Прогестагенну активність сполук J867, J956, J1042 і RU486 (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. Прогестагенну дію мезопрогестинів спостерігали при використанні доз, що складають 0,03мг/кролика або вище. Прогестерон індукував трансформацію ендометрію в дозах, що складають 0,1мг або вище, при цьому максимальна дія спостерігалася при використанні дози 1мг/кролика (приблизно бал 4 за шкалою МакФайла). Жоден з тестованих мезопрогестинів

(J1042, J867, J956) не дозволяв досягти максимальної дії, характерної для прогестерону. J956 викликав у цьому досліді двофазну реакцію, при цьому максимальний бал за шкалою МакФайла становив 1,5 при введенні дози 0,3-1мг/кролика.

Б) Оцінювання антагоністичних властивостей мезопрогестинів щодо PR у дослідях на кроликах (фіг. 1Б)

Аналогічним чином антипрогестагенну активність сполук J867, J956, J1042 і RU486 (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 RU486 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 RU486.

У дослідях на морських свинках, використовуваних як модель, що дозволяє надійно прогнозувати абортівні впливи на людей [W.Elger, S.Beier, K.Chwalisz, M.Fähnrich, 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 J867, J912, J956, J1042 у дозах до 100мг/кг/день приводило до максимального рівня абортівної дії, який становить 20%.

В) Оцінювання абортівних дій

Фізіологічні передумови:

Морська свинка вважається придатною моделлю для вивчення вагітності й пологів у людини [W.Elger, M.Fähnrich, 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.Fähnrich, M.Gründel, J.Heermann, A.Malmendier, D.Laurent, C.P.Puri, M.M.Singh, S.H.Becker, Evaluation of antifertility activities of antigestagens in animal model, у: C.P.Puri та Van Look PFA (ред-пи), Current Concepts in Fertility Regulation and Reproduction, Wiley Eastern Limited, New Delhi, стор. 303-328; W.Elger, M.Fähnrich, 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.Fähnrich, 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, скоріш за все відбивають інгібувальні впливи на імплантацію, а не на ініціацію скорочень матки. Дослідження, проведені на пацюках, використовуваних у функції модельних тварин, приводять до «переоцінки» мо-

жливостей антипрогестинів щодо припинення вагітності в людей. Навпаки, при використанні у функції моделі морських свинок поза залежністю 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 für den Schwangerschaftabbruch (Prostaglandins and antigestagens for pregnancy termination (1983), німецький патент DE 3337450 12; P.Van Look, M.Bygdeman, Antiprogesterational steroids: a new dimension in human fertility regulation. Oxford reviews of reproductive medicine, 11: 2-60 (1989)]).

Оцінювання активності, яка 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 розглянутої моделі характерним є те, що видалення плоду відбувається через кілька днів після оброблення. Дані також свідчать про те, що мезопрогестини мають набагато нижчу абортівну активність, ніж RU486. Встановлено, що з огляду на рівні абортівних активностей протестовані сполуки можна розташувати в такий спосіб: RU486>J956>J867, J912>J1042. Розбіжності між абортівними активностями, очевидно, є якісними. Виявилося, що підвищити низьку абортівну активність мезопрогестину за рахунок застосування більш високої дози неможливо.

Таблиця 1

Результати дослідження відносної єднальної активності (RBA) і значення ED₅₀ щодо абортівної активності, отримані на вагітних пацюках і морських свинках

Сполука	RBA (%) [#]		Абортівна активність ED ₅₀ (мг/тварина/день, с.)	
	PR ¹	GR ¹	пацюк ³	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

[#] - по Kaufmann;

¹ - прогестерон - 100%;

² - дексаметазон - 100%;

³ - обробка в 5-7-й день вагітності, аутопсія на 9-й день;

⁴ - обробка в 43-44-й день вагітності, аутопсія на 50-й день;

* - SAS, метод пробіт-аналізу.

Форми й режими застосування естрогенів і

мезопрогестинів за даним винаходом

Застосування естрогенів за даним винаходом є аналогічним до застосування їх у звичайній замісній терапії з використанням естрогену. Тому можна застосовувати будь-яку сполуку, що має естрогенну активність, у відомих дозах і згідно з методами, які використовуються для замісної терапії з використанням естрогенів.

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

- 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, -ципіонат, -ундецилат, -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.

- 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-3N,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, які усі є проліками відповідних 3-гідрокси-похідних [W.Elger., Steroid Biochem. Molec. Biol., том 55, № 3/4, 395-403, 1995; DE 4429389 AI і DE 4429397 AI].

- Нарешті, можна також застосовувати такі, що мають біологічну доступність при пероральному введенні, похідні 17α-естрадіолу та 17β-естрадіолу, які мають модифіковане D-кільце на стероїдному скелеті.

- Бажаним, за винаходом, є застосування естрогену, який зустрічається в природних умовах (а також кон'югованих естрогенів) або проліків естрогену, що зустрічаються в природних умовах.

Мезопрогестини можна застосовувати аналогічно до антипрогестинів при ЗГТ у комбінації з естрогеном, як це вже було описано.

Аналогічно до того, як це описано у [WO-A 94/18983], обидві діючі речовини, а саме естроген і мезопрогестин, вводять одночасно або разом, або окремо, і безперервно. Таке введення можна здійснювати на основі добового режиму або з більш тривалими інтервалами, залежно від швидкості вивільнення діючої речовини з фармацевтичної композиції або від кінетичних характеристик біологічної доступності відповідної діючої сполуки.

Інша можливість здійснення ефективного поєднання замісної терапії з використанням естрогену і терапії з використанням мезопрогестину полягає в застосуванні режиму послідовного введення, описаного в [WO-A 97/33589] для комбінації естроген/конкурентний антагоніст прогестерону.

Згідно з цим режимом, стандартні дози естрогену призначені для введення бажано протя-

гом 28-112 днів.

Згідно з іншим варіантом здійснення, стандартні дози мезопрогестину призначені для введення протягом принаймні 4 днів і максимум 30 днів.

Спеціальний варіант здійснення передбачає введення мезопрогестину протягом 7 днів.

Фармацевтичний агент бажано приготувлюють таким чином, щоб стандартні дози естрогену і стандартні дози мезопрогестину містилися у фармацевтичному агенті в такій кількості, щоб сума кількості добових стандартних доз естрогену і стандартних доз мезопрогестину дорівнювала 28 або 28 плюс 7, або 28 плюс кількість, кратна 7.

Таким чином, даний варіант здійснення дозволяє вводити фармацевтичний агент за винаходом згідно з циклом, який продовжується строго визначену кількість тижнів, але не менш чотирьох тижнів.

Як приклади можна використовувати такі композиції: - 28 добових доз естрогену+7 добових доз мезопрогестину, 28 добових доз естрогену+14 добових доз мезопрогестину, 28 добових доз естрогену+21 добова доза мезопрогестину, 56 добових доз естрогену+21 добова доза мезопрогестину і т.д.

Однак також можна застосовувати як бажані композиції фармацевтичного агента такі композиції, у яких кількість стандартних добових доз естрогену і кількість стандартних добових доз мезопрогестину в кожному випадку не дорівнює 7 або не є кратною 7; у даному випадку важливим є лише те, щоб сума зазначених добових доз ділилася на 7, тобто, щоб введення фармацевтичного агента здійснювалося згідно з циклом введення, який становить точно 4 тижня або кратну кількість тижнів.

Інший режим введення для здійснення ЗГТ, при якому у функції компонента використовують мезопрогестин, починають у період перименопаузи з введення тільки одного мезопрогестину. У період, коли варто очікувати настання менопаузи, на додаток до мезопрогестину вводять естроген. Після цього обидва компоненти вводять разом аж до закінчення лікування.

В альтернативному варіанті після менопаузи мезопрогестин завдяки його тканинспецифічним діям щодо кісткових тканин (попередження остеопорозу) і молочної залози (інгібування проліферації) можна вводити окремо, тобто без естрогену. Такий режим може бути сприятливим для жінок, які не переносять естрогену.

Це приводить до істотної індукції аменореї вже в період перименопаузи і гарантує здійснення контрацепції, яка все ще вимагається на цій стадії життя. В іншому випадку були б потрібні інші методи контрацепції, однак вони не забезпечували б стану аменореї.

У жінок під час перименопаузи спостерігається підвищена частота виникнення кровотечі. Це обумовлено в основному нездатністю жовтого тіла продукувати відповідну кількість прогестерону. Продукування естрогену в цілому зберігається в жінок під час перименопаузи. Тому мезопрогестин вводять перед настанням менопаузи для того, щоб стабілізувати ендометрій. Після менопау-

зи, що можна визначити шляхом вимірювання рівнів естрогену, як це добре відомо фахівцям у даній галузі, слід вводити мезопрогестин у комбінації з естрогеном або сумішшю естрогенів.

Після менопаузи мезопрогестин застосовують для захисту ендометрію, необхідного при замісній терапії з використанням естрогену шляхом супресії проліферації ендометрію. Така комбінація мезопрогестину та естрогену за даним винаходом забезпечує індукцію і підтримку аменореї під час перименопаузи.

У цьому випадку введення також можна здійснювати згідно з добовим режимом або з більш тривалими регулярними інтервалами, залежно від швидкості вивільнення діючої речовини з фармацевтичної композиції, яка її містить, або від кінетичних характеристик біологічної доступності відповідної діючої речовини.

При всіх режимах введення мезопрогестин у бажаному варіанті вводять у дозі, достатній для досягнення ефективної аменореї після початку лікування. Дози мезопрогестинів, які дозволяють індукувати і підтримувати аменорею, можна визначати стандартними і загальноприйнятими методами, наприклад, шляхом оцінки ефективності в клінічних дослідженнях.

Значними перевагами викладених у даному описові ЗГТ-методів у порівнянні з використанням класичних лікарських засобів для ЗГТ-терапії на основі естрогену/гестагену є те, що при початку лікування виникає аменорея (композиції на основі естрогену/гестагену приводять до виникнення кровотеч при перших циклах введення і зменшують вплив на метаболізм ліпідів і на настрій).

У порівнянні з режимом, який передбачає введення антагоністів прогестерону, мезопрогестини забезпечують більш збалансований захист ендометрію завдяки властивій їм частковій прогестагенній активності. Наявність агоністичної активності щодо рецептора прогестерону є сприятливим чинником для захисту ендометрію, тобто попередження гіперплазії ендометрію, яка виникає внаслідок незбалансованого впливу естрогену на ендометрій. Раніше були описані ознаки гіперстимуляції ендометрію, які виникають після тривалого лікування ендометріозу за допомогою RU486 [A.A.Murphy, L.M.Kettel, A.J.Morales та ін., Endometrial effects on long-term, low-dose administration of RU486, Fertil. Steril., 63: 761-766 (1995)].

З іншого боку, недоліки прогестинів, тобто негативні впливи на метаболізм ліпідів і настроїв, і стимулюючі впливи на молочну залозу зменшуються або відсутні при лікуванні за допомогою мезопрогестинів.

Крім того, у даному випадку відсутня можливість неправильного використання для цілей абортів, оскільки для того, щоб викликати аборт, потрібні великі дози мезопрогестину.

Згідно з усіма варіантами здійснення, естроген може бути присутнім у вигляді стандартних доз, призначених для щоденного введення.

Мезопрогестин також може бути присутнім у вигляді стандартних добових доз, призначених для перорального введення.

Якщо стандартні дози мезопрогестину приз-

начені для введення протягом 7 днів, то ці 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 діючої речовини.

Прикладами режимів послідовного введення діючих речовин є:

- введення естрогену протягом 2-3 місяців з наступним введенням мезопрогестину протягом 1-30 днів

- поперемінне введення Е та мезопрогестину за так званим 3-денним режимом „on/off”: введення естрогену протягом 3 днів, потім мезопрогестину протягом 3 днів, далі естрогену протягом 3 днів і т.д. (примітка: зазначений режим введення прогестину/естрогену сьогодні застосовується в США для викликання аменореї).

Пролонгованого вивільнення мезопрогестину можна досягти, як це добре відомо фахівцям у даній галузі, наприклад, за допомогою приготування стандартної дози, яку можна вводити пероральним шляхом у вигляді складеної таблетки, або приготування стандартної дози, призначеної для перорального введення, яка має покриття, що розпадається залежно від часу.

У результаті дериватизації, наприклад, етерифікації вільної гідроксильної групи, присутньої у попереднику, який можна ефективно використовувати для одержання ліків, мезопрогестин, застосовуваний для приготування фармацевтичного агента за даним винаходом, може мати більший час напівжиття, ніж зазначений попередник. У результаті можна досягти більш тривалої дії.

Мезопрогестин за винаходом бажано вибирати з групи, яка містить сполуки J867, J912, J956, J1042.

За даним винаходом композиції, що містять естроген і прогестин, готують зовсім звичайним методом, уже відомим для приготування композицій, які містять сполуки, призначені для їхнього індивідуального застосування при замісній гормональній терапії при дефіциті естрогену, наприклад, згідно з Cyclo-Progynova або як описано для J867 у [DE 4332283].

Зокрема, у цьому відношенні варто послатися на інформацію, що міститься у [WO-A 93/17686] і [WO-A 94/18983].

Крім перорального введення естрогену та мезопрогестину також можна вводити один або обидва компоненти трансдермально, наприклад, за допомогою шкірної бляшки, що, 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 являє собою 1-2мкг 17 β -естрадіолу або еквівалентну в біологічному відношенні кількість іншого естрогену.

Як еквівалентні в біологічному відношенні кількості інших естрогенів для цілей даного винаходу можна застосовувати такі кількості:

- 5-35мкг етинілестрадіолу;

- 0,3-1,25мг кон'югованих естрогенів;

- у випадку трансдермального введення естрогену система для трансдермального введення повинна вивільняти приблизно 50мкг 17 β -естрадіолу або еквівалентну в біологічному відношенні кількість іншого естрогену на добу;

- можна застосовувати також введення естрогену у вигляді вагінального крему або вагінального кільця. У випадку використання 17 β -естрадіолу добові дози складають приблизно 1,25 або 0,2мг. У даному випадку зазначені дані являють собою лише приблизні кількості.

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

У бажаному фармацевтичному агенті мезопрогестин міститься в кожній добовій стандартній дозі в кількості, еквівалентній 0,5-50мг, бажано 1-25мг J867.

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

Упаковку, яка містить фармацевтичний агент за даним винаходом, виготовляють таким чином, щоб на додаток до компонента(ів), що являє(ють) собою мезопрогестин (та естроген), який(і) знаходиться у формі, призначеній для певного шляху введення (естроген і/або антагоністи прогестерону можуть знаходитися у формі пігулок, філм-таблеток і т. ін., придатних для перорального введення, що знаходяться в блістерній упаковці, або естроген може міститися в шкірній бляшці, а антагоніст прогестерону може знаходитися у формі пігулок, філм-таблеток і т. ін., які знаходяться в блістерній упаковці або в капсулі, що являє собою депо, яку вводять один раз), при цьому упаковка також має містити інструкції для застосування фармацевтичного агента (вкладиш для упаковки).

Повний опис усіх заявок, патентів і публікацій, процитованих вище й нижче, і відповідної попередньої заявки на [патент США, що має реєстраційний номер 09/386140], яка була подана 31 серпня 1999р. і перетворена на попередню заявку на основі заяви від 29 серпня 2000р., включено в даний опис як посилання.

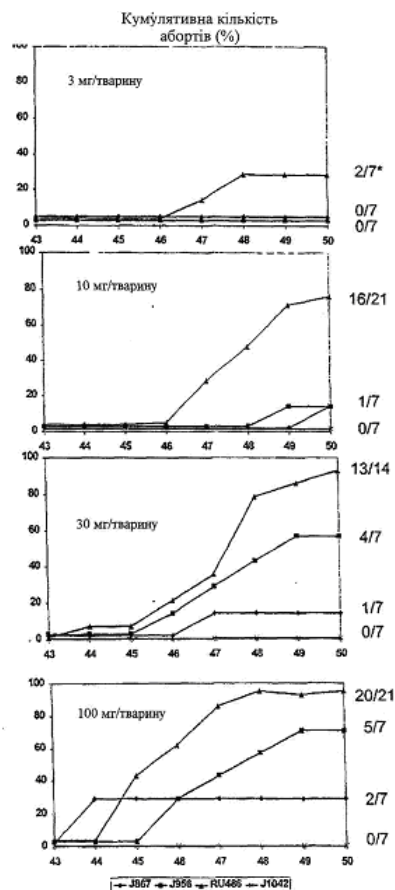
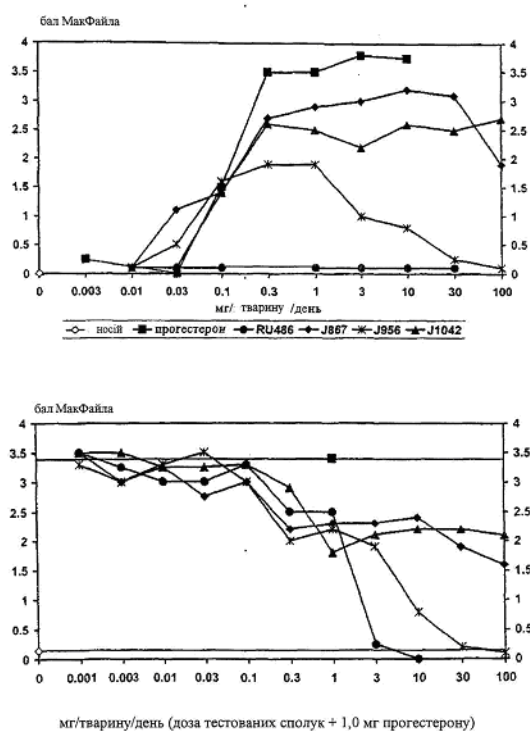
Попередні приклади можуть бути повторені з аналогічним успіхом, якщо замінити описані в широкому розумінні або конкретно реактанти і/або робочі умови, застосовувані за даним винаходом, на ті, які зазначені в попередніх прикладах.

Фахівець у даній галузі на основі даного опису легко може визначити істотні характеристики даного винаходу і може без відхилення від його суті

й обсягу запропонувати різні зміни й модифікації для того, щоб адаптувати винахід до різних варіантів і умов застосування.

ФІГ. 1А і 1Б

Дії PR-модуляторів, подібні до дії прогестерону (фіг. 1А, угорі) та агоніста прогестерону (фіг. 1Б, унизу) на матку примованих естрогеном статевонезрілих кроликів (тест МакФайла)



ФІГ. 2: Кумулятивна кількість абортів у період до дня 50 у морських свинок, оброблених на 43-й і 44-й день вагітності шляхом s.c.-ін'єкції. (#/#) - кількість абортів.