



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD D.



00 86516

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 00063515 00000000

Folios: 38

Fecha (AMD): 2000-09-31 15:35:39

Trámite: C02 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2800 DIVISION DE NUEVOS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: JENAPHARM GmbH & CO KG.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ALEMANIA

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

JENA

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

Dirección y Domicilio

Carrera. 11A No. 94-76 - Of. 308

Ciudad

Santafé de Bogotá, D.C.

Teléfono 6161948

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1. Dr. Walter Elger, 2. Dr. Kristof Chwaliaz y 3. Dr. Gerd Schubert.

Identificación

Dirección

1. Berlin, Alemania, 2. Berlin, Alemania y 3. Jena, Alemania.

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: "MESOPROGESTINAS (MODULADORES DE RECEPTORES DE PROGESTERONA) PARA EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN DE TRASTORNOS GINECOLÓGICOS BENIGNOS HORMONA-DEPENDIENTES"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País Estados Unidos

(32) Fecha Agosto 31 de 1999

(31) No. Solicitud US-09/386,141

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

0-07

A61K 31/56

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención descubre el uso de mesoprogestinas, una nueva clase de moduladores de receptor de progesterona (MRP), para el tratamiento y la prevención de trastornos ginecológicos benignos hormona-dependientes.

- a) para el tratamiento de trastornos ginecológicos tales como la endometriosis, los fibromas uterinos, las adherencias peritoneales postoperatorias, la hemorragia disfuncional (metrorragia, menorragia) y la dismenorrea;
- b) para prevenir trastornos ginecológicos tales como las adherencias peritoneales postoperatorias, hemorragia uterina disfuncional (metrorragia, menorragia) y dismenorrea y
- c) un método para tratar y prevenir los trastornos antes mencionados en una hembra, preferentemente una hembra humana, que necesite tratamiento o prevención de uno o más de los mencionados trastornos con una anti-efectiva de mesoprogesterina.

Las mesoprogestinas se definen como compuestos que disponen de actividad tanto agonística como antagonística en el receptor de progesterona (RP) in vivo. Estabilizan la función de RP en un nivel intermedio entre agonístico y antagonístico. Las progestinas y las antiprogestinas no permiten lograr los mismos estados funcionales. La dosis diaria de mesoprogesterina es de 0,5 a 100 mg, preferentemente de 5,0 a 50 mg y más preferentemente de 10 a 25 mg. J867, J912, J955 y J1042 son las mesoprogestinas preferidas de acuerdo con la invención.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☐
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista: Convenio de París	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

✓ FIRMA

NOMBRE SUSIAVO HOLLMANN RESTREPO

CC. 2.878.023 de Bogotá

T.P.No. 5903

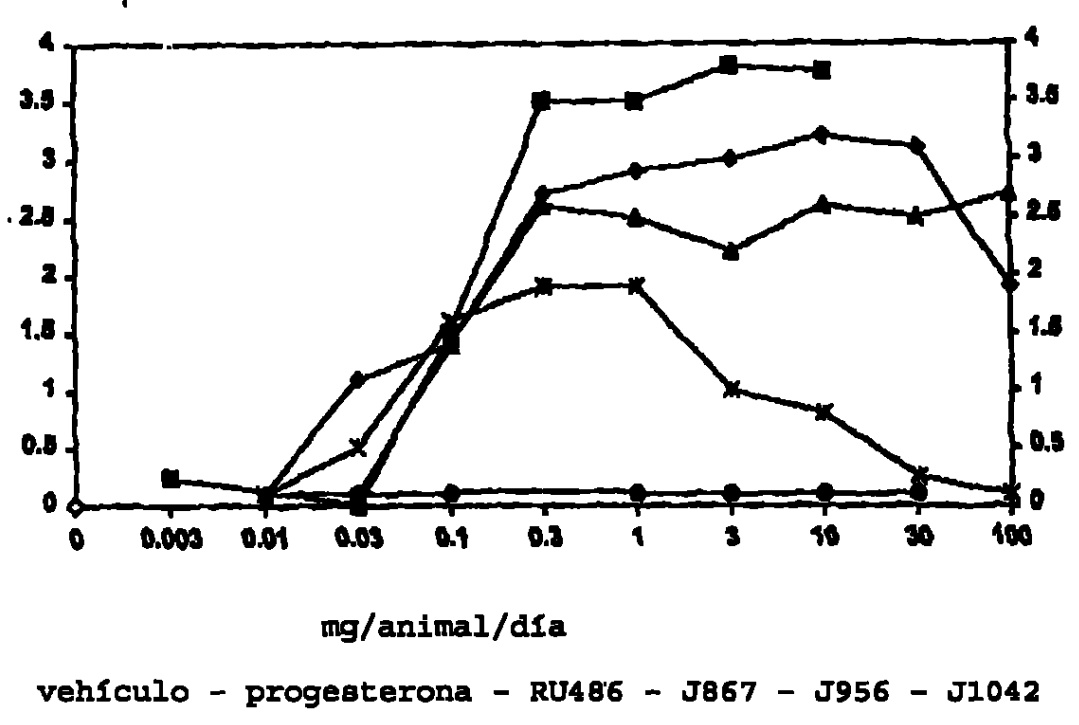
Continuación resumen con el objeto y la finalidad de la
invención

Figuras 1A y 1B

Efectos tipo progesterona (arriba, Figura 1A) y
antagonísticos de progesterona (debajo, Figura 1B) de los
moduladores de RP en el útero de conejos inmaduros preparados
con estrógeno (prueba de McPhail).

Figura 1A:

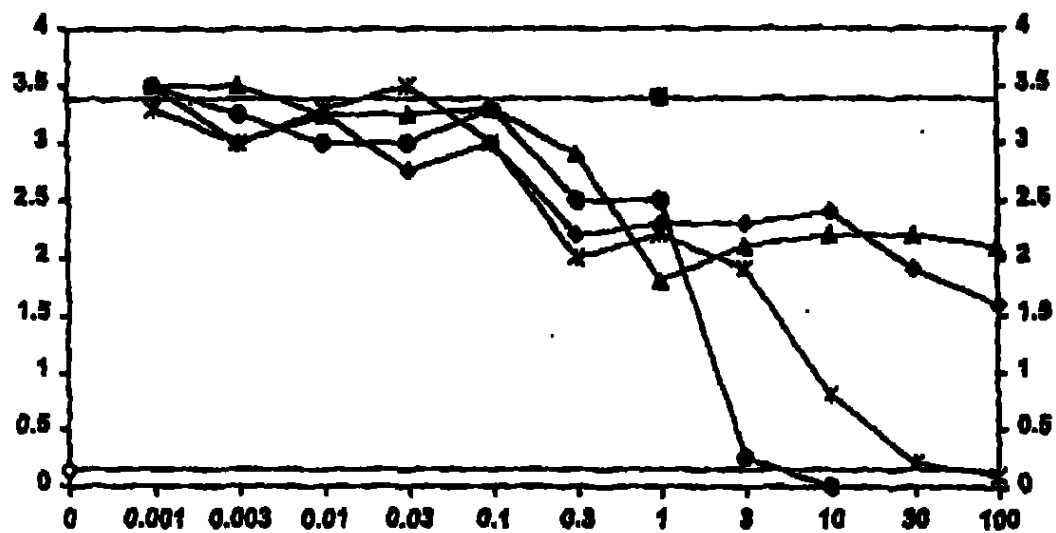
Resultado de McPhail



3

Figura 1B:

Resultado de McPhail



mg/animal/día (dosis de sustancias de prueba + 1,0 mg de progesterona).



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00063313 00000000

Folios: 38

Fecha (AMD): 2000-08-31 15:55:39

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 54,003
FECHA : AGOSTO 30 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

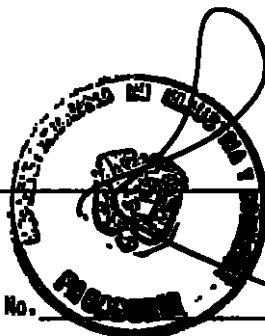
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2932209	50,000.00
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2932212	1,824,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



*Solicitud patente
Pref. 11116*

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Mesoprogestinas (moduladores de receptores de progesterona) para el tratamiento y la prevención de trastornos ginecológicos benignos hormona-dependientes

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención hace referencia al tratamiento y la prevención de los trastornos ginecológicos benignos hormona-dependientes más importantes, entre otros las condiciones pro-líficas tales como la endometriosis, los fibromas uterinos y las adherencias peritoneales postoperatorias y síndromes menstruales, hemorragias disfuncionales (metrorragia, menorragia) y dismenorrea.

Por lo general, estos trastornos son tratados con dosis medias o elevadas de progestina. Este tratamiento, cuya eficacia varía de un caso a otro, genera no obstante efectos colaterales no deseados, tales como alteraciones metabólicas (aumento en las concentraciones de LDL y disminución de las de HDL), cambios en el estado de ánimo y hemorragias.

Hace poco tiempo, se sugirió el uso de antagonistas receptores de progesterona competitivos (antiprogestinas), tales como la onapristona, RU 486 (mifepristona), como un abordaje novedoso para el tratamiento de la endometriosis y la dismenorrea (EP 0 266 303 B1), fibromas uterinos [Yen SSC (1993) Use of antiprogestins in the management of endometriosis and leiomyomata. In Donaldson, M:s, Dorflinger (eds). Clinical application of Mifepristone (RU 486) and other antiprogestins. National Academy Press, Washington, DC, páginas 189-209; Kettel L. M., Murphy A.A., Morales A.J. et al., (1996) Treatment of endometriosis with the antiprogesterone mifepristone (RU 486). Fertil Steril 65: 23-28], y trastornos de hemorragia

6 2
uterina (WO 96/23503).

Una desventaja de las antiprogestinas es que es imposible evitar totalmente que sean mal utilizadas como abortivas.

Endometriosis

La endometriosis es un trastorno crónico que se caracteriza por el crecimiento ectópico del endometrio, es decir, fuera de la cavidad uterina. A pesar de los esfuerzos que se han hecho por determinar la frecuencia con que se presenta la endometriosis y por establecer su tasa de aparición en situaciones clínicas específicas (6,8,9,11), la real incidencia de la endometriosis es desconocida. Las cifras oscilan entre el 5% y el 55%. La enfermedad se caracteriza por una proliferación histológicamente benigna y el funcionamiento de las glándulas y estroma endométricos fuera de su lugar fisiológico.

El ovario es el lugar donde se presenta endometriosis con mayor frecuencia (50-60%). Otras áreas que suelen verse afectadas son: los ligamentos uterosacrales, cul-de-sac, peritoneo uterovesical, septo retrovaginal y los ligamentos uterinos. Pueden encontrarse también lesiones endométricas en órganos tales como el colon sigmoideo, el apéndice, el recto, la vejiga, etc.

La endometriosis debe entenderse como una enfermedad de variada gravedad que se presenta en muchos casos acompañada por infertilidad y una disfunción significativa de dolor pélvico. Los síntomas clínicos de la endometriosis son entre otros la dismenorrea, la dispareunia, el dolor pélvico crónico, la disuria, varios síntomas genitourinarios secundarios a la obstrucción uretral y / o la invasión a la vejiga, defecación dolorosa, presión rectal, urgencia por defecar u obstruc-

7 k
3

ción intestinal, anormalidades hemorrágicas, incluidas la menorragia o la metrorragia, infertilidad, primaria o secundaria, abortos espontáneos recurrentes.

Los síntomas clínicos más importantes son la dismenorrea primaria o adquirida, la dispareunia y el dolor pélvico, en especial durante el período ovulatorio.

Los objetivos principales de la terapia médica de la endometriosis consisten en generar atrofia de las lesiones endometrióticas e inducir un entorno hormonal acíclico mediante el uso de agonistas / antagonistas de GnRH o un tratamiento continuo con progestina. Generalmente, estos tratamientos generan un entorno hipoestrogénico que lleva a la mejoría de la enfermedad.

Las progestinas más comúnmente utilizadas en terapias médicas de la endometriosis son el danazol y la gestrinona. El danazol es un derivado de la isoxazola de testosterona 17-etinilo con actividad parcialmente androgénica pronunciada. La gestrinona es un derivado de 19-nortestosterona con propiedades gestagénicas y andrógenas potentes. Tiene ciertas ventajas superiores al danazol tales como menor frecuencia de administración, protección anticonceptiva superior y menor influencia en el metabolismo lípido. Se considera que el danazol, la progestina más comúnmente utilizada, suprime la secreción de gonadotropina cíclica, pero cada vez hay más evidencias de que este compuesto presenta un mecanismo de acción múltiple que incluye la inhibición directa del tejido endométrico ectópico. El tratamiento con danazol conlleva fuertes efectos colaterales. El 85% de las mujeres tratadas con danazol sufre de efectos colaterales (67,68) tales como: altera-

8

ciones andrógenas y anabólicas (acné y piel grasa, voz más grave, aumento de peso, aumento en las concentraciones de LDL y disminución en las de HDL), otros efectos secundarios como edemas, hipertensión provocada por la actividad parcialmente glucocorticoide y mineralcorticoide del danazol y hemorragias entre menstruaciones.

La supresión pituitaria puede lograrse con agonistas de GnRH y antagonistas de GnRH. En el tratamiento de la endometriosis suelen utilizarse distintos agonistas de GnRH. Este régimen terapéutico genera un entorno acíclico hipoestrogénico profundo sin provocar efectos colaterales esteroides. Los análogos de GnRH son efectivos en el tratamiento de la endometriosis. Los efectos subjetivos y objetivos de este tratamiento pueden compararse o hasta considerarse mejores que los del danazol (72-77). Las señales y síntomas provocados por la falta de estrógeno (accesos de calor repentinos, alteraciones psíquicas, dolores de cabeza, cansancio, etc.) son los efectos colaterales más importantes. Además, la terapia con análogos de GnRH puede provocar osteoporosis (76,77). La posibilidad de que se produzca una pérdida ósea acelerada durante la supresión ovárica inducida por análogos de GnRH es la principal preocupación de las terapias efectivas contra la endometriosis.

Mientras tanto, se han buscado muchos otros regímenes para sustituir la supresión de estrógeno durante el tratamiento con GnRH por medio de un SERM, tal como el raloxifeno (SAG: WO 97/27863; Eli Lilly).

Menorragia

La menorragia puede definirse como una hemorragia mens-

9

trual de >80 ml por período, un síndrome de origen desconocido que constituye uno de los problemas ginecológicos más comunes. El 60% de las mujeres a las que se diagnostica menorragia deberán ser sometidas a una histerectomía dentro de los cinco años. El tratamiento médico actual es insatisfactorio. La droga más comúnmente recetada para llevar a cabo un tratamiento severo durante la menstruación es la noretisterona (~40%), seguida de la droga antiinflamatoria no esteroideal (NSAID), ácido mefenámico (~30%) y la droga antifibrinolítica ácido tranexámico (5%) (Intercontinental Medical Statistics 1994). El último compuesto parece ser el más efectivo en las mujeres con menorragia ovulatoria (45% de reducción en la pérdida de sangre) luego de una administración severa durante la hemorragia. Hace poco tiempo, se presentó el sistema intrauterino levonorgestrel (Mirena) para prevenir la menorragia. Un estudio reciente demostró que tanto el sistema intrauterino levonorgestrel (Mirena) como la noretisterona oral administrada en una dosis de 5 mg tres veces al día desde el día 5 al 26 del ciclo durante tres ciclos constituye un tratamiento efectivo (prevención) de la menorragia pues permite una reducción a límites normales. No obstante, ambos regímenes de tratamiento presentaron un alto nivel de hemorragias intermenstruales (50% de las mujeres tratadas con Mirena y 36% con noretisterona) (Irvine y otros, 1998).

Dismenorrea

La dismenorrea es provocada por contracciones uterinas dolorosas. Las mujeres que lo padecen sufren de un mayor reposo intrauterino y presiones pico en comparación con los controles normales. Aun no se conoce cuál es el mecanismo exacto

del dolor en la dismenorrea. La dismenorrea es provocada muy probablemente por un aumento en las contracciones uterinas y el tono basal y por la vasoconstricción de las arterias espirales durante la menstruación (Pickels y otros, 1965; Caspo y otros, 1977). Por lo tanto, prevenir las contracciones uterinas y la vasoconstricción de los vasos sanguíneos uterinos aliviaría el dolor perimenstrual. La dismenorrea puede clasificarse como primaria o secundaria (Dawood 1985; 1990). En la dismenorrea primaria se presentan calambres menstruales dolorosos, pero no hay ninguna patología pélvica visible que de cuenta de ellos. En la dismenorrea secundaria, no obstante, existe una patología pélvica visible (por ejemplo, la endometriosis) que provoca los calambres menstruales dolorosos.

La dismenorrea primaria es una de las causas de queja más frecuentes y afecta al 50% de las mujeres en la pospubertad (Dawood 1985; 1990). Con la disponibilidad de anticonceptivos orales y NSAID, que alivian la dismenorrea primaria en forma efectiva, la tasa de frecuencia puede ser algo menor. El diez por ciento de las mujeres que sufren de dismenorrea primaria tiene dolores severos que las obligan a permanecer inactivas durante 1 a 3 días, lo que conlleva ausentismo de los lugares de trabajo (Svennerud, 1959) y en consecuencia, pérdidas económicas (Dawood 1985). Por lo tanto, la dismenorrea es un problema médico y económico significativo y un mejor tratamiento (más simple y rápido) podría reducir la carga que esta enfermedad significa para mujeres y la sociedad.

La dismenorrea primaria parece ser una enfermedad de entidad individual, en tanto la dismenorrea secundaria puede ser provocada por una multiplicidad de trastornos, entre otros la

11.

endometriosis y los fibromas uterinos. Por lo general, el tratamiento para la dismenorrea primaria es la medicación y para la secundaria suele ser necesario recurrir a terapias quirúrgicas para resolver las patologías subyacentes (a excepción de la dismenorrea secundaria provocada por la presencia de DIU y endometriosis). La dismenorrea primaria es más frecuente en mujeres jóvenes durante la adolescencia y disminuye hacia los treinta años de edad (Widholm, 1979). La dismenorrea primaria puede diagnosticarse sobre la base de la historia médica y las características físicas, exámenes físicos y ultrasonido transvaginal para descartar anormalidades uterinas (Dawood, 1990).

Comúnmente, se utilizan ACO y NSAID combinados para prevenir o tratar los dolores perimenstruales. Ambas medicaciones son efectivas en el 80-90% de las mujeres con dismenorrea primaria (Dawood, 1990). No obstante, el 10-20% de las mujeres con dismenorrea primaria severa es resistente a todos los tratamientos. En Alemania, el ibuprofeno (Urem^R, Gynofug^R) es el NSAID más común en la dismenorrea. No obstante, no todas las mujeres que sufren de dismenorrea primaria desean tomar ACO o pueden tolerar el tratamiento de NSAID. Esto es lo que suele ocurrir con niñas de entre 13 y 16 años de edad. Las terapias médicas alternativas utilizan drogas tocolíticas, tales como bloqueadores del conducto de calcio (Sanad y otros, 1979) o betamiméticos (Dawood, 1990). Estos suprimen las contracciones uterinas pero no han sido aceptados entre los pacientes, ginecólogos y médicos en general a mayor escala. Lo mismo es aplicable al IUS liberador de progesterona.

La estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS) ha

demostrado efectividad en sólo el 30% de las mujeres con dismenorrea severa (Lundberg y otros, 1985).

Por lo tanto, es ampliamente necesario contar con estrategias más tolerables y / o más aceptadas para tratar las dolencias antes mencionadas.

La presente invención descubre el uso de mesoprogestinas, una nueva clase de moduladores de receptores de progesterona (PRM), para el tratamiento y la prevención de trastornos ginecológicos benignos dependientes de hormonas.

Un aspecto de la invención es el uso de mesoprogestinas para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de trastornos ginecológicos tales como la endometriosis, los fibromas uterinos, las adherencias peritoneales postoperatorias, la hemorragia disfuncional (metrorragia, menorragia) y la dismenorrea.

Otro aspecto de la invención es el uso de mesoprogestinas para la fabricación de medicamentos para la prevención de trastornos tales como adherencias peritoneales postoperatorias, hemorragia uterino disfuncional (metrorragia, menorragia) y dismenorrea.

Otro aspecto de la presente invención hace referencia al tratamiento y la prevención de los trastornos antes mencionados en una mujer, preferentemente humana, que necesite un tratamiento o prevención de uno o más de estos trastornos con una cantidad efectiva de una mesoprogestina.

Aun otro aspecto de la presente invención es el uso de una dosis diaria de 0,5 a 100 mg de mesoprogestina para el tratamiento de las condiciones antes mencionadas.

Aun más preferible es una dosis diaria de 5,0 a 50 mg de

mesoprogestina y más preferible es una dosis diaria de 10 a 25 mg de una mesoprogestina.

Como mesoprogestinas i.a. compuestos descubiertos en DE 43 32 283 y en DE 43 32 284 son adecuados a los fines de la invención.

Como mesoprogestinas se prefieren los compuestos J867, J912, J900, J914 y J956 [J867[4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-oxima] y J912[4-[17 β -Hidroxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-oxima] (ambos DE 43 32 283) y J900[4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)- [O-(etoxi)carbonil]oxima], J914[4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)- (O-acetilo)oxima] y J956[4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)- [O-(etilamino)carbonil]oxima] (todos DE 43 32 284) y J1042[4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)- [O-(etiltio)carbonil]oxima (Solicitud de patente alemana 198 09 845.6)] para el tratamiento y la prevención de las condiciones antes mencionadas tanto como el componente de mesoprogestina en las composiciones farmacéuticas y combinaciones mencionadas a partir de allí que pueden utilizarse también para el tratamiento y la prevención de las condiciones antes mencionadas.

J 867 se describe en DE 43 32 283 y J 900 y 914 se describen en DE 43 32 284 tanto como en las solicitudes de patente correspondientes como compuestos que disponen de actividad antiprogestagénica y en comparación con RU 486 tienen una actividad antiglucocorticoide marcadamente reducida. Por otra

parte, estos compuestos, según se menciona, disponen de propiedades antiestrogénicas (indirectas) que se ven reflejadas por un peso uterino reducido en conejillos de Indias cíclicos.

Estos efectos deberían ser prometedores de ejercer una influencia particularmente favorable en tejidos patológicamente modificados en los que los estrógenos estimulan el crecimiento (focos endometrióticos miomas, etc.) pero no se dice en forma expresa que los compuestos descritos deberían ser adecuados en estas indicaciones. Además, las solicitudes mencionadas no mencionan absolutamente nada acerca del uso de una dosis activa para tratar las condiciones mencionadas. No se menciona tampoco ninguna clase de actividad progestagénica de los compuestos descubiertos.

De acuerdo con la invención, las mesoprogestinas se definen como compuestos que poseen actividad tanto agonística como antagonística en el receptor de progesterona (PR) in vivo.

Como progestinas y antiprogestinas, las mesoprogestinas muestran una alta afinidad de ligazón a PR. No obstante, las mesoprogestinas exhiben propiedades farmacodinámicas diferentes en comparación con las progestinas o las antiprogestinas. La presencia de actividad agonística de progesterona en las mesoprogestinas medida en pruebas biológicas comúnmente utilizadas in vivo representa la propiedad clave de esta nueva clase de MRP. Esta actividad permanece, sin embargo, debajo de la de la progesterona en la meseta de la curva de respuesta a la dosis. Las mesoprogestinas no logran mantener el embarazo en roedores preñados ovariectomizados como ratones y ratas.

En el bioensayo clásico, la prueba de McPhail, que evalúa los efectos progestagénicos y antiprogestagénicos en conejos

(Seyle H., Textbook of Endocrinology, 1947, páginas 345-346), la progesterona produce un resultado máximo de McPhail de 4 (por definición). El tratamiento con una mesoprogestina en ausencia de progesterona lleva, no obstante, a un resultado de McPhail superior al de cualquier dosis de RU 486, es decir, superior a 0,5-1,0, preferentemente 2,0-3,0, pero a un resultado distintivamente inferior a 4 en la meseta de la curva de respuesta a la dosis en las dosis clínicamente relevantes (es decir, 0,01 mg-30 mg/conejo).

La capacidad de las mesoprogestinas para antagonizar la función de la progesterona se prueba también en la prueba de McPhail mediante una dosis de progesterona que induce un resultado de McPhail que varía entre 3 y 4. La mesoprogestina inhibe el efecto de la progesterona hasta un grado significativo, pero la inhibición máxima está por debajo de la que puede inducirse con RU 486 u otras antiprogestinas puras (por ejemplo, la onapristona).

Por lo tanto, las mesoprogestinas estabilizan la función de PR en un nivel de actividad intermedio, lo que proporciona la argumentación para las nuevas aplicaciones clínicas en la terapia ginecológica. Las progestinas o las antiprogestinas no permiten alcanzar estados funcionales correspondientes.

Resultados farmacológicos que demuestran la utilidad de las mesoprogestinas según las indicaciones.

Las propiedades antagonísticas y agonísticas de PR de las mesoprogestinas fueron evaluadas en conejos preparados con estrógenos en la prueba de McPhail de acuerdo con Seyle (Textbook of Endocrinology, 1947, páginas 345-346).

A) Evaluación de las propiedades agonísticas de RP de las

mesoprogestinas en conejos (Figura 1 A).

Se evaluó la actividad progestagénica de J867, J956, J1042 y RU 486 (escala de dosis: 0,003-100 mg/conejo) en conejos jóvenes preparados con estradiol luego de 4 días de tratamiento subcutáneo (s.c.) en ausencia de progesterona. El efecto progestagénico de las mesoprogestinas se observó en dosis iguales o superiores a 0,03 mg / conejo. La progesterona indujo transformación endométrica en dosis iguales o superiores a 0,1 mg y alcanzó un efecto máximo de 1 mg / conejo (resultado de McPhail aproximado: 4). Ninguna de las mesoprogestinas testeadas (J 1042, J 867, J 956) alcanzó el efecto máximo de la progesterona. J 956 demostró una respuesta bifásica en esta prueba con un efecto máximo de resultado de McPhail de 1,5 a 0,3-1 mg / conejo.

B) Evaluación de las propiedades antagonísticas de RP de las mesoprogestinas en conejos (Figura 1B).

De la misma manera, la actividad antiprogestagénica de J867, J956, J1042 y RU486 (escala de dosis: 0,001-100 mg / conejo) fue evaluada en conejos jóvenes preparados con estradiol luego de 4 días de tratamiento subcutáneo (s.c.) en presencia de progesterona (1 mg/conejo s.c.). El primer efecto antiprogestagénico de las mesoprogestinas y RU 486 se observó con una dosis de 0,3-1mg mg/conejo (índice de McPhail 0 = sin transformación; 4 = transformación completa). La actividad antiprogestagénica de las mesoprogestinas en dosis superiores clínicamente relevantes (es decir, 3-30 mg / conejo) fue inferior a la de RU 486.

En el modelo de conejillos de Indias que permite lograr una buena predicción de los efectos en humanos c n respecto a

la actividad abortiva (Elger W, Beier S., Chwalisz K, Fahnrich M, Hasan SH, Henderson D, Neef G, Rohde R (1986); Studies on the mechanism of action of progesterone antagonists. J Steroid Biochem 25: 835-845) las mesoprogestinas J 867, J 912, J 956, J 1042 llevan hasta 100 mg/kg/día a una tasa de aborto máxima del 20%.

La presencia de actividad agonística en el receptor de progesterona resulta beneficiosa respecto de la protección endométrica, es decir, la prevención de la hiperplasia endométrica debido al efecto sin oposición del estrógeno en el endometrio. Con anterioridad se describieron signos de hiperestimulación endométrica luego de un tratamiento prolongado de endometriosis con RU 486 (Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ y otros (1995) Endometrial effects of long-term, low-dose administration of RU 486, Fertil. Steril. 63: 761-766).

C) Evaluación de los efectos abortivos

Antecedentes fisiológicos:

El conejillo de Indias es considerado un modelo relevante de la gestación y el parto humano [33,36]. El mecanismo abortivo de las antiprogestinas en esta especie consiste en el inicio del trabajo de parto y finalmente, la expulsión del concepto. Los efectos abortivos en la rata durante la primera etapa de la preñez reflejan los efectos inhibitorios sobre la nidación en lugar del inicio de las contracciones uterinas. Los estudios en el modelo rata llevan a "sobrestimar" el potencial de las antiprogestinas para terminar con un embarazo humano. Por el contrario, en el modelo de conejillo de Indias, independientemente de las dosis de antiprogestina, se presentaron altas tasas de embarazos en curso, algo muy similar a la situación con los seres humanos [34]. Además, tanto en seres humanos como en conejillos de Indias, existe un fuerte si-

nergismo entre las antiprogestinas y las prostaglandinas respecto de la inducción del trabajo de parto [33-38].

Evaluación de la actividad inductora del trabajo de parto:

Los conejillos de Indias preñados fueron tratados en los días 43 y 44 del embarazo y observados hasta el día 50 de la gestación. Para conocer los efectos de varios tratamientos, ver la tabal 1 y la figura 10. en este modelo, es típico que se presenten expulsiones con un retraso de varios días luego del tratamiento. Puede observarse que las mesoprogestinas disponen de una actividad abortiva muy reducida en comparación con RU486. Se descubrió el siguiente ranking de actividad abortiva: RU486>J956>J867>J912>J1042. las diferencias respecto de la actividad abortiva parecen cualitativos. Es imposible superar la baja actividad abortiva de una mesoprogestina mediante el uso de una dosis más elevada.

Otras actividades antihormonales

Las mesoprogestinas (J867, J956, J912, J1042) no presentaron una actividad glucocorticoide significativa en el ensayo de timólisis en ratas inmaduras a pesar de la gran afinidad de GR. Se observó actividad antiglucocorticoide en dosis muy elevadas. J1042 estuvo casi exento de actividad antiglucocorticoide.

Las mesoprogestinas (por ejemplo, J867) presentaron una actividad andrógena y antiandrógena débil en ratas macho castradas. Estos efectos sólo se observaron en niveles de dosis muy elevados y se considera que son de poca relevancia en dosis terapéuticas o en cuanto al mecanismo respecto de los efectos discutidos acerca de las funciones reproductivas.

Argumentación general y conclusiones

Bioensayos

Los compuestos J956, J912, J867 y J0142 representan un grupo heterogéneo de compuestos respecto de la proporción de actividad agonista y antagonista de RP. El modelo de conejo empleado logró evaluar su paradójico carácter farmacodinámico y las diferencias entre ellos. El modelo conejo sirvió también para delinear cualquiera de las sustancias J de RU 486

respecto de los efectos tipo progesterona y el antagonismo de la progesterona. RU486 es caracterizado erróneamente como un antagonista "puro", lo que demuestra las limitaciones del ensayo de McPhail.

El ensayo de McPhail refleja la gestación temprana de conejo, caracterizada por una elevada secreción y niveles sanguíneos de progesterona luteal. Esto explicaría por qué no es posible detectar diferencias menores en la actividad agonista de RP, tal como ocurre en el caso de RU486. Contrariamente a la preñez anterior a la anidación, en la última fase luteal del conejillo de Indias prevalecen concentraciones sanguíneas de progesterona muy reducidas. La luteólisis es inducida por secreción uterina de $\text{PGF}_{2\alpha}$ en el conejillo de Indias y es evidentemente accionada por la progesterona y se produce en concentraciones de progesterona séricas casi no mensurables [34]. La elevada concentración de RP en el útero luego de la aparición de la regresión luteal [32] explica probablemente el alto grado de sensibilidad a la progesterona del útero en esta etapa del ciclo. Esto puede considerarse como el fundamento que permite una mejor distinción de los compuestos respecto de una actividad agonística de RP menor o diminuta. En este modelo, RU486 es claramente agonista y antagonista de RP.

El "Ensayo de Inhibición de Luteólisis" se presenta como la prueba ideal para clasificar a los antagonistas de progesterona como "puros" o agonísticos. El carácter de los compuestos no se modifica al elevarse la dosis, por lo que resulta suficiente en procedimientos de detección selectiva para testear una dosis (elevada) en este ensayo. La desventaja de este ensayo es simplemente que casi le resulta imposible distinguir una mesoprogestina de una progestina real. El uso de tanto el ensayo de McPhail como el "Ensayo de Inhibición de Luteólisis" permite evaluar el espectro completo de la actividad antagonista y agonista de RP.

El "Ensayo de Inhibición de Luteólisis" tiene un gran valor predictivo para el acondicionamiento del trabajo de parto

y los efectos inductores de los ligandos de RP en conejillos de Indias preñados. Los antagonistas de RP "puros" o relativamente puros, es decir, las sustancias que inhiben la luteólisis, tienen sin excepción un potencial de inducción de parto elevado. La onapristona, el antagonista de RP puro por excelencia, excede ampliamente a RU486 en este modelo [36, 36, 39]. Los estudios en conejillos de Indias preñados demuestran claramente que la actividad elevada agonista de RP en comparación con RP lleva a una actividad abortiva muy reducida (J867, J912) o nula (J1042).

Relevancia de los estudios en roedores para las especies primates y perspectivas terapéuticas

Una de las expectativas, muy naif, por cierto, respecto de la estrategia de descubrimiento del compuesto descrito era encontrar una actividad antiovulatoria superior como consecuencia de un aumento en la actividad agonista de RP. Pudo confirmarse una actividad antiovulatoria superior en los conejillos de Indias, y se comprobó lo contrario en el mono cino-mólogo. Las antiprogestinas ZK230211 y ZK137316 "puras" o "relativamente puras", presentaron una actividad antiovulatoria claramente superior a la del agonista de RP 1042 en estudios de primates (datos no publicados).

En ratones PRKO [8,40] pudo demostrarse el rol fundamental del RP en la ovulación. El tratamiento con estrógeno no logró inducir efectos resultantes positivos en la secreción de HL en estos ratones. Si una antiprogestina / MRP interfiere en la función correspondiente del primate, puede explicarse el efecto superior de las antiprogestinas "puras". De hecho, se pudo lograr un efecto antiovulatorio inverso de Lilepristina con un tratamiento con gonadotropina [41], un indicio de las dianas vulnerables en el nivel de la secreción de gonadotropina.

Otro concepto demasiado simplista respecto de los primates era el de esperar que la actividad agonista de RP pueda llevar a efectos antiproliferantes superiores. Contrariamente

21
17

a esta hipótesis, encontramos que las antiprogestinas "puras" o "más puras" resultaron ser inhibidores gradualmente más potentes, no más débiles, de la proliferación endométrica que la mesoprogestina J1042. No obstante, dosis de onapristona muy elevadas indujeron estados estrogénicos sin oposición en monos cinomolgos intactos en estudios toxicológicos a largo plazo [14]. La hipótesis de compactación endométrica respecto del agonismo de RP puede resultar válida para tratamientos crónicos o antagonistas muy "puros". Nuestros conocimientos acerca de la compactación endométrica inducida por la antiprogestina / MRP no es suficiente para explicar estos descubrimientos contradictorios. Puede que hay una "ventana de compactación" restringida por una actividad agonista de RP relativa demasiado baja o elevada de los antagonistas de RP. Las diferencias en el accionar molecular en RP (es decir, ligazón de DNA del tipo II versus las antiprogestinas tipo I) puede que jueguen un rol también en este respecto.

La comparación de las antiprogestinas "puras" y los MRP revelaron diferencias interesantes. Independientemente de si la ovulación estaba bloqueada o no, el estroma endométrico se compactó con J1042 y la proliferación endométrica se mantuvo bien controlada. Las mesoprogestinas pueden representar por tanto un tipo novedoso de compuesto que, al contrario de las antiprogestinas convencionales, no tienen posibilidades de ser mal utilizadas, conduce a una supresión del ovario moderada o nula, aunque conduce a una profunda inhibición de las funciones endométricas y a una amenorrea reversible. Esta constelación de efectos puede ser útil para el tratamiento de trastornos ginecológicos tales como la endometriosis y las hemorragias disfuncionales. Otra opción de este tipo de MRP puede ser la inducción reversible de la infertilidad.

En sus estudios pioneros con la onapristona en el mono bonnet [41,42], Puri descubrió la inhibición simultánea de la ovulación y la menstruación. Las mesoprogestinas tienen por

tanto, más posibilidades de ser selectivas del endometrio que las antiprogestinas convencionales.

Pregunta abierta respecto de la fisiología de la progesterona en el ciclo y el embarazo.

Alguno de los descubrimientos reportados en conejillos de Indias con antiprogestinas tienen una importancia que sobrepasa la identificación de las antiprogestinas "puras" y las mesoprogestinas o MRP. Esto es aplicable a la evidencia de que la progesterona puede funcionar como estimulante de la secreción de prostaglandina uterina en lugar de cómo inhibidor [31,33]. La progesterona suele verse como la hormona que regula hacia abajo tanto la reactividad uterina a los estímulos oxitócicos [43] como la secreción de prostaglandina [44].

Existe una similitud sorprendente en el patrón de efectos musculares en el útero bajo un tratamiento con antiprogestinas en el embarazo humano y el del conejillo de Indias. El RU486, cuando se administra solo, resultó ser un abortivo pobre en el embarazo humano en todos los regímenes y dosis estudiados [38]. Esto también se aplica al modelo de conejillo de Indias [33].

Una prostaglandina que se administra después de RU486 induce abortos en forma eficaz y rápida en ambas especies. El miometrio responde perfectamente a la prostaglandina luego del tratamiento con antiprogestina [36-38]. Los efectos inductores de trabajo de parto no uniformes y retardados de las antiprogestinas en conejillos de Indias y el embarazo humano y el sangrado incontrolable debe probablemente atribuirse a un síndrome de insuficiencia de $\text{PGF}_{2\alpha}$ (inducido por la extracción de la progesterona).

De acuerdo con este punto de vista, se observó una disminución del contenido de $\text{PGF}_{2\alpha}$ en el fluido uterino luego de RU486 en la fase luteal de las mujeres [45]. Durante el tratamiento con RU486, se observaron una reducción de COX I y II en el epitelio glandular y luminal del endometrio [46]. El con-

trol de la secreción de $\text{PGF}_{2\alpha}$ uterina mediante factores diferentes de la progesterona puede explicar también por qué los embarazos humanos "EACR" con secreción hormonal ovárica insuficiente persistieron ante la ausencia virtual de progesterona (1,9 - 29,9 nmol/L en 4 semanas de gestación) y llegaron a término en forma normal [47]. Comúnmente, los tratamientos prolongados con progestina en los seres humanos, al contrario del embarazo, inducen la aparición de sangrado en lugar de amenorrea. Las preparaciones de progestina / estrógeno tampoco lograron inducir inmovilidad motora uterina sino, por el contrario, llevaron a contracciones uterinas del tipo del trabajo de parto [48]. ¿Se comprenden bien estos fenómenos?

Formas de aplicación de las mesoprogestinas a los propósitos de esta invención:

- Escala de dosis oral: 0,5 mg/día-100 mg/día
- Intramuscular 0,1 mg-50 mg/día
- Intrauterino (IUS), intravaginal (gel, tampón)

Formulación galénica:

Convencionalmente, por ejemplo como lo describen las solicitudes de patentes básicas para los compuestos J867, J912, J956 (DE 43 32 283 y DE 43 32 284).

Las mesoprogestinas pueden también aplicarse transdermalmente (p.ej. en forma de gel o con un parche) o intravaginalmente (p.ej. en forma de gel o con un supositorio).

Combinaciones de las mesoprogestinas de acuerdo con la invención con otros compuestos farmacológicamente activos:

Endometriosis y fibromas uterinos:

- Agonistas / antagonistas de GnRH más mesoprogestina en forma secuencial (2-3 meses de agonista / antagonista de GnRH seguido de una mesoprogestina durante 3-6 meses para mantener el efecto terapéutico.

- Uso combinado de agonista / antagonista de GnRH durante 3-6 meses con una mesoprogesterina con el objeto de disminuir los efectos colaterales inducidos por GnRH (golpes de calor, osteoporosis).
- El agonista / antagonista de GnRH con los fines antes mencionados se selecciona del grupo que consiste en leuprorelina (US 4.005.063), cetrorelix (EP 0.299.402 B1), antida WO A 89/01944), buserelina (GB 1.523.623), ramorelix (EP 0.541.791 A), zoladex (US 4.100.274, éster etilo 2-(4-acetilaminofenil)-4,7-dihidro-7-(2-metoxibenzilo)-3-(N-metilo-N-benzilaminometilo)-4-oxotieno[2,3-b]-piridina-5-ácido carbónico (WO-A 95/28405), 5-benzofilo-7-(2,6-difluorobenzilo)-4,7-dihidro-3-(N-metilo-N-benzilaminometilo)-2-(4-propionilamidofenilo)-4-oxotieno[2,3-b]-piridina y Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-Pro-D-Ala-NH₂ (WO-A 92/20711).

Hemorragia disfuncional:

- Combinación con inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, ácido mefenámico, aspirina)
- Combinación con un agente antifibrinolítico (por ejemplo, ácido tranexámico).

Dismenorrea:

- Combinación con inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, ácido mefenámico, aspirina)
- Combinación con donantes NO (por ejemplo, nitroglicerina).

Regímenes de aplicación utilizados para diferentes indicaciones:

Endometriosis y fibromas uterinos

- Ver lo anterior en combinaciones

Tratamiento del hemorragia uterino disfuncional:

- Desde la aparición del hemorragia hasta que cesa.

Prevención del hemorragia uterino disfuncional:

- d1 hasta la finalización del tercer mes todos los días
(duración de 28 a 60 días)

Tratamiento de la dismenorrea:

- d1 hasta que cesan los síntomas

Prevención de la dismenorrea:

- desde 3 días hasta 28 días antes de que comience la menstruación

Ejemplos:

1. Tratamiento severo de un hemorragia disfuncional con una mesoprogestina

Las mujeres que presentan menorragia u otra forma de hemorragia disfuncional son tratadas durante 1 a 10 días con 5-100 mg de J867 hasta que cesa el tratamiento.

2. Prevención del hemorragia disfuncional con una mesoprogestina

Las mujeres que sufren de menorragia u otra forma de hemorragia disfuncional son tratadas con 0,5-25 mg de J867 desde el primer día de hemorragia durante 21 a 60 días.

3. Tratamiento de la endometriosis

Las mujeres que sufren de endometriosis son tratadas durante 3 a 6 meses con 5-50 mg de J867. Se observó una disminución en el dolor pélvico durante el tratamiento.

4. Tratamiento secuencial de la endometriosis con un agonista de LHRH y J867.

Las mujeres que sufren de endometriosis son tratadas du-

rante 2 a 3 meses con un agonista de LHRH como Lupron, por ejemplo. Al finalizar la terapia con el agonista de LHRH las mujeres son sometidas a un tratamiento durante los siguientes 3 a 6 meses con J867 con el fin de evitar la osteoporosis provocada por el tratamiento prolongado con LHRH. Durante el tratamiento con 5-50 mg de J867, se mantienen los efectos terapéuticos del agonista de LHRH. El tratamiento con J867 no provoca insuficiencia de estrógenos dado que los niveles de estradiol del plasma están al nivel de la fase folicular.

5. Tratamiento de los fibromas uterinos

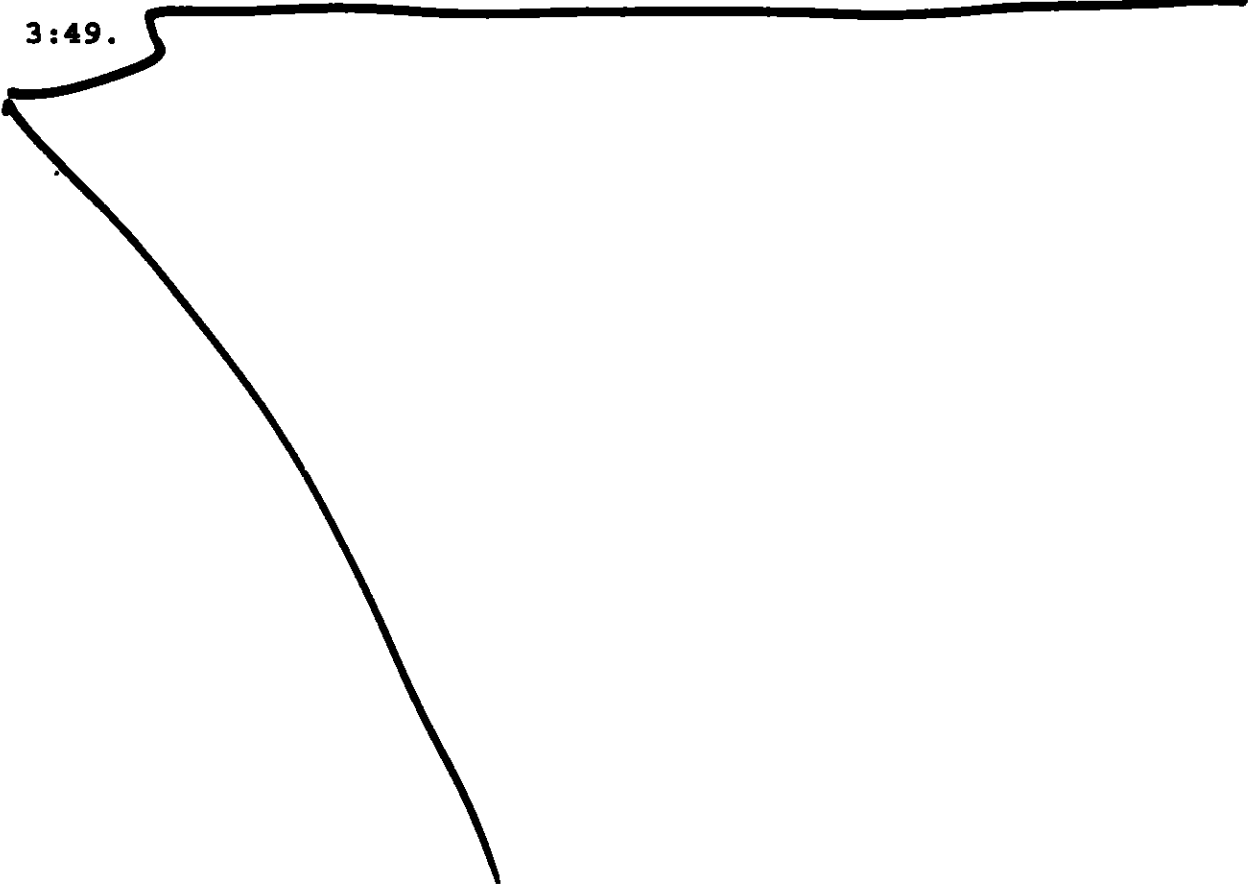
Las mujeres con endometriosis son tratadas durante 3 a 6 meses con 5-50 mg de J867. Se observó una disminución del dolor pélvico durante el tratamiento.

Bibliografía

- Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK (1995) Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. Br. J Obstet Gynecol 102:401-406
- Bonnar J, Sheppard BI (1996) Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid and tranexamic acid. BMJ 313:579-582
- Intercontinental Medical Statistics Ltd. London:IMS,1994
- Chwailisz K., Buhimschi I., Garfield R.E. (1996) Role of nitric oxide in obstetrics. Prenat Neonat Med 1,: 292-329.
- Dawood MY (1984) Ibuprofen and dysmenorrhea. Am J Med 77: 87
- Dawood MY (1985) Etiology and treatment of dysmenorrhoea Semin Reprod Endocrinol 3:283
- Dawood MY (1990) Dysmenorrhoea Clin Obstet Gynaecol 33:168
- Dawood MY (1985) Overall approach to managing dysmenorrhoea. In Dawood MY, McGuire JL Demers LM, eds. Premenstrual syndrome

- and dysmenorrhoea. Baltimore: Urban Schwarzenberg, página: 177
- Lundberg T, Bondesson L, Lundstrom V (1985) Relief of primary dysmenorrhoea by transcutaneous electrical nerves stimulation. Acta Obstet Gynaecol Scand 64:491
- Pittrof R, Lees C, Thompscin C, Martin JF, Campbell S (1996) Glyceryl trinitrate patches reduce pain in women with severe dysmenorrhoea. Brit Med J 312:884
6. Williams, T , Pratt, J H: Endometriosis in 1000 consecutive celiotomies: medicine and management. Am J Obstet Gynecol 129:245 (1977)
8. Redwine D B: The distribution of endometriosis in the pelvis by age groups and fertility. Fertil Steril 47:173 (1987)
9. Houston D E: Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. Epidemiol Rev 6:167 (1984)
11. Chartman, D L, M D: Modern diagnosis of endometriosis state of the art. J Reproduct Med 33,11:861 (1988)
67. Dmowski, W P: Endocrine properties and clinical application of danazol. Fertil Steril 31:237 (1979)
68. Buttram, V C, Reiter, R C, Ward, S: Treatment of endometriosis with danazol: report of a 6-year prospective study. Fertil Steril 43: 3 (1985)
72. Rose, G L, Dowsett, M, Mudge, J E, White, J O, Jeffcoate, S L: 266. The inhibitory effects of danazol, danazol metabolites, gestrinone and testosterone on the growth of human endometrial cells in vitro, item
73. Schriock, E, Monroe, S E, Henzi, M, Jaffe, R B: Treatment of endometriosis with a potent agonist of gonadotropin-releasing hormone (nafarelin). Fertil and Steril 44:5 (1985)

20/28
24

74. Lemay, A, Maheux, R, Ht'jot, C, Blanchet J, Faure, N: Efficacy of intranasal or subcutaneous luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibition of ovarian function in the treatment of endometriosis. Am J Obstet Gynecol 158:233 (1988)
75. Cortes-Prieto, J, Lledo, A, Avila, C, Cortes-Garcia, L, D'acunto, A, Luisi, M, Comaru-Schally, A M, Schally, A V: Long-acting agonists of LH-RH in the treatment of large ovarian endometriomas. Int J Fertil 32,4:290 (1987).
76. Dudmundsson, JA, Ljunghall, S, Bergquist, C, Wide, L, Nillius, SJ: Increased bone turnover during gonadotropin releasing hormone superagonist-induced ovulation inhibition. J Clin Endocrinol Metabol 65,1:159 (1987).
77. Steingold, KA, Cedars, M, Lu, JKH, Randle, D, Judd, H L, Meldrum D R: Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. Obstet Gynecol 69, 3:49.
- 

29
25
29

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. ^Δ El uso de una cantidad efectiva de una mesoprogestina para el tratamiento de trastornos ginecológicos benignos hormona-dependientes.

2. ^Δ El uso tal como se indica en la Reivindicación 1, donde el trastorno ginecológico es: endometriosis, fibromas uterinos, adherencias peritoneales postoperatorias, hemorragias disfuncionales (metrorragia, menorragia) y dismenorrea.

3. ^Δ El uso de una cantidad efectiva de una mesoprogestina para la prevención de trastornos ginecológicos benignos hormona-dependientes.

4. ^Δ El uso tal como se indica en la Reivindicación 3 donde el trastorno ginecológico es : adherencias peritoneales postoperatorias, hemorragia uterina disfuncional (metrorragia, menorragia) y dismenorrea.

5. ^Δ El uso tal como se indica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, donde la dosis diaria de mesoprogestina es 0,5 a 100 mg.

6. ^Δ El uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la dosis diaria de mesoprogestina es 5,0 a 50 mg.

7. ^Δ El uso tal como se indica en la reivindicación 6, donde la dosis diaria es de 10 a 25 mg.

8. ^Δ El uso de J867, J912, J956 y J1042 tal como se indica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 7.

9. Composición farmacéutica que contiene un análogo o un antagonista de GnRH y en forma secuencial a la misma una mesoprogestina.

10. La composición farmacéutica que se indica en la reivindicación 9 para el tratamiento de endometriosis y fibromas

?

30
28
(30)

uterinos.

11. La composición farmacéutica que se indica en las reivindicaciones 9 o 10, donde el análogo o antagonista de GnRH se selecciona del grupo que consiste en leuprorelina, cetorelix, antida, buserelina, ramorelix, zoladex, éster etilo 2-(4-acetilaminofenil)-4,7-dihidro-7-(2-metoxibenzilo)-3-(N-metilo-N-benzilaminometilo)-4-oxotieno[2,3-b]-piridina-5-ácido carbónico (WO-A 95/28405), 5-benzofilo-7-(2,6-difluorobenzilo)-4,7-dihidro-3-(N-metilo-N-benzilaminometilo)-2-(4-propionilamidofenilo)-4-oxotieno[2,3-b]-piridina y Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Lys(Mor)-Pro-D-Ala-NH₂ y la meso-progestina se selecciona del grupo conformado por J867, J912, J956 y J1042.

Resumen

La presente invención descubre el uso de mesoprogestinas, una nueva clase de moduladores de receptor de progesterona (MRP), para el tratamiento y la prevención de trastornos ginecológicos benignos hormona-dependientes:

- a) para el tratamiento de trastornos ginecológicos tales como la endometriosis, los fibromas uterinos, las adherencias peritoneales postoperatorias, la hemorragia disfuncional (metrorragia, menorragia) y la dismenorrea;
- b) para prevenir trastornos ginecológicos tales como las adherencias peritoneales postoperatorias, hemorragia uterina disfuncional (metrorragia, menorragia) y dismenorrea y
- c) un método para tratar y prevenir los trastornos antes mencionados en una hembra, preferentemente una hembra humana, que necesite tratamiento o prevención de uno o más de los mencionados trastornos con una cantidad efectiva de mesoprogestina.

Las mesoprogestinas se definen como compuestos que disponen de actividad tanto agonística como antagonística en el receptor de progesterona (RP) in vivo. Estabilizan la función de PR en un nivel intermedio entre agonístico y antagonístico. Las progestinas y las antiprogestinas no permiten lograr los mismo estados funcionales.

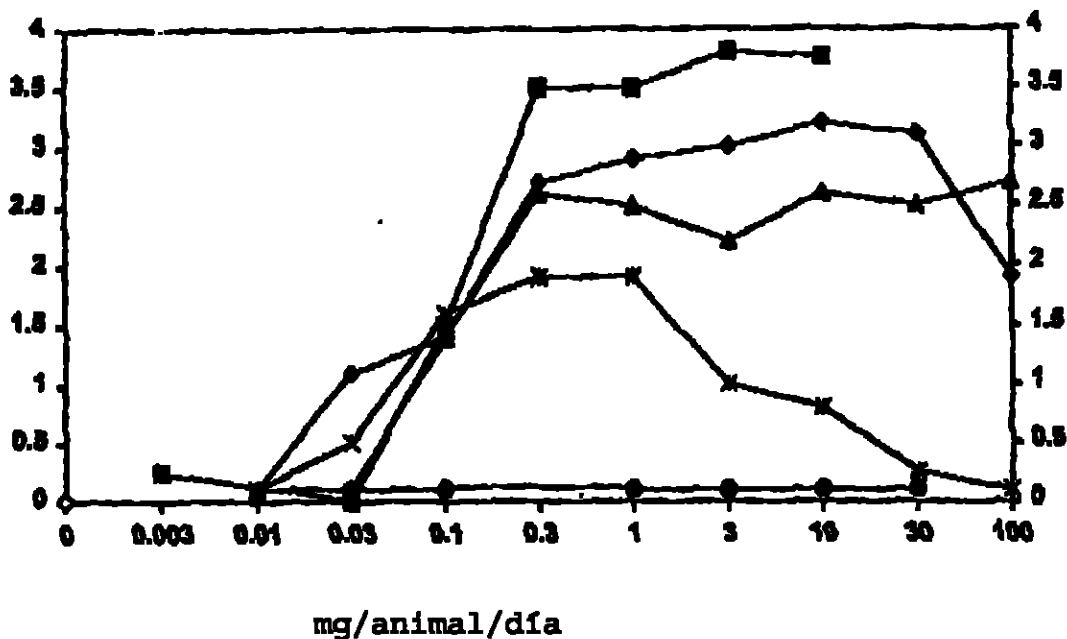
La dosis diaria de mesoprogestina es de 0,5 a 100 mg, preferentemente de 5,0 a 50 mg y más preferentemente de 10 a 25 mg. J867, J912, J956 y J1042 son las mesoprogestinas preferidas de acuerdo con la invención.

Figuras 1A y 1B

Efectos tipo progesterona (arriba, Figura 1A) y antagónicos de progesterona (debajo, Figura 1B) de los moduladores de RP en el útero de conejos inmaduros preparados con estrógeno (prueba de McPhail).

Figura 1A:

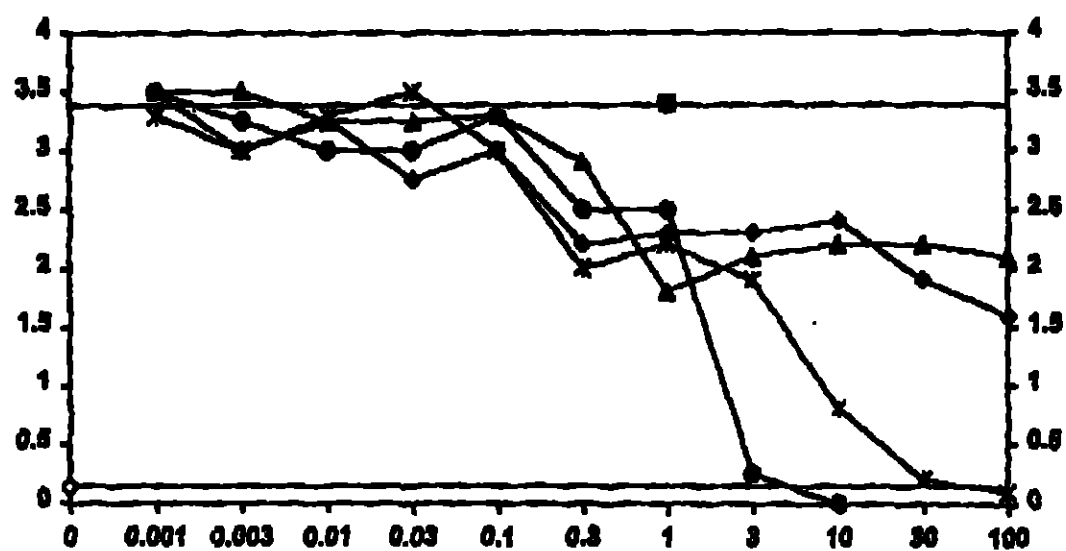
Resultado de McPhail



vehículo - progesterona - RU486 - J867 - J956 - J1042

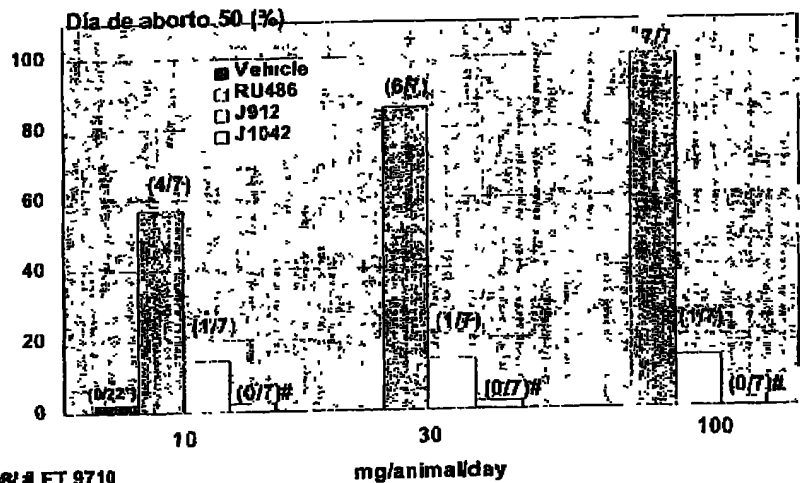
Figura 1B:

Resultado de McPhail



mg/animal/día (dosis de sustancias de prueba + 1,0 mg de progesterona).

Elaborado por el Centro de Estudios Científicos y Tecnológicos
del Instituto Politécnico Nacional (CICITEC-IPN)
Laboratorio de Toxicología y Farmacología



ET 9908/ # ET 9710

* = animales de control de todos los grupos de sustancias

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.: C 07
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: JENAPHARM GmbH & Co. KG, domiciliada en Jena, Alemania.
(30) PRIORIDAD: SI
(31) No. DE SOLICITUD: US-09/386,141 (72) INVENTOR(ES): Dr. Walter Elger (Berlin, Alemania), Dr. Kristof Chwalisz (Berlin, Alemania) y Dr. Gerd Schubert (Jena, Alemania).
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: Agosto 31, 2000
(33) PAÍS: Estados Unidos (74) APODERADO: GUSTAVO HOLMANN RESIREPO

(54) TÍTULO: "MESOPROGESTINAS (MODULARES DE RECEPTORES DE PROGESTERONA) PARA EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN DE TRASTORNOS GINECOLÓGICOS BENIGNO HORMONA-DEPENDIENTES".

(57) RESUMEN:

La presente invención descubre el uso de mesoprogestinas, una nueva clase de modulares de receptor de progesterona (MRP), para el tratamiento y la prevención de trastornos ginecológicos benignos hormona-dependientes:

a) para el tratamiento de trastornos ginecológicos tales como la endometriosis, los fibromas uterinos, las adherencias peritoneales postoperatorias, la hemorragia disfuncional (metrorragia, menorragia) y la dismenorrea;

b) para prevenir trastornos ginecológicos tales como las adherencias peritoneales postoperatorias, hemorragia uterina disfuncional (metrorragia, menorragia) y dismenorrea y

c) un método para tratar y prevenir los trastornos antes mencionados en una hembra, preferentemente una hembra humana, que necesite tratamiento o prevención de uno o más de los mencionados trastornos con una cantidad efectiva de mesoprogestina.

Las mesoprogestinas se definen como compuestos que disponen de actividad tanto agonística como antagonística en el receptor de progesterona (RP) in vivo. Estabilizan la función de PR en un nivel intermedio entre agonístico y antagonístico. Las progestinas y las antiprogestinas no permiten lograr los mismos estados funcionales.

La dosis diaria de mesoprogestina es de 0,5 a 100 mg, preferentemente de 5,0 a 50 mg y más preferentemente de 20 a 25 mg. J867, J912, J956 y J1042 son las mesoprogestinas preferidas de acuerdo con la invención.

1116
26
36

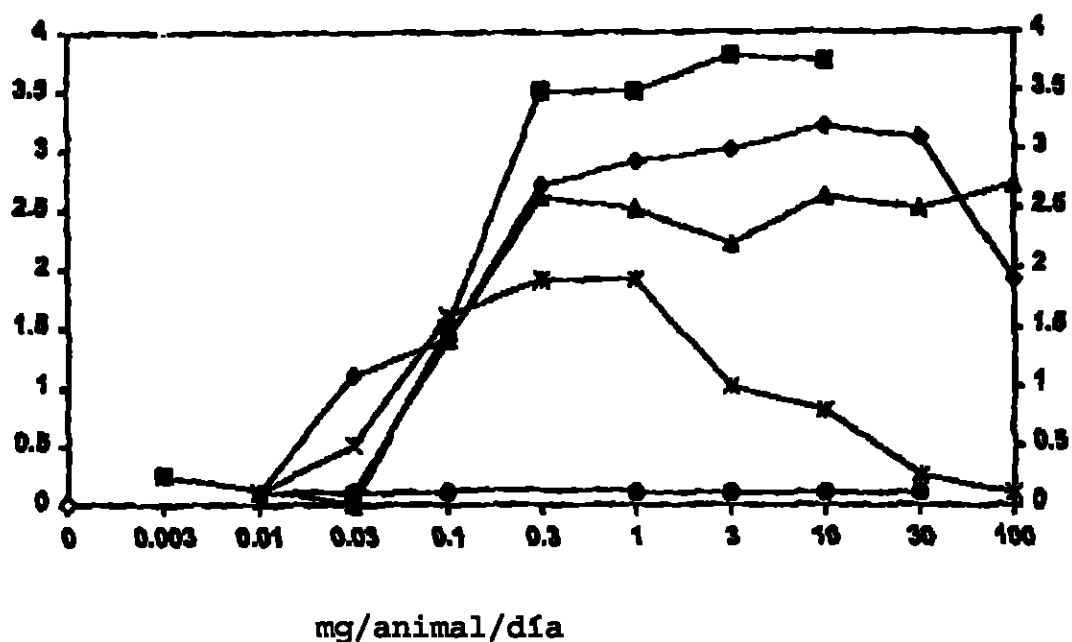
Continuación resumen extracto

Figuras 1A y 1B

Efectos tipo progesterona (arriba, Figura 1A) y antagonísticos de progesterona (debajo, Figura 1B) de los moduladores de RP en el útero de conejos inmaduros preparados con estrógeno (prueba de McPhail).

Figura 1A:

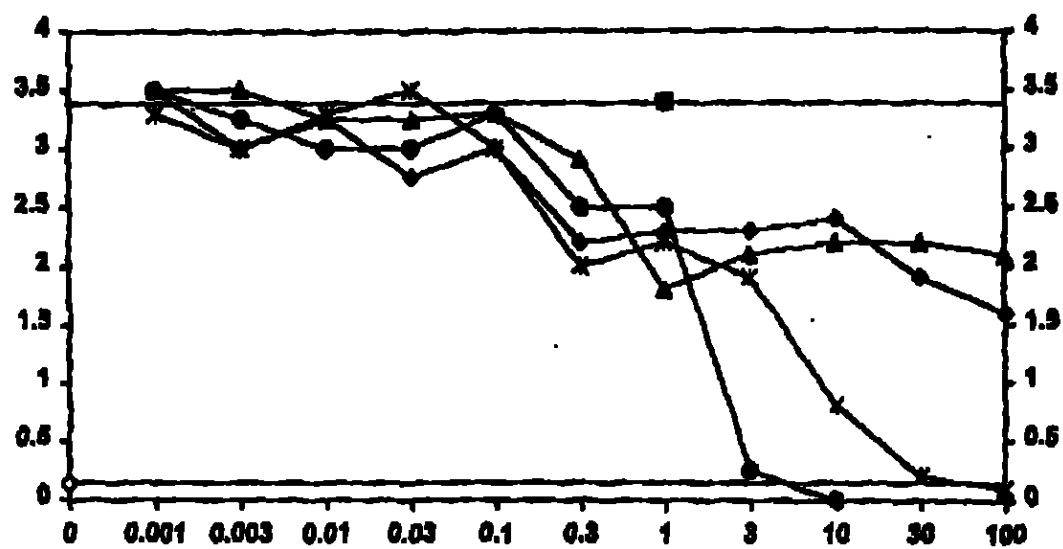
Resultado de McPhail



vehículo - progesterona - RU486 - J867 - J956 - J1042

Figura 1B:

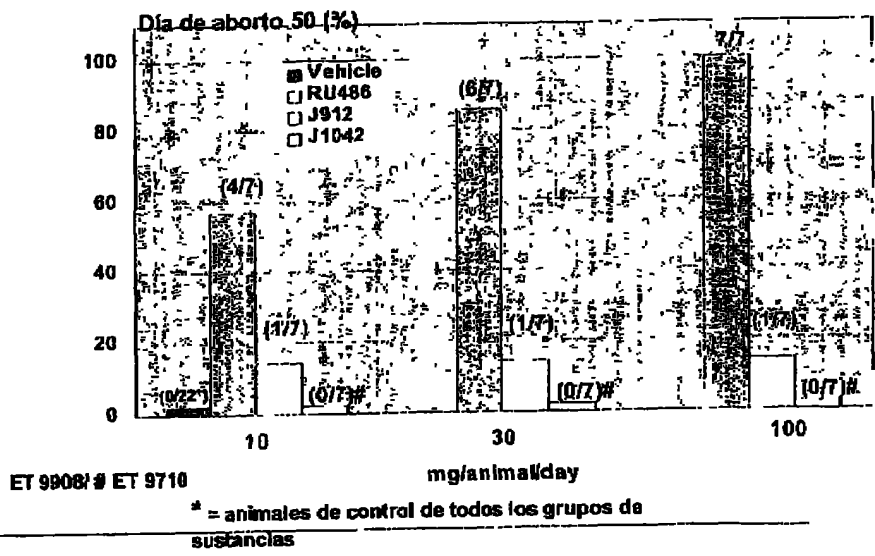
Resultado de McPhail



mg/animal/día (dosis de sustancias de prueba + 1,0 mg de progesterona).

38

Informe de la prueba de toxicidad de la sustancia RU486, J912 y J1042 en ratas preñadas, en las que se evaluó el efecto de la dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día en el día de aborto 50 (%).



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- | | | |
|---|-----------------------|-----|
| • Nombre e identificación del Solicitante | <i>Folio 1</i> | [X] |
| • Nombre e identificación del Inventor | <i>Folio 1</i> | [X] |
| • Título o nombre de la Invención | <i>Folio 1</i> | [X] |
| • Descripción | <i>Folio 5 al 28</i> | [X] |
| • Reivindicaciones | <i>Folio 29 al 30</i> | [X] |
| • Resumen | <i>Folio 31 a 34</i> | [X] |
| • Comprobante de Pago | <i>Folio 34</i> | [X] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- | | |
|--|-----|
| • Nombre e identificación del peticionario | [] |
| • Nombre e identificación del inventor o diseñador | [] |
| • Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse | [] |
| • Representación gráfica | [] |
| • Comprobante de pago | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 00062515 00000000 Folios: 36
 Fecha (AMD): 2000-08-31 15:55:39
 Fecha Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21-2-3-4
 Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
 Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

Nota:

los folios

39-41 tarjeta archivo temático

42 " " propietarios

fueron retirados. para archivar.

Noviembre 17, 2000

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-65516

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | | |
|--------|--------|---|
| SI [] | NO [X] | NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI [] | NO [X] | NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000) |
| SI [X] | NO [] | EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI [] | NO [X] | NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI [] | NO [X] | NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI [] | NO [X] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

BSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [] NO [X] Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [] NO [X] Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 1º de septiembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE:
IPC

1807
00065.515
A 61 K 31/56.

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones,
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Noviembre 17, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**EXPEDIENTE 00-85515****AUTO 3113****DISPONE**

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementa los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los

28 NOV. 2000**EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,****ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL****NOTIFICADO POR ESTADO**

Bogotá D.C.,

30 NOV 2000

Notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO**SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____****VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA****202022**

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Commutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia