



DE
E
Radicación : 03063516 00002223
Fecha (RD): 2000-08-31 15:57:11
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAR 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 47

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 - Oficina 308

Ciudad

Santafé de Bogotá, D.C.Teléfono 6161948**DATOS DEL INVENTOR**

(72) Nombre del Inventor (es)

1. Dr. Walter Elger, 2. Dr. Kristof Chawalisz 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) COMO COMPONENTES DE COMPOSICIONES UTILIZADAS PARA LA TERAPIA DE SUSTITUCION HORMONAL (TH) "

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

(33) País Estados Unidos(32) Fecha Agosto 31 de 1999(31) No. Solicitud US-09/386,140

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/56

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia al uso de mesoprogestinas como componentes farmacéuticos para la fabricación de un medicamento para la terapia de sustitución hormonal (TRH) y como componente para el uso combinado junto con un estrógeno para la fabricación de un medicamento para TRH así como en métodos de TRH respectivos y en métodos para tratar la insuficiencia hormonal y síntomas de irregularidad hormonal. Las mesoprogestinas se definen como compuestos que disponen de actividades tanto agonísticas como antagonísticas en el receptor de progesterona (RP) in vivo. Estabilizan la función del RP en un nivel intermedio entre agonístico y antagonístico. Las progestinas y las antiprogestinas no permiten alcanzar estados funcionales correspondientes.

J867, J912, J956 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: Convención 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 GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

CC.2.878.023 de Bogotá

T.P.No. 5903

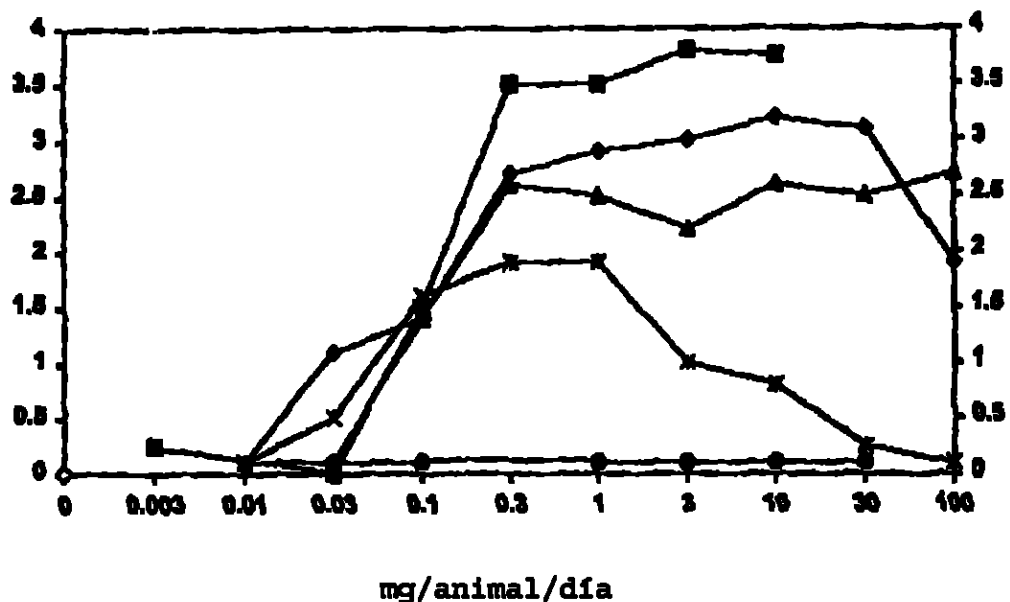
Continuación resumen con el objeto y la finalidad de la
invención

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

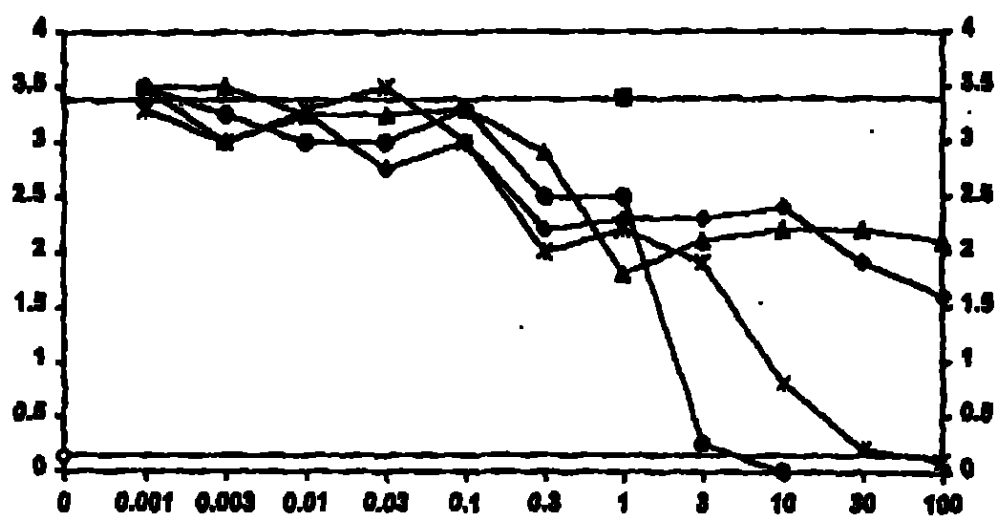


vehículo - progesterona - RU486 - J867 - J956 -

J1042

Figura 1B:

Resultado de McPhail



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

* = animales de control de todos los grupos de sustancias



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 54,005
FECHA : AGOSTO 30 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00263516 00263200
Fecha (AÑO): 2000-08-31 15:57:11 Folios: 47
Trámite : 632 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** 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

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



Solicitud patente
11117

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 receptor de progesterona) como componentes de composiciones utilizadas para la Terapia de Sustitución Hormonal (TRH)

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención está relacionada con el campo de la terapia de sustitución hormonal (TRH)

Con la aparición de la menopausia en las mujeres, comienzan a presentarse lo que se conoce como síntomas menopáusicos provocados por alteraciones en la producción hormonal. Debido a la disminución que se produce en la producción de estrógenos, aumentan los riesgos de osteoporosis (disminución de los tejidos óseos, pero se mantiene la misma estructura ósea, como consecuencia de un aumento en la degeneración ósea y/o una disminución en el crecimiento de los huesos); de la misma manera, en las mujeres posmenopáusicas, se observa un aumento significativo en la tasa de infartos de miocardio en comparación con las mujeres premenopáusicas y un aumento en la aparición de otras enfermedades cardiovasculares que pueden atribuirse también a la menor producción de estrógenos.

La terapia de sustitución hormonal (TRH) con estrógenos o con una combinación de estrógenos / gestagen es en la actualidad el método más utilizado para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia (Ernster, V.L. y otros (1988): Benefits and Risks of Menopausal Estrogen and / or Progestin Hormone Use; Prev. Med. 17:201-223).

Los estrógenos ejercen una acción protectora en el sistema cardiovascular, en los huesos (disminución del riesgo

2/ 7

de osteoporosis) y en el sistema nervioso central (se evitan los denominados "golpes de calor"). No obstante, el uso crónico de estrógenos en la terapia de sustitución hormonal lleva a un mayor riesgo de sufrir de un carcinoma en el endometrio (Ernster, V.L. y otros (1988): Benefits and Risks of Menopausal Estrogen and / or Progestin Hormone Use; Prev. Med. 17:201-223).

Al utilizar un gestagen en forma simultánea para la terapia de sustitución hormonal, el efecto estimulante de los estrógenos en el endometrio se suprime (Gibbson, W.E., 1986, Biochemical and Histologic Effects of Sequential Estrogen/Progestin Therapy on the Endometrium of Postmenopausal Women; Am. J. Obstet. Gynecol: 154:46-61); por el contrario, sin embargo, en el caso de la terapia combinada con un estrógeno y gestagen, los efectos protectores de los componentes estrogénicos respecto de los lípidos plasmáticos pueden al menos atenuarse (Lobo, R: (1992): The Role of Progestins in Hormone Replacement Therapy; Am. J. Obstet. Gynecol. 166:1997-2004).

Por otra parte, con tratamiento de estrógeno / gestagen sobre la base de un dosaje hormonal inferior que con un agente anticonceptivo oral, pueden presentarse hemorragias menstruales intracíclicas indeseables (Hillard, T.C. y otros (1992): 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).

Por último, descubrimientos recientes demuestran que

3/8

muchos gestagenes pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama (Staffa, J.A. y otros (1992): Progestins and Breast Cancer: An Epidemiologic Review; 57:473-491); King, R.J.B. (1991): A Discussion of the Roles of Estroge and Prgestin in Human Mammary Carcinogenesis; J. Ster. Biochem. Molec. Bio. 39:8111-8118).

En resumen, se puede concluir que las conocidas terapias que combinan estrógeno-mono y estrógeno / gestagen no constituyen una opción satisfactoria para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia.

Recientemente, se propuso el uso de antiestrógenos "reales" para producir agentes farmacéuticos para la terapia de sustitución hormonal (TRH) (EP-A-0 178 862). Los antiestrógenos "reales" son, según EP-A-0 178 862, por ejemplo, tamoxifeno, nafoxidina, MER-25 y aquellos antiestrógenos que actúan en forma mediada por el receptor y que al mismo tiempo disponen de una actividad parcialmente estrogénica (agonístico). Esta actividad parcialmente estrogénica se presenta en el útero.

Una desventaja de dicho agente farmacéutico que contiene un antiestrógeno "real" con actividad parcialmente estrogénica es que, debido a la estimulación estrogénica crónica del endometrio, tal como ocurre con el uso de los estrógenos, existe mayor riesgo de que se desarrolle un carcinoma endométrico (Fornander, T. Y otros (1989): Adjuvant Tamoxifen in Early Breast Cancer: Occurrence of New Primary Cancers: Lancet 21:117-119).

Contrariamente, se producen efectos positivos en los

9

huesos por la actividad estrogénica parcial del tamoxifeno; en las mujeres, el tamoxifeno parece prevenir en parte la degeneración de la masa ósea (Love, R.R. y otros (1992): Effects of Tamoxifen on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Breast Cancer; N.Engl.J.Med. 26:852-856).

Además, estudios del tamoxifeno que se han llevado a cabo demostraron que su componente antiestrogénico es el responsable de la inhibición del crecimiento cuando se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas (Buckley, M. M. T. y otros(1989); Tamoxifen: A Reappraisal of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use; Drugs 37: 451-490).

Además, se han dado a conocer antiestrógenos tales como el raloxifeno para inhibir la degeneración ósea y tratar el síndrome perimenopáusico (Patente estadounidense 5.393.763 o 5.391.557). Los antiestrógenos de este tipo presentan una actividad agonística (estrogénica) claramente reducida, aunque ejercen una actividad estrogénica significativa en los huesos. No obstante, dado que estas sustancias no están completamente disociadas (es decir, siempre tienen una actividad estrogénica residual en el endometrio), pueden resultar también en una proliferación en el endometrio luego de un tratamiento prolongado.

De la misma manera, el uso crónico necesario de un antiestrógeno con actividad agonística parcial en la terapia de sustitución hormonal puede considerarse dañino, pues la estimulación del endometrio puede fomentar el desarrollo de carcinoma endométrico.

WO-EP 94/03408 propone evitar esta estimulación permanente del endometrio utilizando en forma simultánea un compuesto con actividad antagonística de progesterona así como un compuesto con una actividad antiestrogénica en tanto al mismo tiempo existe actividad agonística parcial para la producción de un agente farmacéutico para la terapia de sustitución hormonal. En el caso de dicho agente farmacéutico, el componente con actividad antagonística de progesterona inhibe los cambios provocados por la actividad estrogénica parcial del antiestrógeno (estimulación del miometrio y el endometrio) sólo en el útero, en tanto, sin embargo, los otros efectos estrogénicos, ampliamente deseables en la terapia de sustitución hormonal, p.ej. en los huesos y en el sistema cardiovascular, no se ven modificados.

La administración de un estrógeno, opcionalmente junto con un gestagen, ambos en dosis muy pequeñas, que por sí mismos no aseguran un comportamiento hemorrágico estable, combinada con la administración única periódica de una anti-progestina (antagonista de progesterona) para la anticoncepción y la terapia de sustitución hormonal, se describe en WO-A 93/17686. El antagonista de progesterona asegura una reducción en la aparición de hemorragias.

En WO-A 94/18983 se describe el uso conjunto, y preferentemente simultáneo, de un antagonista de progesterona competitivo con un estrógeno sin gestagen. El uso del estrógeno de acuerdo con esta publicación se hace completamente de acuerdo con los principios convencionales de la terapia de sustitución hormonal. El antagonista de progesterona

11
6

se utiliza en una cantidad que inhibe la proliferación endométrica inducida por el estrógeno.

WO-A 97/33589 descubre un agente farmacéutico que contiene en combinación unidades de dosaje individual de un estrógeno y unidades de dosaje individual de un antagonista de progesterona competitivo para la administración secuencial separada del antagonista de progesterona competitivo, que puede utilizarse para la terapia de sustitución hormonal y para el envase que contiene este agente farmacéutico.

Sea cual fuere el caso, el tratamiento crónico (por ejemplo, diario) con un antagonista de progesterona puede conllevar efectos colaterales, por ejemplo, en el hígado, dada la carga diaria del organismo. Además, una desventaja potencial de las antiprogestinas es que es difícil evitar por completo el mal uso de las mismas como abortivos.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es el de proporcionar un producto farmacéutico y un método para la terapia de sustitución hormonal (TRH) que no sufra de las desventajas antes mencionadas y que ofrezca más cualidades favorables para la TRH.

Otro objetivo de la presente invención es el de proporcionar regímenes de aplicación para este producto farmacéutico para TRH.

La presente invención descubre el uso de mesoprogestinas como componentes farmacéuticos o para la fabricación de un medicamento para la terapia de sustitución hormonal (TRH).

Otro aspecto es el uso combinado de un estrógeno junto

12

con una mesoprogestina para la fabricación de un medicamento para TRH.

Aun otro aspecto de la presente invención es el uso de la mesoprogestina en una cantidad diaria de 1,0 a 50,0 mg; más preferentemente en una dosis diaria de 5,0 a 25,0 mg de mesoprogestina y más preferentemente una dosis diaria de 10,0 a 25,0 mg de una mesoprogestina.

Aun otro aspecto preferido de la invención es el de administrar la mesoprogestina en una dosis diaria para alcanzar y mantener una amenorrea sustancial debido a la inhibición de la proliferación endométrica inducida por estrógeno.

Los agentes farmacéuticos de la presente invención son adecuados tanto para el uso preventivo como para el curativo en la terapia de sustitución hormonal (TRH), dado que la degeneración de la masa ósea se ve prevenida por el estrógeno y a su vez el estrógeno ejerce un efecto de protección en el sistema cardiovascular y el efecto estimulante no deseado en el endometrio se ve prevenido por la actividad antiproliferante de la mesoprogestina.

Estos agentes farmacéuticos son, por lo tanto, especialmente adecuados para el uso prolongado en la TRH.

Como mesoprogestinas, i.a. los compuestos que se descubren en DE 43 32 283 y en DE 43 32 284 son adecuados a los fines de la invención, es decir, como componentes farmacéuticos para la fabricación de un medicamento para la terapia de sustitución hormonal (TRH) y como componente para el uso combinado junto con un estrógeno para la fabricación de un medicamento para TRH así como en métodos de TRH respectivos

y métodos para tratar la insuficiencia hormonal y los síntomas de irregularidad en la perimenopausia, la menopausia y la posmenopausia.

Como mesoprogestinas se prefieren los compuestos J867, J912, J900, J914 y J956 J867[4-[17β-Metoxi-17α-(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-ilo]benzaldehído-(1E)-oxima] y J912[4-[17β-Hidroxi-17α-(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-ilo]benzaldehído-(1E)-oxima] (ambos DE 43 32 283) y J900[4-[17β-Metoxi-17α-(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-ilo]benzaldehído-(1E)- [O-(etoxi)carbonil]oxima], J914[4-[17β-Metoxi-17α-(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-ilo]benzaldehído-(1E)- (O-acetilo)oxima] y J956[4-[17β-Metoxi-17α-(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-ilo]benzaldehído-(1E)- [O-(etilamino)carbonil]oxima] (todos DE 43 32 284) y J1042[4-[17β-Metoxi-17α-(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-ilo]benzaldehído-(1E)- [O-(etiltio)carbonil]oxima (Solicitud de patente alemana 198 09 845.6)].

Las mesoprogestinas más preferidas son:

4-[17β-Hidroxi-17α-(etoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-ilo]benzaldehído-(1E)-oxima;

4-[17β-Metoxi-17α-(etoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-ilo]benzaldehído-(1E)-oxima;

4-[17β-Hidroxi-17α-(clorometilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-ilo]benzaldehído-(1E)-oxima;

4-[17β-Metoxi-17α-(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-ilo]benzaldehído-(1E)- (O-metil)oxima (todos (DE 43 32 283)

y

4-[17β-Metoxi-17α-(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-

74
9✓

ilo]benzaldehído-(1E)-[O-(fenilamino)carbonil]oxima;
4-[17β-Metoxi-17α-(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-
ilo]benzaldehído-(1E)-[propionil]oxima;
4-[17β-Metoxi-17α-(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-
ilo]benzaldehído-(1E)-[benzoíl]oxima (todos DE 43 32 284).

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 mesoprogesti-

15
10

nas 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 para las indicaciones alegadas (es decir, 0,01 mg-30 mg / conejo).

La capacidad de las mesoprogestinas para antagonizar la función de la progesterona se testea también en la prueba de McPhail mediante una dosis de progesterona que induce un resultado de McPhail que varía entre 3 y 4. Una mesoprogestina inhibe el efecto de la progesterona hasta un grado signi-

16
11

ficativo, 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 de 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.

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 PR de las mesoprogestinas en conejos (Figura 1 A).

La actividad progestagénica de J867, J956, J1042 y RU 486 (escala de dosis: 0,003-100 mg/conejo) fue evaluada 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 re-

sultado de McPhail de 1,5 a 0,3-1 mg/conejo.

B) Evaluación de las propiedades antagonísticas de PR 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 con 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%.

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 "sobrees- timar" el potencial de las antiprogestinas para terminar con un embarazo humano. Por el contrario, en el modelo de cone- jillo de Indias, independientemente de las dosis de antipro- gestina, 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 sinergismo entre las antiprogestinas y las prostaglandinas respecto de la inducción del trabajo de par- to [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 trata- mientos, 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 meso- progestinas 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 di- ferencias respecto de la actividad abortiva parecen cualita- tivos. 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 In-

hibición 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 cinomólogo. 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 fundamen-

tal 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 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 control 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 y regímenes de aplicación de los estrógenos y las mesoprogestinas a los propósitos de esta invención:

El aspecto estrogénico de esta invención es análogo a la terapia de reemplazo de estrógenos convencional. Por lo tanto, todo compuesto que sea efectivo como estrógeno puede ser utilizado en las dosis conocidas y de acuerdo con los métodos conocidos para la terapia de sustitución hormonal.

Como estrógenos, todos los compuestos estrogénicamente activos son adecuados a los fines de la invención.

- Los estrógenos que pueden utilizarse dentro del alcance de esta invención son, por ejemplo, el etinilestradiol, 17β -estradiol así como sus ésteres tales como estradiol-3-benzoato, estradiol-17-valerato, -ciopionato, -undecilato, -enantato y / u otros ésteres de estradiol (US-PS 2.611.773, US-PS 2.990.414, US-PS 2.054.271, US-

PS 2.225.419 y US-PS 2.156.599) y estrógenos conjugados.

- Estradiol-, etinilestradiol- y estrona-3-sulfamatos, por ejemplo estrona-N,N-dimetilsulfamato, estrona-N,N-dietilsulfamato, etinilestradiol-3-N,N-dimetilsulfamato, sulfamato de estrona, estradiol-3-sulfamato, estradiol-3-N,N-dimetilsulfamato, estradiol-3-N,N-dietilsulfamato, etinilestradiol-3-sulfamato, todos los cuales representan prodrogas para los compuestos correspondientes de 3-hidroxi (W. Elger y otros, en J Steroid Biochem.Molec.Biol., Vol. 55, N° 3/4, 395-403, 1995; DE 44 29 398 A1 y DE 44 29 397 A1), pueden utilizarse en el agente farmacéutico de acuerdo con la invención.
- Finalmente, los derivados oralmente biodisponibles de 17 α - y 17 β -estradiol con un anillo D modificado del esqueleto esteroide también son adecuados.
- El uso de un estrógeno natural (también estrógenos conjugados) o una prodroga de un estrógeno natural es preferible de acuerdo con la invención.

Las mesoprogestinas pueden utilizarse en forma análoga como antiprogestinas en los regímenes de TRH junto con un estrógeno tal como ya se ha descubierto.

En forma análoga con WO-A 94/18983, ambas sustancias activas, el estrógeno y la mesoprogestina, se administran en forma simultánea, ya sea combinadas o en forma separada, y en forma continua. La administración puede hacerse en forma diaria o con intervalos más prolongados regulares según cuál sea la tasa de liberación de la sustancia activa desde su

formulación farmacéutica o según la cinética de la biodisponibilidad del compuesto activo respectivo mismo.

Otra posibilidad de combinar la sustitución de estrógeno y la terapia de mesoprogestina sigue en forma efectiva el régimen de administración descubierto para una combinación antagonista de progesterona competitiva / estrógeno en WO-A 97/33589.

De acuerdo con este régimen las unidades de dosaje del estrógeno deben ser administradas preferentemente durante un período de 28 a 112 días.

En otra realización, las unidades de dosaje de la mesoprogestina deben administrarse durante un período de al menos 4 días y como máximo 30 días.

Una realización especial contiene las unidades de dosaje de la mesoprogestina para ser administradas durante un período de 7 días.

El agente farmacéutico está diseñado preferentemente de manera tal que haya presencia de unidades de dosaje de estrógeno y unidades de dosaje de la mesoprogestina juntas en el agente farmacéutico en una cantidad tal que la suma de la cantidad de unidades de dosaje diarias del estrógeno y las unidades de dosaje de la mesoprogestina sea de 28 o 28 más 7 o 28 más un múltiplo de 7.

Esta realización del agente farmacéutico de acuerdo con la invención lleva por tanto a un ciclo de administración que dura exactamente una cierta cantidad de semanas, pero al menos cuatro semanas.

Las siguientes composiciones pueden usarse como ejem-

plo:

- 28 unidades diarias de estrógeno + 7 unidades diarias de mesoprogestina, 28 unidades diarias de estrógeno + 14 unidades diarias de mesoprogestina, 28 unidades diarias de estrógeno + 21 unidades diarias de mesoprogestina, 56 unidades diarias de estrógeno + 21 unidades diarias de mesoprogestina, etc..

Las composiciones del agente farmacéutico preferidas también son posibles, no obstante, siempre que la cantidad de unidades de dosaje diario de estrógeno y la cantidad de unidades de dosaje de la mesoprogestina no sean en cada caso 7 o un múltiplo de 7: es importante sólo que la suma de estas unidades de dosaje diario sea divisible por 7, es decir, que la toma del agente farmacéutico lleve a un ciclo de administración de varias semanas o exactamente 4 semanas.

Aun otro régimen de administración de TRH en que la mesoprogestina se utiliza como componente comienza con la administración de la mesoprogestina sola en la perimenopausia. Cerca de la aparición de la menopausia se administra un estrógeno además de la mesoprogestina. Luego de ello, ambos componentes se administran juntos hasta finalizar el tratamiento.

Como método alternativo, se puede utilizar una mesoprogestina sola luego de la menopausia, es decir, sin un estrógeno, debido a su efecto específico para los tejidos óseos (prevención de la osteoporosis) y las glándulas mamarias (inhibición de la proliferación). Este régimen puede ser beneficioso para las mujeres que no toleran los estrógenos.

Esto lleva a una inducción de amenorrea confiable durante la perimenopausia y garantiza la anticoncepción, que sigue siendo importante en esta etapa de la vida. Otros métodos anticonceptivos serían necesarios pero no alcanzarían la amenorrea.

Las mujeres perimenopáusicas presentan una tasa mayor de aparición de hemorragias. Esto se debe principalmente a insuficiencia de lúteo corporal y a una producción de progesterona inadecuada. La producción de estrógenos suele mantenerse en las mujeres perimenopáusicas. Por lo tanto, la mesoprogestina se administra previo a la menopausia para estabilizar el endometrio. Pasada la menopausia, que puede evaluarse midiendo los niveles de estrógeno tal como los expertos en la materia conocen, la mesoprogestina se proporcionará en combinación con un estrógeno o una mezcla de estrógenos.

Luego de la menopausia la mesoprogestina se ocupa de la protección endométrica necesaria bajo la terapia de sustitución hormonal de estrógenos suprimiendo la proliferación endométrica. Esta combinación de mesoprogestina y estrógeno de acuerdo con la invención asegura la inducción y manutención de la amenorrea durante la menopausia.

Una vez más, la administración puede ser diaria o con intervalos regulares más prolongados, según cuál sea la velocidad de liberación de la sustancia activa desde su formulación farmacéutica o la cinética de la disponibilidad del compuesto activo respectivo.

Una ventaja consiste en que en todos los regímenes de

administración, la mesoprogestina se administra en una dosis suficiente para lograr una amenorrea efectiva desde el comienzo del tratamiento. Tales dosis de mesoprogestina capaces de inducir y mantener amenorrea pueden establecerse mediante los métodos de rutina convencionales, como por ejemplo, estableciendo su efectividad en ensayos clínicos.

Los sorprendentes beneficios de los métodos de TRH que se descubren aquí en comparación con las preparaciones de TRH de estrógeno/gestagen clásicas son: la amenorrea desde el comienzo del tratamiento (las preparaciones de estrógeno/gestagen llevan a la aparición de hemorragias en los primeros ciclos de la administración y sus efectos son reducidos en el metabolismo lípido y el estado de ánimo).

En comparación con el régimen que consta de antagonistas de progesterona, las mesoprogestinas proporcionan una protección endométrica mucho más equilibrada debido a la actividad progestagénica parcial inherente. En lo que respecta a la protección endométrica, la presencia de actividad agonística en el receptor de progesterona es beneficiosa respecto de la protección endométrica, pues previene la hiperplasia endométrica gracias al efecto del estrógeno sin oposición en el endometrio. Con anterioridad se describieron signos de hiperestimulación endométrica luego de un tratamiento prolongado con RU 486 (Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, y otros (1995) Endometrial effects of long-term, low-dose administration of RU 486, Fértil. Steril. 63: 761-766).

Por otra parte, las desventajas de la progestina como los efectos negativos en el metabolismo lípido y el estado

de ánimo y los efectos estimulantes de la glándula mamaria, se ven reducidos o ausentes durante el tratamiento con mesoprogestina.

Además, no existen riesgos de que sea utilizada como abortiva debido a que para inducir un aborto se necesitan altas dosis de mesoprogestina.

De acuerdo con todas las realizaciones, puede haber presencia de estrógeno en unidades de dosaje destinadas a la administración diaria.

También puede haber presencia de mesoprogestina en unidades de dosaje oral diario.

Si las unidades de dosaje de la mesoprogestina se proporcionan durante un período de 7 días, tales unidades pueden proporcionarse en la forma de una unidad de dosaje administrable una vez a la semana.

En las dosis a administrar una vez por semana, la mesoprogestina debe estar preparada preferentemente en una formulación que libere el ingrediente activo en forma retardada.

Utilizar los siguientes regímenes secuenciales

- 2-3 meses de estrógeno seguido de 1 a 30 días de mesoprogestina
- alternar la administración de E y mesoprogestina, régimen denominado 3 días sí, 3 no: 3 días de estrógeno seguidos de 3 días de mesoprogestina, seguidos de 3 días de estrógeno, etc. (comentarios: este régimen de progesterona/estrógeno se utiliza en los Estados Unidos en la actualidad para alcanzar la amenorrea).

Para lograr que la mesoprogestina sea liberada en forma progresiva, se puede por ejemplo, formular la unidad de dosaje que se administrará en forma oral como una tableta compuesta o con una unidad de dosaje de administración oral con un revestimiento de desintegración cronometrada, tal como ya es de amplio conocimiento en el arte.

Por derivatización, por ejemplo mediante la esterificación de un grupo hidroxilo libre en un precursor efectivo, la mesoprogestina que se utiliza para la producción del agente farmacéutico de acuerdo con la invención puede también tener un período de vida medio más prolongado que su precursor. Como resultado, se logra también una actividad de mayor duración.

La mesoprogestina se selecciona preferentemente para esta invención del grupo conformado por los compuestos J867, J956, J1042.

A los fines de la invención, la formulación de la mesoprogestina de estrógeno se lleva a cabo en forma totalmente convencional, tal como ya se conoce para estos compuestos para su uso individual en la terapia de sustitución hormonal para el estrógeno, por ejemplo, Ciclo-Pogynova, o tal como se describe para J867 en DE 43 32 283.

En particular, se hace referencia también a la información que contiene WO-A 93/17686 y WO-A 94/18983.

Además de la administración oral del estrógeno y la mesoprogestina, es igualmente posible administrar uno o ambos componentes en forma transdérmica, por ejemplo con un parche cutáneo, más conocido para la administración de estrógeno

(Climara Patch).

Por otra parte, la administración puede llevarse a cabo mediante un sistema de liberación intrauterina (Mirena), pero esta variante no es preferible dentro del alcance de esta invención.

La administración de uno o ambos componentes como formulación de depósito también es posible.

Por último, pueden combinarse todos los tipos de administración antes mencionados. Por ejemplo, el estrógeno puede administrarse en forma transdérmica con un parche, y el antagonista de progesterona puede administrarse en forma diaria o una o más veces como formulación de depósito.

El estrógeno por dosaje diario de acuerdo con la invención se presenta en cantidades de 1 a 2 mg de 17β -estradiol o una cantidad bioequivalente de otro estrógeno.

A los efectos de la presente invención, las siguientes cantidades pueden ser consideradas como cantidades bioequivalentes de otros estrógenos:

- etinilestradiol 5-35 μ g
- estrógenos conjugados 0,3 a 1,25 mg.
- En el caso de la administración transdérmica del estrógeno, el sistema de administración transdérmica debería liberar por día aproximadamente 50 μ g de 17β -estradiol o una cantidad bioequivalente de otro estrógeno.
- También es posible administrar el estrógeno mediante el uso de una crema vaginal o un aro vaginal. Las cantidades diarias son de aproximadamente 1,25 mg o 0,2 mg en el caso de 17β -estradiol. En este caso, los valores

son sólo aproximados.

De acuerdo con la invención, en el agente farmacéutico la cantidad de mesoprogestina contenida en cada dosaje es preferentemente una cantidad que, cuando se utiliza durante el período adecuado, es suficiente para lograr la aparición de amenorrea.

De acuerdo con la invención, en una realización preferida del agente farmacéutico, la cantidad de mesoprogestina de cada dosaje diario es equivalente a 0,5 mg a 50 mg, preferentemente 1 mg a 25 mg de J867.

Las dosis bioequivalentes de una mesoprogestina pueden evaluarse con la prueba de McPhail.

El envase que contiene el agente farmacéutico de acuerdo con la invención se prepara de manera tal que, junto con la mesoprogestina (y el estrógeno) en la forma adecuada de administración (en forma oral en forma de píldoras, pastillas revestidas, etc. en un envase blister, tal como sea adecuado para los antagonistas de estrógeno y/o progesterona, o el estrógeno como un parche dérmico y el antagonista de progesterona en forma de píldoras, pastillas revestidas, etc. en un blister o una cápsula como depósito a administrar una sola vez), dicho envase presenta las instrucciones de uso del agente farmacéutico (dentro del envase).

35³⁵

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

1. Uso de mesoprogestinas como componente farmacéutico para la fabricación de un medicamento para la terapia de sustitución hormonal (TRH).

2. Uso de una mesoprogestina de acuerdo con la reivindicación 1 junto con un estrógeno para la fabricación de un medicamento para TRH.

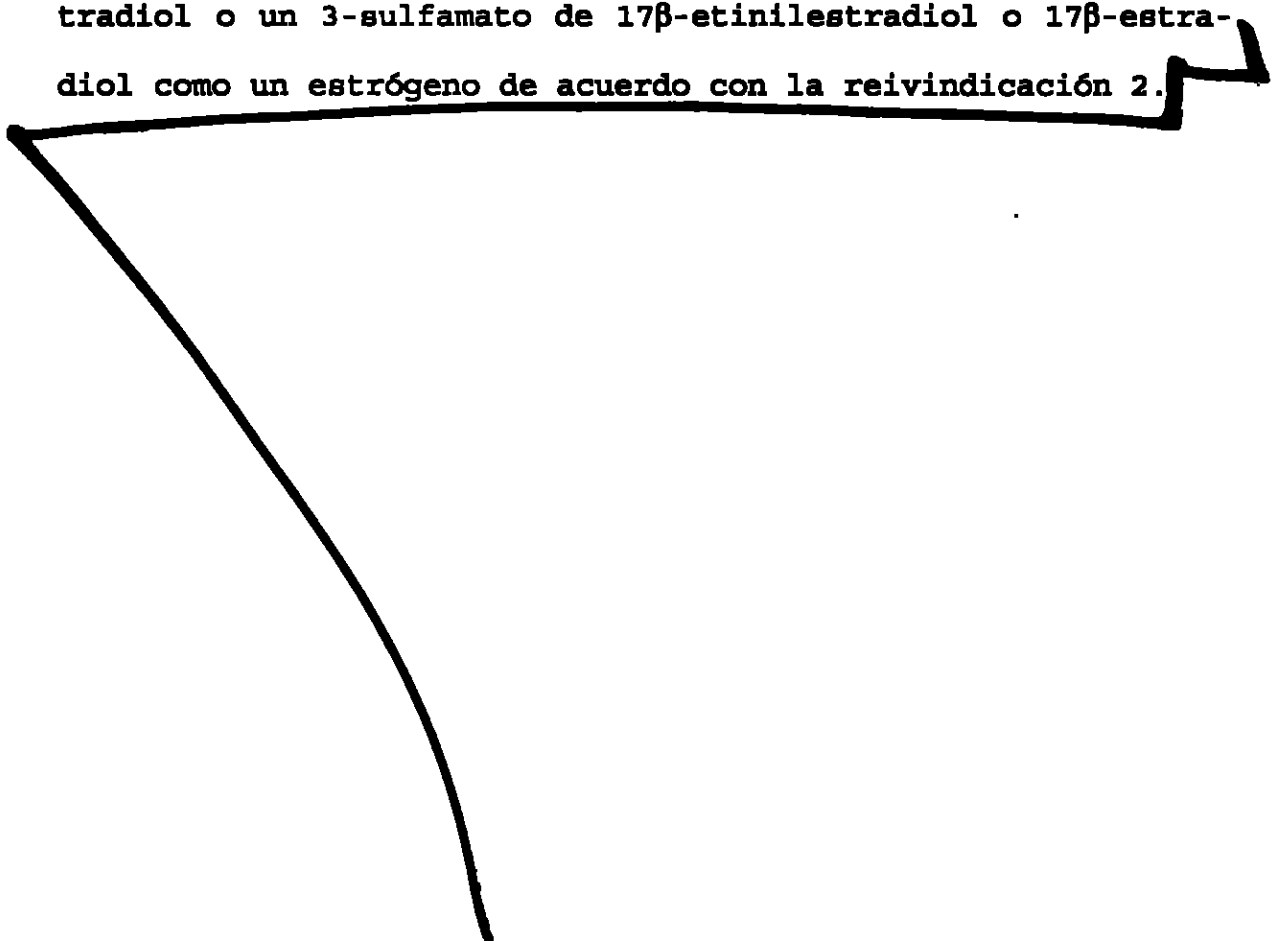
3. Uso de una mesoprogestina de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en una cantidad diaria de 1,0 a 50,0mg.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3 donde la dosis diaria de mesoprogestina es de 5,0 a 25,0 mg.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4 donde la dosis diaria es de 10,0 a 25,0.

6. El uso de J867, J912, J856 y J1042 como una mesoprogestina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. El uso de etinilestradiol, estradiol, un éster estradiol o un 3-sulfamato de 17β -etinilestradiol o 17β -estradiol como un estrógeno de acuerdo con la reivindicación 2.



Resumen

La presente invención hace referencia al uso de mesoprogestinas como componentes farmacéuticos para la fabricación de un medicamento para la terapia de sustitución hormonal (TRH) y como componente para el uso combinado junto con un estrógeno para la fabricación de un medicamento para TRH así como en métodos de TRH respectivos y en métodos para tratar la insuficiencia hormonal y síntomas de irregularidad hormonal. Las mesoprogestinas se definen como compuestos que disponen de actividades tanto agonísticas como antagónicas en el receptor de progesterona (RP) in vivo. Estabilizan la función del RP en un nivel intermedio entre agonístico y antagonístico. Las progestinas y las antiprogestinas no permiten alcanzar estados funcionales correspondientes.

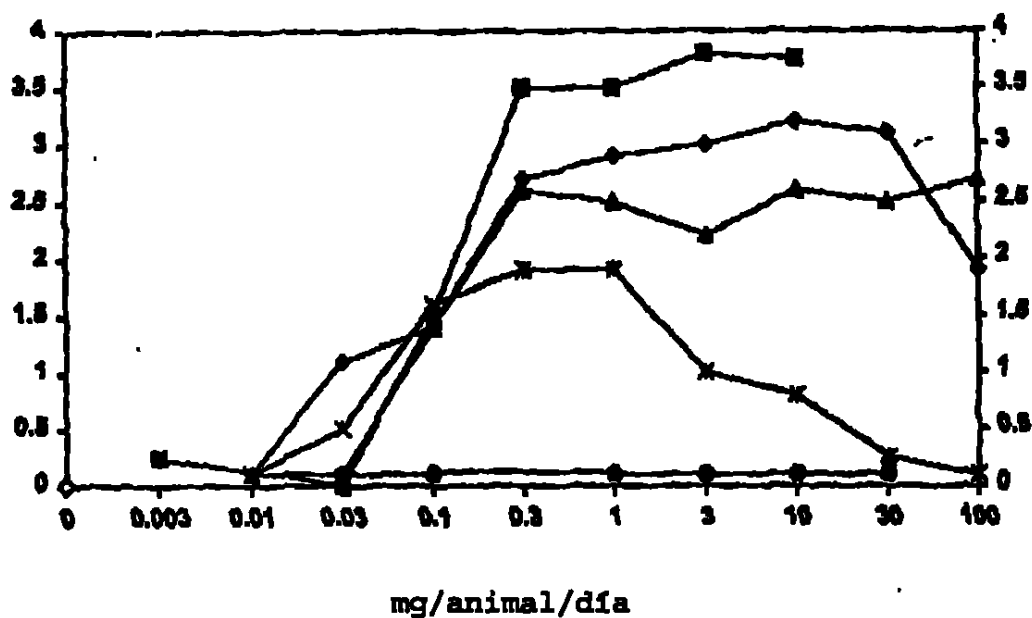
J867, J912, J956 y J1042 son las mesoprogestinas preferidas de acuerdo con la invención.

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:

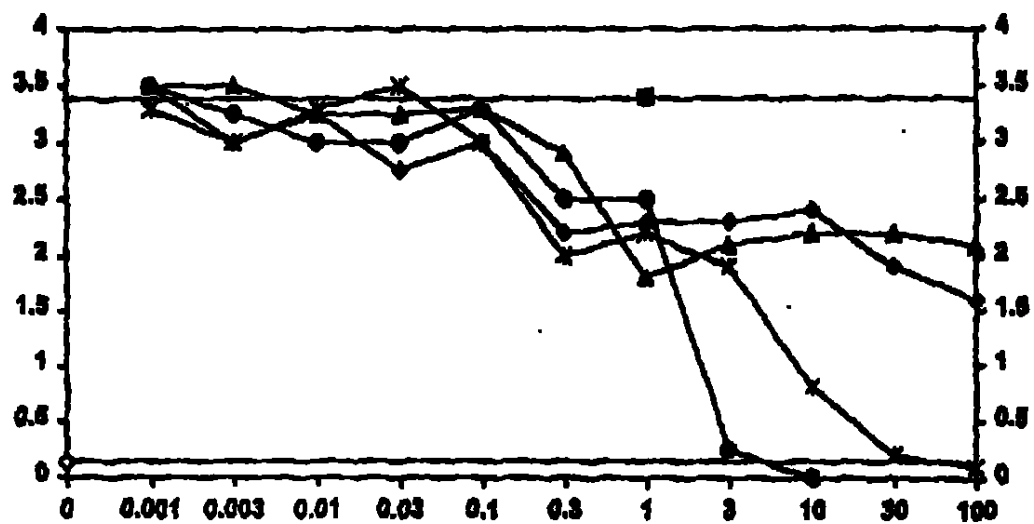
Resultado de McPhail



vehículo - progesterona - RU486 - J867 - J956 - J1042

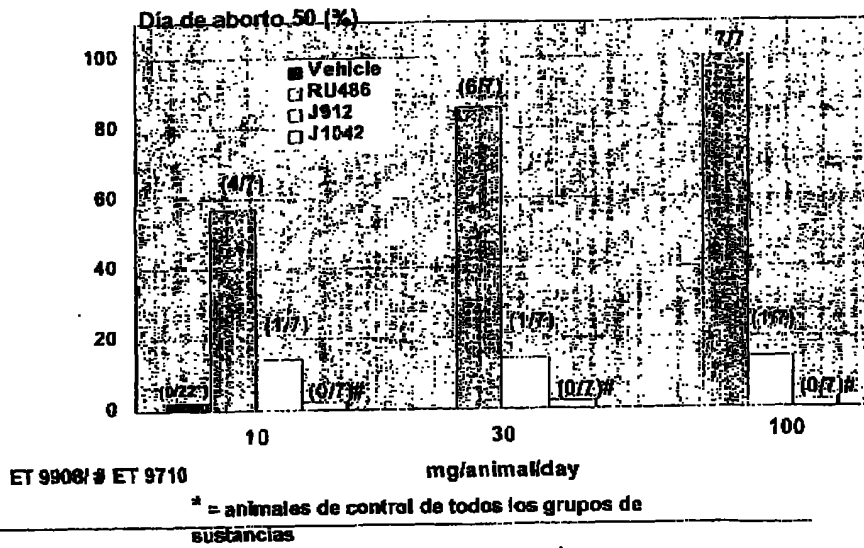
Figura 1B:

Resultado de McPhail



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

Elaborado por el Comité Asesor de Toxicología
del Centro de Estudios Científicos y Tecnológicos
del Departamento de Biología y Fisiología



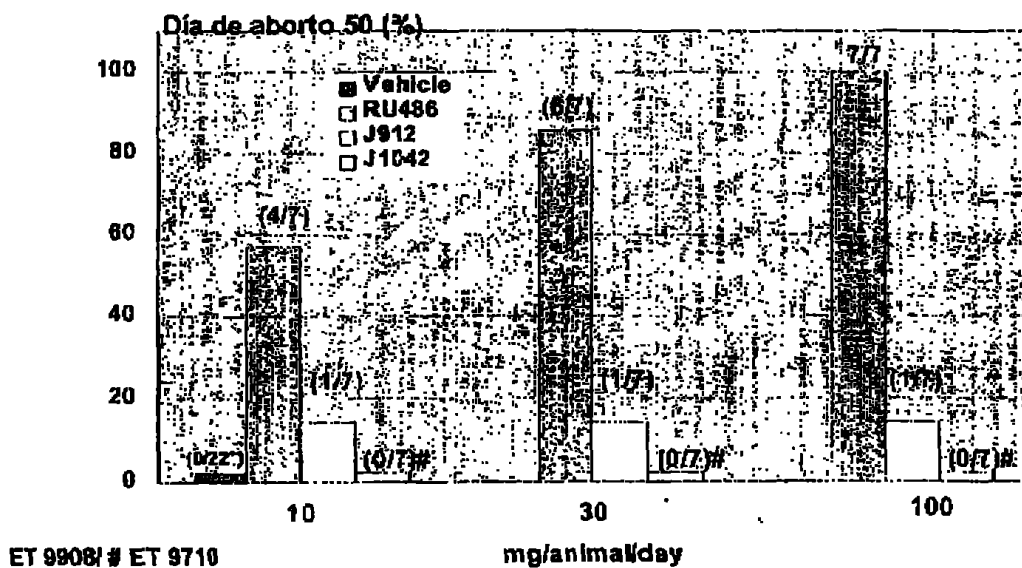
~~40~~

Nota:

los folios 40-42. Extracto para
publicación, fueron retirados.

Abril 19/02

El presente informe describe los resultados de los estudios de toxicidad realizados en animales de laboratorio con el propósito de evaluar la seguridad de los productos farmacéuticos antes de su uso en humanos.



* = animales de control de todos los grupos de sustancias

Handwritten signatures and initials.

Nota:

los folios

44-46 Tarjeta archivo temático

47 Tarjeta archivo propietarios,

fueron retirados para archivo.

Noiembre 17, 2000



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- | | | |
|---|----------------|-----|
| • Nombre e identificación del Solicitante | Folio 1 | [x] |
| • Nombre e identificación del Inventor | Folio 1 | [x] |
| • Título o nombre de la Invención | Folio 1 | [x] |
| • Descripción | Folios 6 a 34 | [x] |
| • Reivindicaciones | Folio 35 | [x] |
| • Resumen | Folios 36 a 39 | [x] |
| • Comprobante de Pago | Folio 5 | [x] |

COMPLETA []

INCOMPLETA [x]

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 69063516 00000002 Folios: 47
Fecha (SR): 2000-08-31 15:57:11
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

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 |

OBSERVACIONES 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., 1° de septiembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Plaza 5° y 10°
Commutador 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

1808
00 065.516.
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 00-65516

AUTO 3112

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese 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 complementen 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 21 NOV. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C., 23 NOV 2000 Notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022