

00 65517

ITUD
VTE L
NCIO.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 0005517 0000000
Folios: 36
Fecha (ACD): 2023-08-31 15:58:31
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS 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

Cra. 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 Chwalisz 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 ANTICONCEPTIVOS FEMENINOS".

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

(33) País Estados Unidos

(32) Fecha Agosto 31 de 1999

(31) No. Solicitud US-09/386,133

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31 / 56

Ker

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia al uso de mesoprogestinas para producir un producto farmacéutico para la anticoncepción femenina, a una preparación farmacéutica para la anticoncepción femenina y a un método anticonceptivo femenino que administra cantidades efectivas de una mesoprogestina en una mujer que desea contar con anticoncepción.

Opcionalmente, la mesoprogestina puede utilizarse en combinación con un estrógeno.

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. Con las progestinas o las antiprogestinas no es posible lograr estados funcionales correspondientes.

J867, J912, J956 y J1042 son las mesoprogestinas preferibles 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 Paris	
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

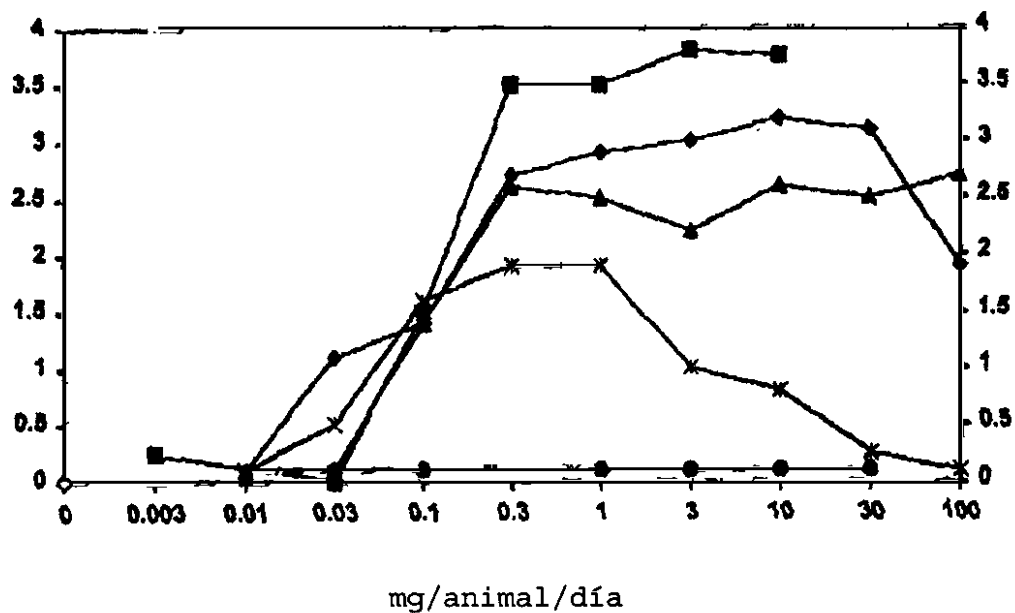
Continuación resumen con el objeto y la finalidad de la
invención

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).

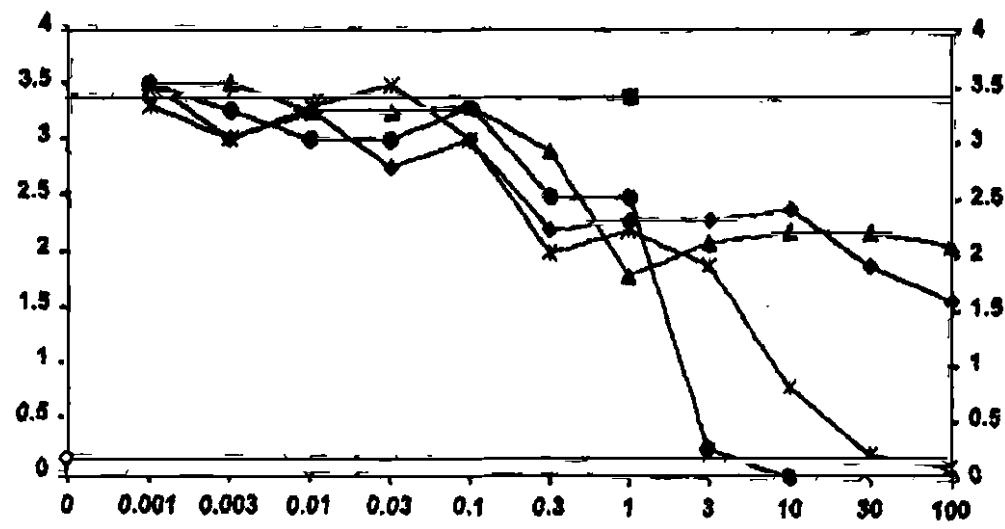
Figura 1A:

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).

Figura 2

(esta figura debe ampliarse con (i) mesoprogestina sólo para un período superior a los 3 meses (1-3 años) y (ii) una aplicación secuencial con una progestina

1.

día 1	máx. día	día 1	máx. día	día 1
	180		180	
mesoprogestina	sin píldoras o placebo	mesoprogestina	sin píldoras o placebo	etc.
	máx. 7 días		máx. 7 días	

2.

día 1	día 21- 25	día 28				
mesopro gestina	sin píldora s o placebo	mesopro gestina	sin píldora s o placebo	mesopro gestina	sin píldora s o placebo	etc.
	7, 6, 5, 4 o 3 días	día 1				

3.

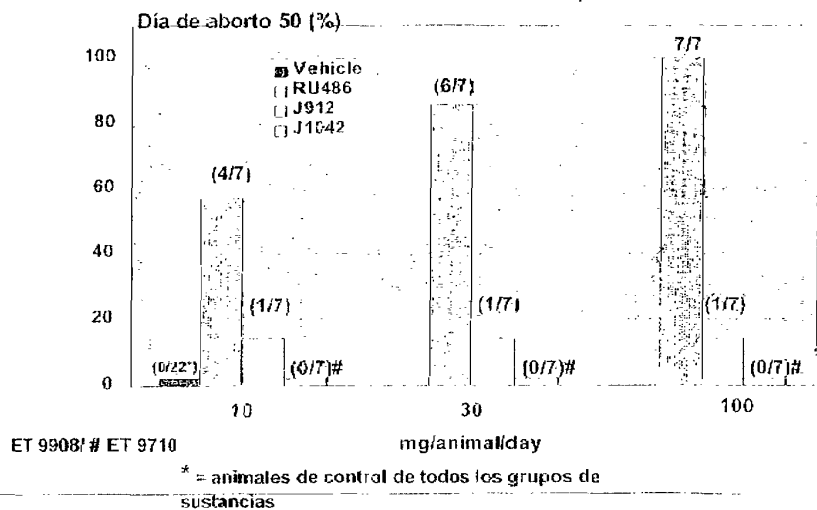
día 1	día 21- 25	día 28				
mesopro gestina	7, 6, 5, 4, 3	mesopro gestina	7, 6, 5, 4, 3	mesopro gestina	7, 6, 5, 4, 3	etc.
estróge no	sin píldora s o placebo	estróge no	sin píldora s o placebo	estróge no	sin píldora s o placebo	
	día 1					

5

4.

día 1	día 21- 25	día 1				
mesopro gestina		mesopro gestina		mesopro gestina		etc.
estrógeno		estrógeno		estrógeno		
		día 28				

Evaluación de la actividad abortiva de J912, J1042 y RU486 en conejillos de Indias preñados: días de tratamiento 43 y 44 mediante s.c., día de autopsia 50 p.c. (%) tasa de abortos





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 54,004
FECHA : AGOSTO 30 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00065517 00000000 Folios: 56
Fecha (AMD): 2000-08-31 15:58:31
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 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
11115

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

HUS
8
x

Mesoprogestinas (Moduladores de Receptores de Progesterona)
como componentes de anticonceptivos femeninos

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención hace referencia al campo de la anticoncepción. Más particularmente, se relaciona con el uso de mesoprogestinas para elaborar un producto farmacéutico para la anticoncepción femenina, con una preparación farmacéutica para la anticoncepción femenina y con un método de anticoncepción femenina que consiste en administrar cantidades efectivas de una mesoprogestina a mujeres que desean contar con anticoncepción.

Existen diferentes preparaciones farmacéuticas disponibles para producir anticonceptivos orales femeninos.

La forma más utilizada de anticonceptivo oral es una píldora que combina un estrógeno con una progestina, denominada preparación anticonceptiva oral combinada. La progestina actúa bloqueando la liberación de gonadotropina (inhibición de la ovulación); el componente de estrógeno proporciona un control endométrico para disminuir la aparición de sangrado.

Por otra parte, existen preparaciones anticonceptivas que sólo contienen progestina. Sin embargo, las preparaciones de progestina como único componente (= píldora únicamente de progesterona = POP) tienen un espectro más variado de efectos colaterales que las preparaciones combinadas, en especial pues se cuenta con mayor hemorragia. Como resultado, las preparaciones combinadas son los anticonceptivos orales de uso preferido en la actualidad (Sheth y otros, Contraception, 25: 243, (1982)).

Las antiprogestinas (conocidas también como "antagonis-

2-9

tas de progesterona" o "antigestagenes") son una clase de compuesto que bloquea el receptor de progesterona. Por ejemplo, RU 486 (mifepristona) es un antagonista receptor de progesterona. RU 486 se liga al receptor de progesterona y genera un bloqueo de la ligazón de progesterona con su receptor. Cuando se administra en la fase luteal del ciclo menstrual, RU 486 provoca hemorragias vaginales.

Las técnicas anteriores demostraron inhibición del ciclo menstrual ovulatorio o retrasos de maduración en el endometrio. Se ha demostrado en modelos primate que tanto una inyección de la antiprogestina RU 486 (5 mg/kg i.m.) en la fase folicular última o una dosis semanal oral de RU 486 de 25 mg evitan la ovulación (Collin y otros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986, 63:1270-1276; Danforth y otros, Contraception 1989, 40: 195-200).

Mediante varios protocolos de estudio con regímenes y dosis diferentes, varios grupos de investigadores demostraron que RU 486 también inhibe la ovulación en las mujeres (Shoupe y otros, Am.J.Obstet. Gynecol. 1987, 157:1421-1426; Liu y otros, J.Clin.Endocrinol. Metab. 1987, 65: 1135-1140; Luukkainen y otros, Fértil. Steril. 1988, 49: 961-963).

Se ha demostrado también la actividad inhibitoria de la ovulación en otros antagonistas de progesterona además de RU 486 (Zelinski-Wooten, M.B., Slayden, O.D., Chwalisz, K., Hess, D.L., Brenner, R.M., Stouffer, R.L. (1998a) Chronic treatment of female cycling rhesus monkeys with low-doses of the anti-progestin ZK 137 316: Establishment of a régimen that permits normal menstrual cyclicity. Hum Reprod 13: 259-267).

En consecuencia, se han sugerido varios abordajes dife-

10

rentes como estrategias antiovulatorias para lograr anticoncepción con antagonistas de progesterona.

También se han descrito abordajes anticonceptivos en los que RU 486 actúa inhibiendo la implantación.

En el tratamiento denominado "HL+2" (Swahn y otros, The luteal effect of RU 486 administration during the early luteal phase on bleeding pattern, hormonal parameters and endometrium, Human Reproduction 5, 4: 402-408 (1990)) 2 días después de la aparición del pico de HL (HL = hormona luteinizante) se administra una dosis inhibitoria de ovulación de RU 486. El compuesto activo se administra por tanto sólo luego del período de ovulación en la fase luteal del ciclo menstrual (anticoncepción luteal).

WO 93/23020 describe un método anticonceptivo en el que se utilizan antagonistas de progesterona competitivos. Por debajo de su dosis inhibitoria de ovulación y la dosis abortiva los antagonistas de progesterona, preferentemente luego de la administración oral, logran la anticoncepción femenina por inhibición de implantación. El método no afecta en forma adversa al ciclo menstrual femenino y no presenta riesgos de aborto luego de que el huevo o el feto se han implantado. La aplicación del antagonista de progesterona se presenta al menos una vez en la fase folicular del ciclo menstrual femenino (es decir, antes de la ovulación). La frecuencia de administración preferida es diaria o sigue en intervalos regulares de varios días, por ejemplo, en forma semanal o con una distancia de 3 o 4 días entre las administraciones individuales del compuesto activo.

WO 94/18982 enseña un método para inhibir la fertiliza-

11

ción de un oocito que consiste en administrar una cantidad inhibitoria de fertilización de una antiprogestina a un mamífero ovulatorio. La cantidad es insuficiente tanto para evitar la ovulación como para interferir en la regularidad del ciclo menstrual ovárico del mamífero. La frecuencia de administración preferible es la diaria.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, las mesoprogestinas se utilizan como componente para la elaboración de un producto farmacéutico para la anticoncepción femenina. Pueden utilizarse como un principio farmacéuticamente activo en anticonceptivos femeninos o con un estrógeno.

De acuerdo con un aspecto de la invención las mesoprogestinas, ya sea solas o en combinación con estrógenos, se utilizan con un régimen de administración regular y cíclico. Esto significa que las mesoprogestinas se administran en ciclos idénticos y repetitivos siempre que se desee anticoncepción.

Un ciclo comienza con la administración de una mesoprogestina o mesoprogestina/estrógeno que contiene una unidad de dosaje seguida de más unidades de dosaje. Cada ciclo se completa con un período en que no se administran unidades de dosaje activas (días sin píldoras) o placebos.

Por otra parte, en el caso de la administración de mesoprogestina / estrógeno, el ciclo de administración puede completarse con la administración de más estrógenos que sólo contengan las unidades de dosaje.

El primer día luego de completada la fase sin píldoras o placebo comienza un nuevo ciclo de aplicación, o luego de la fase en que el estrógeno que sólo contiene las unidades de

12

dosaje ha sido administrado.

En todos los casos el día 1 del primer ciclo de administración es el primer día de hemorragia en el ciclo menstrual femenino en que comienza el tratamiento anticonceptivo.

Una realización de la administración de mesoprogestina solamente da lugar a la administración de mesoprogestina que contenga unidades de dosaje hasta el día 180 como máximo. Con un tratamiento diario continuo (1 a 25 mg de mesoprogestina por día) se logra y mantiene una amenorrea reversible. El efecto anticonceptivo se debe a los efectos endométricos (supresión endométrica) de la mesoprogestina. En consecuencia, el endometrio no está preparado para la implantación de un huevo fertilizado. Para lograr el efecto anticonceptivo es suficiente con administrar la mesoprogestina en dosajes que eviten la anidación. La dosis de mesoprogestina también puede inhibir la ovulación, aunque hacerlo no es algo esencial para alcanzar un efecto anticonceptivo e inducir y mantener amenorrea.

Preferentemente, la única administración de mesoprogestina tiene lugar durante 3 meses como máximo (esto permite comprobar la confiabilidad anticonceptiva del método). En comparación con otros regímenes anticonceptivos que utilizan progestinas, sólo el régimen que se describió hasta aquí logra una mejor conducta hemorrágica. En comparación con la minipíldora (píldora que sólo contiene progesterona) y con los implantes subcutáneos cargados con progestina (Norplant) se observan menos apariciones de hemorragia.

Con los métodos que emplean un antagonista de progesterona tal como se describe en WO 93/23020 y WO 94/18982 se

mantuvo el ciclo normal.

Otra realización de la administración de progestina solamente, se lleva a cabo en forma continua durante más de 3 meses. Dado que la mesoprogestina suprime el crecimiento endométrico y evita la fragilidad de los vasos sanguíneos del endometrio, puede usarse en forma crónica. Además, se logra una condición de amenorrea crónica pero reversible.

Otra realización de la administración de mesoprogestina únicamente consiste en administrar las unidades de dosaje que contienen mesoprogestina hasta el día 21, 22, 23, 24 o 25 ya sea seguidas de un período de 7, 6, 5, 4 o 3 días durante los cuales no se administra ningún componente activo o seguido de la administración de 7, 6, 5, 4 o 3 píldoras de placebo para completar un ciclo de 28 días de largo. Al día siguiente comienza el nuevo ciclo con la administración de una unidad de dosaje con mesoprogestina, etc.

En el último régimen de administración que se mencionó la mesoprogestina actúa como una progestina mediante el bloqueo de la ovulación y la inducción de amenorrea y el accionamiento de la sustracción del hemorragia. No se provocan apariciones de hemorragia. La sustracción de la hemorragia se debe a la transformación endométrica inducida por la mesoprogestina. En consecuencia, en esta realización se debe administrar mesoprogestina, al menos en la fase luteal del ciclo menstrual femenino, en una dosis que inhiba la ovulación. Una variante de la realización antes mencionada (que aún no ha sido reivindicada) consiste en administrar unidades de dosaje que contengan mesoprogestina en una dosis inhibitoria de ovulación exclusivamente durante la fase luteal del ciclo

4

menstrual femenino (sin administración en la fase folicular).

Las dosis de mesoprogestinas que producen amenorrea pueden ser determinadas por métodos conocidos por las personas experimentadas en el arte, por ejemplo, en los estudios clínicos.

Generalmente, la dosis diaria de la mesoprogestina está dentro de la escala de 1 a 25 mg.

Si un estrógeno se administra además de la mesoprogestina, ambos componentes activos se administran desde el día 1 (ver antes) hasta el día 21, 22, 23, 24 o 25 del ciclo menstrual femenino ya sea seguido de un período de 7, 6, 5, 4 o 3 días durante los cuales no se administran compuestos activos o seguidos por la administración de 7, 6, 5, 4 o 3 unidades de dosaje que sólo contienen estrógeno o seguidos de una administración de 7, 6, 5, 4 o 3 píldoras de placebo, de manera de completar un ciclo de administración de 28 días. El día siguiente, comienza el ciclo siguiente con la administración de una unidad de dosaje que contiene mesoprogestina / estrógeno, etc.

El estrógeno se utiliza en una cantidad diaria de 10 a 30 µg de estradiol etinilo o una cantidad bioequivalente.

Las mesoprogestinas pueden ser utilizadas en forma secuencial con una progestina. En este régimen anticonceptivo el componente de mesoprogestina evita las hemorragias, que suelen asociarse con los tratamientos de progestina crónicos. El componente de progestina en una dosis utilizada en el denominado "régimen de minipíldoras" se administra durante un período de 30-180 días, en tanto el componente de mesoprogestina se administra durante un período de 1 a 30 días. Duran-

15

te el tratamiento con mesoprogestina pueden presentarse hemorragias menstruales o no. Como resultado del tratamiento secuencial de progestina/mesoprogestina, la cantidad de hemorragias inesperadas es, no obstante, marcadamente menor.

En la Figura 2 se ilustran en detalle los regímenes de administración cíclica regular de una mesoprogestina, opcionalmente en combinación con un estrógeno.

El uso de una mesoprogestina en un régimen de administración discontinuo no cíclico es el uso de la denominada píldora de demanda que debe administrarse sólo alrededor del momento en que se produce el acto sexual para el cual se desea la anticoncepción. Preferentemente, la administración se realiza antes del acto sexual (condón medicinal). Para más detalles ver WO 93/23020.

Otro aspecto de la invención hace referencia a una combinación farmacéutica (composición) que contiene una mesoprogestina junto con un estrógeno.

Otro aspecto de la invención hace referencia a un producto de combinación farmacéutica (composición) que contiene una mesoprogestina junto con una progestina.

Aun otro aspecto de la invención trata de las preparaciones farmacéuticas para la anticoncepción femenina que consisten en unidades de dosaje de una mesoprogestina. Todos los aspectos de la preparación farmacéutica de acuerdo con la invención se hacen evidentes en las reivindicaciones 25 a 38. Como mesoprogestinas i.a. los compuestos descubiertos en DE 43 32 283 y en DE 43 32 284 son adecuados a los fines de la invención.

Los compuestos antes mencionados, como por ejemplo J867 [4-

16

[17-Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-oxima] y J912[4-[17-Hidroxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)-oxima] (ambos DE 43 32 283) y J900[4-[17-Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)- [O-(etoxi)carbonil]oxima], J914[4-[17-Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)- (O-acetilo)oxima] y J956[4-[17-Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzaldehído-(1E)- [O-(etilamino)carbonil]oxima] (todos DE 43 32 284) se describen como compuestos con una fuerte actividad antiprogestagénica y en comparación con RU 486 con una actividad antiglucocorticoide marcadamente reducida. Además se considera que estos compuestos tienen propiedades antiestrogénicas (indirectas) que se reflejan en el peso reducido de los conejillos de Indias cíclicos.

Estos efectos deberían ejercer una influencia particularmente favorable en tejidos patológicamente modificados en los que los estrógenos estimulan el crecimiento (focos endometrióticos miomas, etc.).

El descubrimiento de estas aplicaciones no pertenece al uso de compuestos nuevos para la anticoncepción femenina o a preparaciones farmacéuticas con este fin.

No se menciona tampoco ninguna clase de actividad progestagénica de los compuestos descubiertos.

Además, las solicitudes mencionadas no mencionan absolutamente nada acerca del uso de una dosis activa para tratar las condiciones mencionadas.

De acuerdo con la invención, las mesoprogestinas se definen como compuestos que poseen actividad tanto agonística

como antagonística en el receptor de progesterona (RP) 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 PRM. 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. 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 argumentación a 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 RP de las mesoprogestinas en conejos (Figura 1 A).

La actividad progestagénica de J867, J956, J1042 [4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetilo)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -ilo]benzal-dehído-(1E)- [O-(etiltio)carbonil]oxima (Solicitud de Patente alemana 198 09 845.6)] 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 (aproximadamente un resultado de McPhail 4). Ninguna de las mesoprogestinas testeadas (J 1042,

12 19

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 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 "sobreestimar" 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 sinergismo 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 presen-

21

taron 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

15 *22*

fase luteal del conejillo de Indias prevalecen concentraciones sanguíneas de progesterona muy reducidas. Las 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

22
23
16

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 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 Lilelopristina con un tratamiento con gonadotropina [41], un indicio de las dianas vulnerables en el nivel de la secreción de gonadotropina.

27
17 24

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 mesoprogéstina 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 mesoprogéstinas 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

25
18

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

26
19 26

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?

La mesoprogestina se selecciona preferentemente para esta invención del grupo de los compuestos J867, J912, J956, J1042.

Otras mesoprogestinas más preferidas son:

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

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

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

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

y

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

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

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

La cantidad por dosaje diario está dentro de los 1 a 25 mg de mesoprogestina.

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, 17 β -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-dietilsulfamato, sulfamato de estrona, estradiol-3-sulfamato, estradiol-3-N,N-dietilsulfamato, estradiol-3-N,N-dietilsulfamato, etinilestradiol-3-sulfamato, todos los cuales representan prodrogas para los compuesto 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.

- Como ejemplos de progestinas, pueden citarse gestodeno, levonergestrel, drospirenon, acetato de ciproterona, dienogest, acetato de metroxiprogesterona, desogestrel, 3-cetodesogestrel. Esta enumeración no es limitativa.

Las dosis a aplicar son:

Lenovorgestrel	0,6 - 6,0 mg
Acetato de ciproterona	2,0 - 20 mg
Gestoden	0,3 - 3,0 mg
Desogestrel	0,2 - 2,0 mg

Para la determinación de los dosajes efectivos de los distintos gestágenos se procede de acuerdo con métodos conocidos; mayores detalles se encuentran, por ejemplo en los artículos "Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone" (Problemas en la determinación del dosaje: hormona sexual) F. Neumann y otros en "Arzneimittelforschung" (Drug Research) 27, 2a, 296 - 318 (1977) así como " Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption" (Desarrollo actual en la contracepción hormonal), H. Kuhl en "Gynäkologie" 25:231 - 240 (1992). Las pruebas para la determinación de dosis efectivas son la prueba anovulatoria en la rata, la prueba de Mc Phail en conejos

22 29

y la prueba de mantenimiento del embarazo en la rata.

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

También puede haber presencia de estrógeno 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.

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.

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 pa-

30
23

ra 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 contienen los documentos anteriores ya mencionados.

Además de la administración oral del estrógeno y la mesoproggestina, 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.

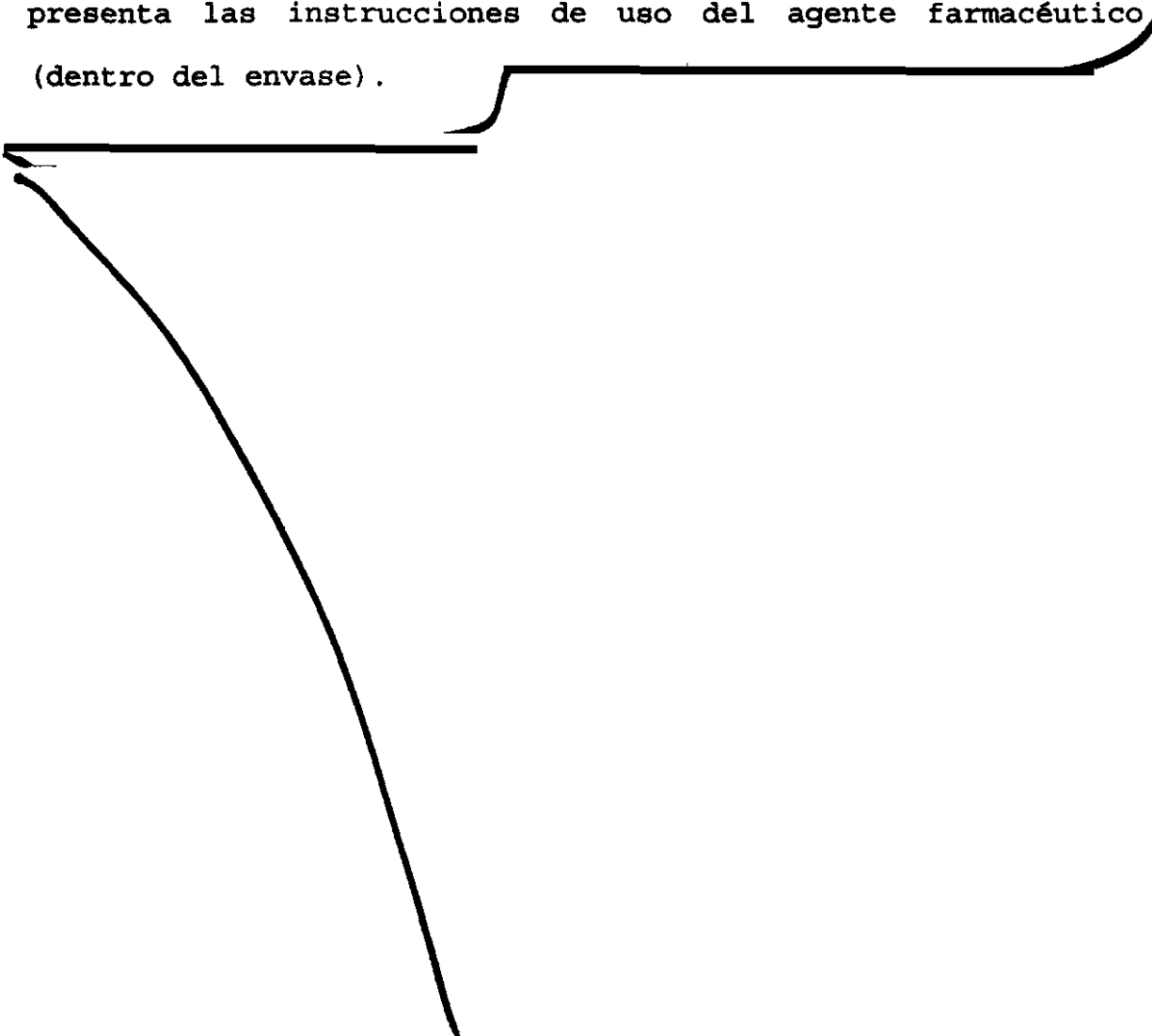
El estrógeno por dosaje diario de acuerdo con la invención se presenta en cantidades de 10 a 30 μg de etinilestradiol o una cantidad bioequivalente de otro estrógeno.

De acuerdo con la invención, en el agente farmacéutico la cantidad de mesoproggestina 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 los componentes mesoprogestina y 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 la mesoprogestina y / o el estrógeno, o el estrógeno como un parche dérmico y la mesoprogestina 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).



32²⁵ 32

REIVINDICACIONES

1. El uso de mesoprogestinas como componentes para la elaboración de un producto farmacéutico para la anticoncepción femenina.

2. El uso de mesoprogestinas de acuerdo con la reivindicación 1 sin ningún otro compuesto farmacéutico activo involucrado.

3. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 de la mesoprogestina en un régimen de administración regular y cíclico.

4. El uso tal como se indica en la reivindicación 3, caracterizado por que la administración de la mesoprogestina sobreviene desde d1 hasta como máximo d180, en tanto d1 se cuenta como el primer día de sangrado del ciclo menstrual femenino.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4 mediante el cual la cantidad diaria de la mesoprogestina se selecciona de manera de provocar y mantener la amenorrea.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5 que se caracteriza por que la administración de la mesoprogestina sobreviene desde d1 hasta al menos d21 y como máximo d25, en tanto d1 se cuenta como el primer día de sangrado del ciclo menstrual femenino.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6 donde la cantidad diaria se selecciona de manera de alcanzar una amenorrea reversible.

8. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindica-

33 26 33

ciones anteriores de 1 a 7, donde la mesoprogestina es J867, J912, J956, J1042.

9. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores de 1 a 8, que se caracteriza por que la dosis diaria de mesoprogestina es de 1 a 25 mg.

10. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 3 a 9 que se caracteriza porque se utiliza un estrógeno como componente adicional para la producción del producto farmacéutico.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10 que se caracteriza porque el componente adicional es etinilestradiol, estradiol, éster estradiol o un 3-sulfamato de 17 β -etinilestradiol o 17 β -estradiol.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 10 u 11 que se caracteriza porque la dosis diaria del estrógeno componente adicional es de 10 a 30 μ g de etinilestradiol o una cantidad bioequivalente de otro estrógeno.

13. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que se caracteriza porque el producto farmacéutico está formulado para la administración oral.

14. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12 que se caracterizan porque el producto farmacéutico se formula como sistema intrauterino.

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, 11 o 12 que se caracteriza porque al menos uno, mesoprogestina y el estrógeno componente adicional, se formula para la administración oral.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, 11 o 12 se caracteriza porque al menos uno, mesoprogestina y el estrógeno componente adicional, se formula como un sistema in-

34
34

trauterino.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 2 en un régimen de administración discontinuo y no cíclico.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17 donde la mesoprogestina que contiene el producto farmacéutico se administra ante demanda cuando se desea contar con anticoncepción para sólo una ocasión.

19. El uso de la reivindicación 18 donde la administración dura un período de hasta 4 días.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 19 donde al menos la primera administración dentro del período de hasta 4 días se hace antes del acto sexual para el cual se desea contar con anticoncepción.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20 donde la administración se hace una vez y antes del acto sexual.

22. La composición farmacéutica contiene una mesoprogestina y un estrógeno.

23. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 donde la mesoprogestina se selecciona del grupo de los compuestos J867, J912, J956, J1042.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 donde el estrógeno es etinilestradiol, estradiol, éster estradiol o un 3-sulfamato de 17 β -etinilestradiol o 17 β -estradiol.

25. La preparación farmacéutica para anticoncepción femenina que consiste en unidades de dosaje diario de una mesoprogestina donde se suministran unidades de dosaje de hasta como máximo 180 días.

26. La preparación farmacéutica que se indica en la

35²⁸ 35

reivindicación 25 donde luego de la mesoprogestina, se suministran hasta 7 placebos o medidas que indican hasta 7 días sin píldoras.

27. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26 donde se suministran 21, 22, 23, 24, o 25 unidades de dosaje diario de la mesoprogestina y 7, 6, 5, 4 o 3 placebos o medidas que indican 7, 6, 5, 4 o 3 días sin píldoras.

28. La preparación farmacéutica que se indica en las reivindicaciones 26 o 27 donde además de la mesoprogestina que contiene unidades de dosaje, se suministran unidades de dosaje de estrógeno.

29. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 donde la mesoprogestina y el estrógeno se presentan en unidades de dosaje comunes.

30. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 donde la mesoprogestina y el estrógeno se presentan en unidades de dosaje separadas.

31. La preparación farmacéutica que consiste en unidades de dosaje diarias que contienen una mesoprogestina y un estrógeno o una mezcla de estrógenos donde estas unidades de dosaje se proporcionan para la administración durante 21, 22, 23, 24 o 25 días y donde luego de estas unidades de dosaje de mesoprogestina / estrógeno se suministran 7, 6, 5, 4 o 3 unidades de dosaje que contienen sólo estrógeno o una mezcla de estrógenos de manera que en total se suministren unidades de dosaje para la administración durante 28 días.

32. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31 donde la mesoprogestina y el estrógeno se pre-

36²⁸ 36

sentan en unidades de dosaje comunes.

33. La preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31 donde la mesoprogestina y el estrógeno se presentan en unidades de dosaje separadas.

34. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 33 donde la mesoprogestina es J867, J912, J956, J1042.

35. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores de 28 a 34 donde el estrógeno es etinilestradiol, estradiol, estradiol o un 3-sulfamato de 17 β -etinilestradiol o 17 β -estradiol.

36. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 35 donde la unidad de dosaje diario contiene de 1 a 25 mg de mesoprogestina.

37. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 33, 35 y 36 donde la unidad de dosaje diaria contiene de 10 a 30 μ g de etinilestradiol o una cantidad bioequivalente de otro estrógeno.

38. La preparación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 25 a 37 donde la unidad de dosaje diario contiene una cantidad de mesoprogestina que provoque amenorrea y una cantidad que la mantenga.

37 30 37

Resumen de la invención

La presente invención hace referencia al uso de mesoprogestinas para producir un producto farmacéutico para la anticoncepción femenina, a una preparación farmacéutica para la anticoncepción femenina y a un método anticonceptivo femenino que administra cantidades efectivas de una mesoprogestina en una mujer que desea contar con anticoncepción.

Opcionalmente, la mesoprogestina puede utilizarse en combinación con un estrógeno.

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. Con las progestinas o las antiprogestinas no es posible lograr estados funcionales correspondientes.

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

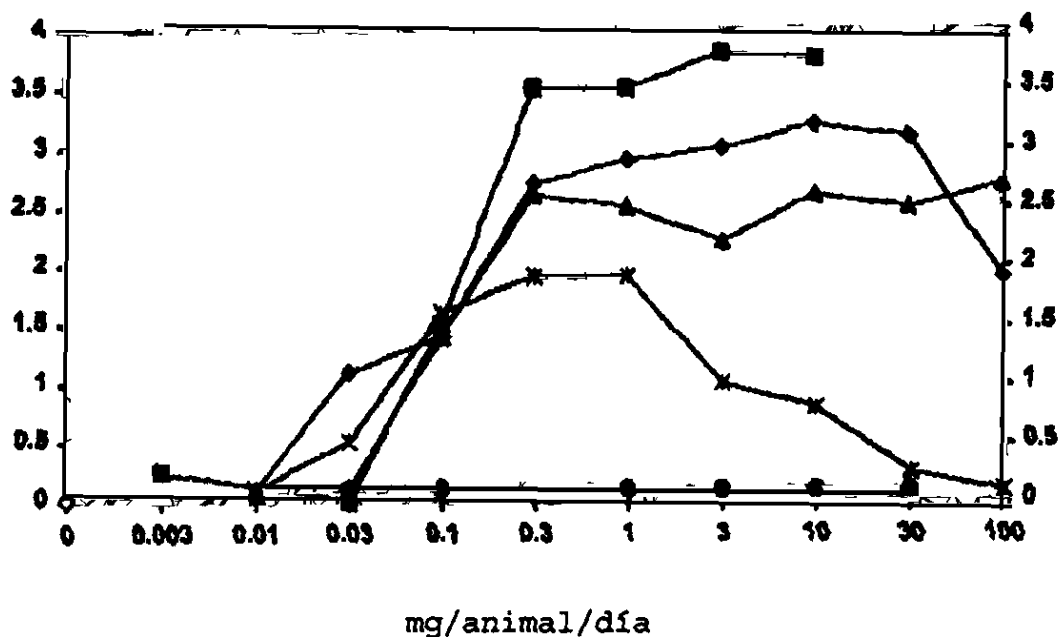
12

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:

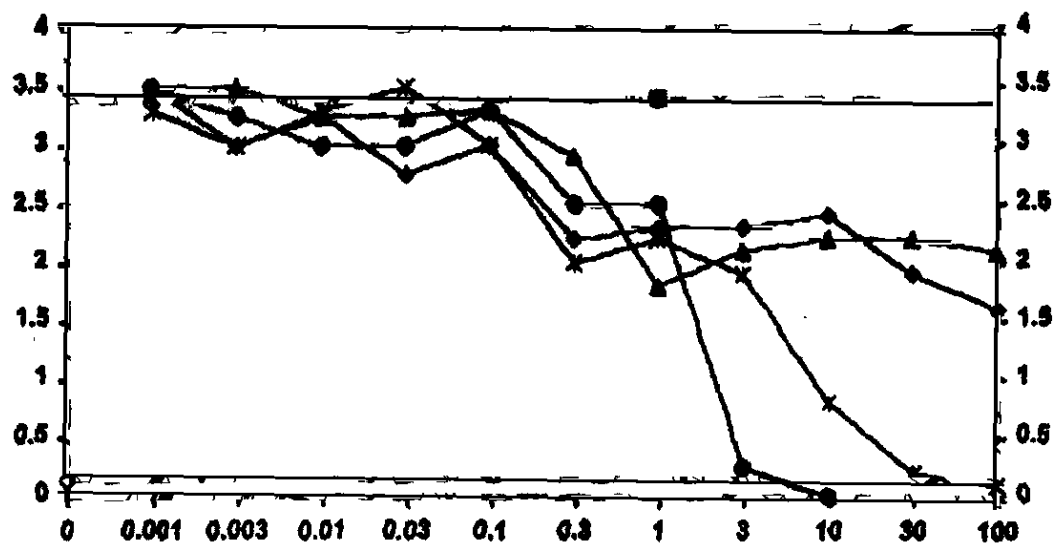
Resultado de McPhail



vehículo - progesterona - RU486 - J867 - J956 - J1042

Figura 1B:

Resultado de McPhail



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

Figura 2

(esta figura debe ampliarse con (i) mesoprogestina sólo para un período superior a los 3 meses (1-3 años) y (ii) una aplicación secuencial con una progestina

1.

día 1	máx. día	día 1	máx. día	día 1
	180		180	
mesoproges- tina	sin píldo- ras o pla- cebo	mesoproges- tina	sin píldo- ras o pla- cebo	etc.
	máx. 7 días		máx. 7 días	

2.

día 1	día 21- 25	día 28				
meso- proges- tina	sin píldo- ras o placebo	meso- proges- tina	sin píldo- ras o placebo	meso- proges- tina	sin píldo- ras o placebo	etc.
	7, 6, 5, 4 o 3 días	día 1				

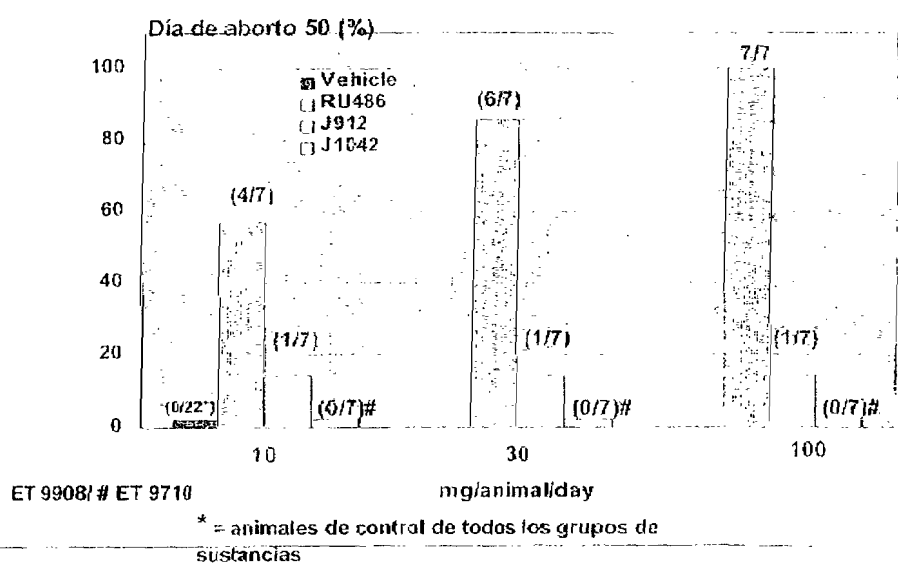
3.

día 1	día 21- 25	día 28				
meso- proges- tina	7, 6, 5, 4, 3	meso- proges- tina	7, 6, 5, 4, 3	meso- proges- tina	7, 6, 5, 4, 3	etc.
estró- geno	sin píldo- ras o placebo	estró- geno	sin píldo- ras o placebo	estró- geno	sin píldo- ras o placebo	
	día 1					

4.

día 1	día 21- 25	día 1				
meso- proges- tina		meso- proges- tina		meso- proges- tina		etc.
estrógeno		estrógeno		estrógeno		
		día 28				

Evaluación de la actividad abortiva de J912, J1042, y RU486 en conejillos de Indias preñados; días de tratamiento 43 y 44 mediante s.c., día de autopsia 50 p.c. (*) tasa de abortos

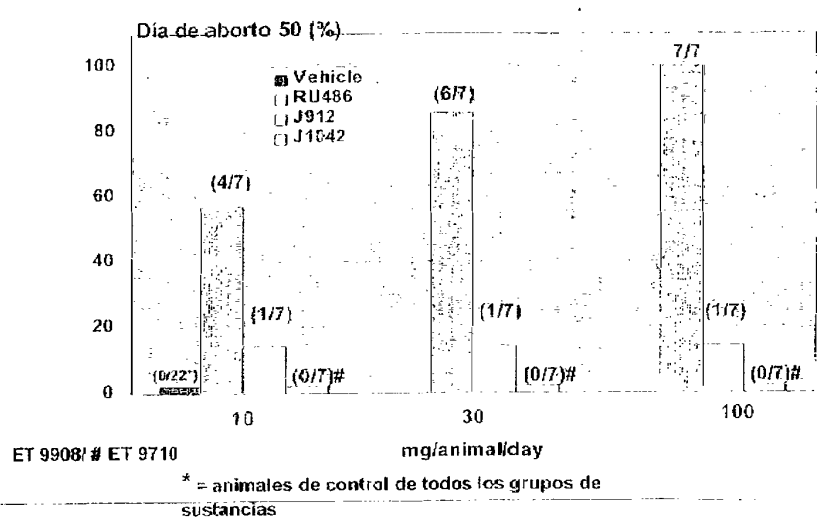


Nota:

Los folios 43-47, Extracto para
publicación fueron, retirados.

Abril 19/02

Evaluación de la actividad abortiva de J912, J1042 y RU486 en conejillos de Indias preñados: días de tratamiento 43 y 44 mediante s.c., día de autopsia 50 p.c. (*) tasa de abortos



Nota:
los folios

49-55 Tarjeta archivo temático
56 " " propietarios
fueron retirados para archivar.

Noviembre 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 *Folio 2 a 31* [X]
- Reivindicaciones *Folio 32 a 36* [X]
- Resumen *Folio 37 a 42* [X]
- Comprobante de Pago *Folio 7* [X]

COMPLETA [X]

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 : 00365517 00000000

Folios: 56

Fecha (AMD): 2000-08-31 15:58:31

Fecha

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 8020 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 00-65517

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 JURIDIC .
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

1809

00 065.517

A61K 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.,

Noiembre 17, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES

202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-65517

AUTO 3111

DISPONE

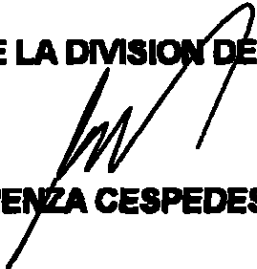
ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los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