



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004138809/15, 22.05.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.05.2003(30) Конвенционный приоритет:
30.05.2002 (пп.1-10) EP 02077118.4

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2005

(45) Опубликовано: 27.04.2008 Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 0737477 A1, 16.10.1996.
МАШКОВСКИЙ М.Д. лекарственные средства.
Москва, 2001, т.2, с.46-47. WO 00/42942 A1,
27.07.2000. WO 97/03709 A1, 06.07.1996.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
30.12.2004(86) Заявка РСТ:
EP 03/50188 (22.05.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 03/101374 (11.12.2003)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):
ДЕ НЕЙС Хенрик (NL),
ВАН ДЕР ВОРТ Хендрикус Адрианус Антониус
(NL),
ЛЕЙСЕН Дирк (NL),
ГРОТЕНХЕЙС Арей Ян (NL),
ВАН ДЕР ЛОУ Яп (NL)

(73) Патентообладатель(и):
Н.В.ОРГАНОН (NL)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ЭТОНОГЕСТРЕЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и описывает фармацевтическую композицию на основе масла для инъекционной контрацепции и/или для заместительной гормонотерапии (HRT), включающую контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество этоноргестрелдеcanoата и/или этоноргестрелундеcanoата и/или

этоноргестрелдодеcanoата. Также описан способ контрацепции и/или заместительной гормонотерапии (HRT). Применение специфических сложных эфиров этоноргестрела обеспечивает хороший фармакокинетический профиль и дает возможность применять однократное введение прогестогена с длительным периодом действия. 3 н. и 7 з.п. ф-лы, 5 ил., 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/568 (2006.01)*A61P 15/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004138809/15, 22.05.2003**(24) Effective date for property rights: **22.05.2003**(30) Priority:
30.05.2002 (cl.1-10) EP 02077118.4(43) Application published: **10.06.2005**(45) Date of publication: **27.04.2008 Bull. 12**(85) Commencement of national phase: **30.12.2004**(86) PCT application:
EP 03/50188 (22.05.2003)(87) PCT publication:
WO 03/101374 (11.12.2003)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**(72) Inventor(s):
**DE NEJS Khenrik (NL),
VAN DER VORT Khendrikus Adrianus Antonius
(NL),
LEJSEN Dirk (NL),
GROTKheJS Arej Jan (NL),
VAN DER LOU Jap (NL)**(73) Proprietor(s):
N.V.ORGANON (NL)(54) **USE OF NOVEL ETHONOGESTREL ESTERS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, steroids, pharmacy.

SUBSTANCE: invention describes a pharmaceutical composition based on oil for injection contraception and/or for substitution hormonal therapy. The composition comprises the effective amount of ethonogestrel decanoate and/or ethonogestrel undecanoate, and/or ethonogestrel dodecanoate taken in the effective contraception and/or therapeutic acting doses.

Also, invention describes a method for carrying out the contraception and/or substitution hormonal therapy. Use of specific ethonogestrel esters provides good pharmacokinetic pattern and gives the possibility for using progestogen in a single dose with the prolonged period of effect.

EFFECT: improved and valuable medicinal and pharmaceutical properties of compounds.

10 cl, 2 tbl, 6 dwg, 4 ex

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Объект данного изобретения относится к области (мужской и женской) контрацепции, (мужской и женской) заместительной гормонотерапии (hormone replacement therapy - HTR) и лечения/профилактики гинекологических расстройств.

5 ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Методы контрацепции для мужчин и женщин имеют большое значение для репродуктивного здравоохранения во всем мире.

Однако до сих пор не разработаны эффективные и рациональные способы мужской контрацепции.

10 Методы мужской контрацепции основаны на достижении подавления сперматогенеза через подавление гонадотропинов, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Оно приводит к подавлению продуцирования интратестикулярного тестостерона и прекращению сперматогенеза.

15 Введение прогестагена приводит к зависимому от дозы подавлению гипофизарных гонадотропинов и, как следствие, снижению уровней содержания тестостерона и обратимому ингибированию сперматогенеза. Для компенсации сниженных уровней тестостерона необходим экзогенный андроген. Таким образом может осуществляться и мужская HRT с заменой тестостерона экзогенным андрогеном, который является более безопасным для простаты, чем эндогенный тестостерон.

20 Применение прогестогенов в сочетании с андрогенами в качестве мужских противозачаточных средств и в HRT для мужчин описано в литературе (Guerin and Roller (1988), International Journal of Andrology 11, 187-199).

Однако применение специфических сложных эфиров этюногестрела для мужской контрацепции и в HRT для мужчин предложено не было.

25 Кроме того, в литературе описано применение прогестогенов в сочетании с эстрогенами для женской контрацепции и в HRT (M. Tausk, J.H.H. Thijssen, Tj.B. van Wimersma Greidanus, "Pharmacologie der Hormone", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986).

30 Прогестагены широко используются для женской контрацепции и в женской HRT. Наиболее широко в контрацепции применяются сочетания прогестагена и эстрогена в качестве пероральных контрацептивов. Введение такого сочетания приводит к ряду эффектов: оно блокирует овуляцию, нарушает фазовое развитие эндометрия, что приводит к снижению вероятности успешной имплантации, а также приводит к тому, что слизь, выделяемая шейкой матки, становится настолько вязкой, что препятствует проникновению сперматозоидов. Большинство таблеток, содержащих только прогестаген (POP's),
35 предназначены только для достижения последнего упомянутого эффекта.

40 Применение эндогенного эстрогена в женской HRT предназначено для лечения пери- и постменопаузальных жалоб («приливы», вагинальная сухость) и для профилактики симптомов длительной недостаточности эстрогена. Последние включают остеопороз, заболевание коронарной артерии, урогенитальное недержание, а также, возможно, болезнь Альцгеймера и рак толстой кишки. Недостатком длительного некомпенсированного введения эстрогена является сопровождающее повышение пролиферации эндометрия, которое, в свою очередь, может повышать риск развития эндометриального рака. По этой причине совместно в режиме длительного применения вводятся прогестагены ввиду их способности снижать пролиферативную активность эндометриального эпителия и
45 вызывать секреторную конверсию.

Однако применение специфических сложных эфиров этюногестрела для женской контрацепции в женской HRT и для лечения/профилактики гинекологических расстройств не было предложено.

50 Предмет данного изобретения относится к сложным эфирам этюногестрела с длиной жирной цепи C7-C15, предпочтительно C10-C12, которые обладают хорошим фармакокинетическим профилем и дают возможность применять однократное введение прогестагена с длительным периодом действия.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предмет данного изобретения предоставляет набор для мужской и женский контрацепции и/или HRT, включающий контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество сложного эфира этоногестела длительного действия с длиной жирной цепи C7-C15, предпочтительно C10-C12.

5 Кроме того, рассматривается также применение указанных сложных эфиров для лечения и профилактики женских гинекологических расстройств, таких как эндометриоз, меноррагия, менометроррагия, пременструальный синдром и дисменорея.

ФИГУРЫ

Фиг. 1

10 Химические структуры этоногестрелгептаноата (этогонестрелэнантата), этоногестрелнонаноата, этоногестрелдеканата, этоногестрелундеканата, этоногестрелдодеканата, этоногестрелтридеканата и этоногестрелпентадеканата.

Фиг. 2a

15 Влияние одной внутримышечной (IM) инъекции этоногестрела, этоногестрелгептаноата (этоногестрелэнантата), этоногестрелнонаноата и этоногестрелундеканата на уровни содержания этоногестрела в плазме по времени в опыте на самцах интактных кроликов. Представленные результаты представляют собой средние значения и стандартную ошибку средней для N = 3.

Фиг. 2b

20 Изменение содержания этоногестрела в плазме по времени при одной внутримышечной (IM) инъекции этоногестрелгептаноата (этоногестрелэнантата), этоногестрелнонаноата, этоногестрелдеканата, этоногестрелундеканата, этоногестрелдодеканата, этоногестрелтридеканата в опыте на интактных самцах кроликов. Представленные результаты представляют собой средние значения и стандартную ошибку средней для N =

25 3.

Фиг. 3

Химическая структура MENT-ундеканата, MENT-буциклата, тестостеронгептаноата (тестостеронэнантата) и тестостеронундеканата.

Фиг. 4

30 Изменение содержания в плазме MENT или тестостерона (Т) во времени при одной подкожной инъекции 20 мг/мг MENT-ундеканата (MENT-U), MENT-буциклата (MENT-B), тестостеронгептаноата (тестостерон-энантата (TE)) и тестостерон-ундеканата (TU) в опыте на кастрированных самцах кроликов. Результаты представляют собой средние значения для N = 3.

35 Фиг. 5

Фармакокинетические влияния тестостеронэнантата, тестостеронундеканата и тестостеронбуциклата на уровни содержания в плазме сывороточного тестостерона при разовой внутримышечной инъекции в указанных дозах в опыте на мужчинах с гипогонадальным синдромом. Обычная область содержания тестостерона в сыворотке показана прерывистой линией (получена из публикации E.Nieschlag and H.M. Behre. Testosterone Therapy. In: Andrology, Male reproductive health and dysfunction., edited by E. Nieschlag and H.M. Behre, Berlin, Heidelberg and New York: Springer-Verlag, 1997, p. 297-309).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

45 Предмет данного изобретения предоставляет контрацептивный и/или HRT набор, включающий контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество сложного эфира этоногестрела длительного действия с длиной жирной цепи C7-C15, предпочтительно C10-C12.

50 В одном воплощении набор дополнительно включает контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество сложного эфира андрогена, предпочтительно MENT-ундеканата.

В другом воплощении набор дополнительно включает контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество эстрогена, такого как местранол,

этинилэстрадиол, этинилэстрадиолсульфонат, эстрадиол, эстрадиолвалерат, эстриол, эстриолсукцинат, хинестрол, эстропипат, эстронсульфат натрия или эквилинсульфат натрия.

Предмет данного изобретения дополнительно предполагает применение
5 контрацептивно и/или терапевтически эффективного количества сложного эфира этоногестрела длительного действия с длиной жирной цепи C7-C15, предпочтительно C10-C12, для получения лекарственного средства для контрацепции и/или HRT.

В одном воплощении сложный эфир этоногестрела применен в сочетании с
10 контрацептивно и/или терапевтически эффективным количеством сложного эфира андрогена длительного действия для получения лекарственного средства для мужской контрацепции и/или мужской HRT. Сложный эфир андрогена длительного действия предпочтительно представляет собой MENT-ундеканонат.

В другом воплощении сложный эфир этоногестрела применяется в сочетании с
15 контрацептивно и/или терапевтически эффективным количеством эстрогена для получения лекарственного средства для женской контрацепции и/или женской HRT для лечения и/или профилактики гинекологического расстройства, такого как эндометриоз, меноррагия, менометроррагия, предменструальный синдром и дисменорея.

Предмет данного изобретения включает также способ контрацепции и/или HRT,
20 включающий введение субъекту контрацептивно и/или терапевтически эффективного количества сложного эфира этоногестрела длительного действия с длиной жирной цепи C7-C15, предпочтительно C10-C12.

В одном воплощении контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество
сложного эфира андрогена длительного действия, предпочтительно MENT-ундеканоната вводится в сочетании со сложным эфиром этоногестрела.

25 В другом воплощении контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество эстрогена вводится в сочетании со сложным эфиром этоногестрела.

Предмет данного изобретения дополнительно предоставляет способ лечения и/или
профилактики женского гинекологического расстройства, включающий введение субъекту
30 женского пола терапевтически эффективного количества сложного эфира этоногестрела длительного действия с длиной жирной цепи C7-C15, предпочтительно, C10-C12, эффективного для лечения и/или профилактики расстройства.

В описанных выше аспектах предмета данного изобретения контрацептивно и/или
терапевтически эффективное количество MENT-ундеканоната составляет 50-400 мг, и
контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество сложного эфира
35 этоногестрела составляет 25-200 мг.

В предпочтительном воплощении контрацептивно и/или терапевтически эффективное
количество MENT-ундеканоната составляет 50-200 мг, и контрацептивно и/или
терапевтически эффективное количество сложного эфира этоногестрела составляет 50-100
40 мг.

В особенно предпочтительном воплощении контрацептивно и/или терапевтически
эффективное количество MENT-ундеканоната составляет 100 мг, и контрацептивно и/или
терапевтически эффективное количество сложного эфира этоногестрела составляет 50 мг.

Сложные эфиры прогестогена и тестостерона могут приготавливаться растворением их
в подходящем количестве маслянистой среды, такой как арахисовое масло, олеиновая
45 кислота, касторовое масло, этилундеканонат, миндальное масло, сезамовое масло, кокосовое масло, оливковое масло, соевое масло, (очищенные) триглицериды, сложные пропиленгликолевые эфиры, этилолеат и т.п., включая смеси масел. Количество сложных эфиров, которое может растворяться, изменяется в зависимости от выбранной среды, но
обычно будет находиться в интервале от 100 до 400 мг. Предпочтительным маслом
50 является арахисовое масло или этилундеканонат.

В раствор, если нужно, могут вводиться добавки, обычно добавляемые в жидкости для
инъекций. Подходящие добавки известны квалифицированному специалисту в данной
области техники. Возможные добавки включают жидкости, которые служат для снижения

вязкости препарата, например бензиловый спирт, бензилбензоат, бензилпропионат, этилолеат или этилундеканеат.

Соединения по данному изобретению, как правило, могут вводиться любым подходящим способом, который известен квалифицированному специалисту.

5 Для перорального введения предназначена твердая единичная дозированная форма, такая как таблетка или капсула. Соединения данного изобретения могут вводиться в препарат с фармацевтически приемлемым носителем, например таким, который описан в публикации, приводимой в качестве стандартной ссылки: Gennaro et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, см. в 10 частности, Part 5: Pharmaceutical Manufacturing). Соединения данного изобретения и фармацевтически приемлемый носитель могут прессоваться с получением твердых единичных дозированных форм, таких как пилюли, таблетки, или могут подвергаться технологической обработке с получением капсул или суппозиториев. При использовании фармацевтически приемлемых жидкостей соединения также могут применяться в форме 15 препарате для инъекции в виде раствора, суспензии, эмульсии или в виде спрея, например назального спрея. Для получения дозированных форм, например таблеток, применяются традиционные добавки, такие как наполнители, красители, полимерные связующие, лубриканты, добавки для повышения текучести, глиданты и т.п. Обычно может применяться любая фармацевтически приемлемая добавка, которая не оказывает 20 неблагоприятного воздействия на функцию активных веществ. Соединения данного изобретения могут также включаться в имплантат, вагинальное кольцо, пластырь, гель и т.п.

Подходящие носители, с которыми могут вводиться композиции, включают лактозу, крахмал, производные целлюлозы и т.п., или их смеси, используемые в подходящих 25 количествах.

Доза и схема введения соединений данного изобретения или их фармацевтической композиции, предназначенной для введения, будет зависеть от терапевтического действия, которое должно быть достигнуто, и будет изменяться в зависимости от способа введения, возраста и состояния данного субъекта, которому будет вводиться 30 лекарственное средство, и/или конкретной схемы контрацепции или HRT, в которой он будет применяться. Обычные дозировки составляют 0,001-5 мг на кг массы тела.

Далее данное изобретение дополнительно описано с помощью примеров, которые, однако, не предназначены для ограничения объема притязаний данного изобретения.

ПРИМЕРЫ

35 ПРИМЕР 1 - Кинетика сложных эфиров C7, C9, C10, C11, C12 и C13 этоногестрела в организме кроликов.

Приготавливают и испытывают на кроликах следующие сложные эфиры этоногестрела:

- Этоногестрелгептаноат
- Этоногестрелнонаноат
- 40 - Этоногестрелдеканеат
- Этоногестрелундеканеат
- Этоногестрелдодеканеат
- Этоногестрелтридеканеат

Получают также этоногестрелпентадеканеат.

45 На фиг. 1 представлена химическая структура указанных соединений.

В качестве контрольного соединения приготавливают также этоногестрел.

Получение сложных эфиров этоногестрела.

Общая методика получения сложных эфиров из спиртов приведена, например, в публикации Greene, T.W. et al., "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, 50 NY, 1999 (third edition). Получение сложных эфиров из третичных спиртов (подобных этоногестрелу) может осуществляться несколькими способами, например:

- 1) третичный спирт, карбоновая кислота, ангидрид трифторуксусной кислоты (DE 1013284 (1956)); 2) третичный спирт, хлорангидрид кислоты, пиридин (Watson, T.G. et

al., Steroids 41, 255 (1983); 3) третичный спирт, хлорангидрид кислоты, TIOEt (Shafiee, A. et al., Steroids 41, 349 (1983)), 4) третичный спирт, ангидрид карбоновой кислоты, TsOH, бензол (Johnson, A.L., Steroids, 20, 263 (1972)); и 5) третичный спирт, ангидрид карбоновой кислоты, DMAP, CHCl₂ (Shafiee, A. et al., Steroids 41, 349 (1983)).

Получение (17 α)-13-этил-11-метилен-17-[[1-оксононил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-она (этоногестрелнонаноата)

а) Раствор нонановой кислоты (1,95 г) в безводном толуоле (8 мл) охлаждают до 0°C и обрабатывают ангидридом трифторуксусной кислоты (2,6 г). Полученный раствор перемешивают в течение 30 минут, после чего добавляют (17 α)-13-этил-17-гидрокси-11-метилен-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он (этоногестрел, 2,0 г) в безводном толуоле (15 мл) и реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 17 часов. Затем реакцию смесь промывают водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и раствором соли. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (толуол/этилацетат 95:5). Продукт (2,08 г) растворяют в этилацетате (40 мл), охлаждают до 0°C, добавляют гидроксид натрия (1М, 13 мл) и перемешивают в течение 2 часов. Смесь экстрагируют этилацетатом; объединенные органические фазы промывают охлажденным льдом водным раствором гидроксида натрия (1М), водой и раствором соли, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Колоночная хроматография приводит к получению (17 α)-13-этил-11-метилен-17-[[1-оксононил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-она (1,25 г).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (м, 1H), 5,08 (уш. 1H), 4,85 (уш., 1H), 2,82 (ддд, 1H, J=14,8, 9,5 и 6,3 Гц), 2,73 (д, 1H, J=12,8 Гц), 2,69-2,19 (м), 2,63 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,21 (м), 1,15 (м, 1H), 1,05 (т, 3H, J=7,5 Гц), 0,88 (т, 3H, J=7,1 Гц). MS: измерено [M+H]⁺ 465,3358, вычислено [M+H]⁺ 465,3363.

Аналогично получают этоногестрелгептаноат, этоногестрелдеcanoат, этоногестрелундеcanoат, этоногестрелдодеcanoат, этоногестрелтридеcanoат и этоногестрелпентадеcanoат:

(b) (17 α)-13-Этил-11-метилен-17-[[1-оксогептил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он (этоногестрелгептаноат). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (м, 1H), 5,08 (уш., 1H), 4,85 (уш. 1H), 2,82 (ддд, 1H, J=14,8, 9,5 и 6,3 Гц), 2,73 (д, 1H, J=12,6 Гц), 2,68-2,19 (м), 2,63 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,24 (м), 1,15 (м, 1H), 1,05 (т, 3H, J=7,5 Гц), 0,89 (т, 3H, J=7,1 Гц). MS: измерено [M+H]⁺ 437,3027, вычислено [M+H]⁺ 437,3050.

(c) (17 α)-13-Этил-11-метилен-17-[[1-оксодецил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он (этоногестрелдеcanoат). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (уш. 1H), 5,08 (уш., 1H), 4,84 (уш., 1H), 2,82 (м, 1H), 2,73 (д, 1H, J=12,6 Гц), 2,67-2,18 (м), 2,63 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,21 (м), 1,15 (м, 1H), 1,06 (т, 3H, J=7,5 Гц), 0,88 (т, 3H, J=7,1 Гц). MS: измерено [M+H]⁺ 479,3508, вычислено [M+H]⁺ 479,3519.

(d) (17 α)-13-Этил-11-метилен-17-[[1-оксоундецил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он (этоногестрелундеcanoат). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (м, 1H), 5,08 (уш., 1H), 4,85 (уш., 1H), 2,82 (ддд, 1H, J = 14,8, 9,5 и 6,3 Гц), 2,73 (д, 1H, J=12,6 Гц), 2,68-2,18 (м), 2,63 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,21 (м), 1,06 (т, 2H, J=7,5 Гц), 0,88 (т, 3H, J=7,1 Гц). MS: измерено [M+H]⁺ 493,3664, вычислено [M+H]⁺ 493,3676.

(e) (17 α)-13-Этил-11-метилен-17-[[1-оксододецил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он (этоногестрелдодеcanoат). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (уш., 1H), 5,08 (уш., 1H), 4,85 (уш., 1H), 2,82 (м, 1H), 2,73 (д, 1H, J = 12,6 Гц), 2,65-2,18 (м), 2,64 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,20 (м), 1,15 (м, 1H), 1,06 (т, 3H, J=7,5 Гц), 0,88 (т, 3H, J=7,1 Гц). MS: измерено [M+H]⁺ 507,3829, вычислено [M+H]⁺ 507,3832.

(f) (17 α)-13-Этил-11-метилен-17-[[1-оксотридецил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он (этоногестрелтридеcanoат). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 5,89 (уш., 1H), 5,08 (уш., 1H), 4,85

(уш., 1H), 2,82 (м, 1H), 2,73 (д, 1H, J=12,6 Гц), 2,65-2,18 (м), 2,64 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,20 (м), 1,15 (м, 1H), 1,06 (т, 3H, J=7,5 Гц), 0,89 (т, 3H, J=7,1 Гц).

МС: измерено $[M+H]^+$ 521,4007, вычислено $[M+H]^+$ 521,3989.

5 (g) (17 α)-13-Этил-11-метил-17-[[[(1-оксопентадецил)окси]-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он (этоногестрелпентадеcanoат). 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 5,89 (уш., 1H), 5,08 (уш., 1H), 4,85 (уш. 1H), 2,82 (м, 1H), 2,73 (д, 1H, J=12,6 Гц), 2,65-2,19 (м), 2,63 (с, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,90-1,20 (м), 1,15 (м, 1H), 1,06 (т, 3H, J=7,5 Гц), 0,89 (т, 3H, J=7,1 Гц). МС: измерено $[M+H]^+$ 549,4278, вычислено $[M+H]^+$ 549,4302.

Исследования фармакокинетики в опыте на кроликах.

10 Для определения фармакокинетического профиля различных сложных эфиров этоногестрела после парентерального введения внутримышечную инъекцию на модели кастрированных кроликов выбирают вместо подкожной. То есть кроликам вводят инъекцией один раз (1 день) указанные сложные эфиры этоногестрела в дозе 20 мг/кг в арахисовом масле (с концентрацией 40 мг/мл). На 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 21, 28, 35, 15 49, 63, 77, 92, 106, 120 и 133 день кровь отбирают из ушной артерии в пробирки, содержащие EDTA. Плазму с EDTA обрабатывают (1500 г, 15 мин) и хранят при -20°C. Количество исходного соединения (этоногестрел) в данных образцах определяют с использованием ЖХ-МСМС. Нижний предел данного нового метода равен 0,5 нмоль/л, в интервале от 0 до 250 нмоль/л получают кривую линейной зависимости с коэффициентом 20 корреляции 0,9998.

Как показано на фиг. 2a, сам по себе этоногестрел приводит к очень высоким пиковым уровням (200 нмоль/л), которые снижаются на 28 день до уровня содержания этоногестрела ниже 1 нмоль/л. Этоногестрелгептаноат также приводит к получению 25 высоких начальных пиковых уровней содержания этоногестрела (120 нмоль/л). Этоногестрелноат приводит к меньшим пиковым уровням содержания и большей продолжительности содержания этоногестрела в плазме свыше 1 нмоль/л. По сравнению с другими двумя сложными эфирами, представленными на фиг. 2a, этоногестрелундеcanoат дает наиболее оптимальный баланс между начальными пиковыми уровнями содержания (максимум 13 нмоль/л после восьми дней) и длительностью действия (более 92 дней) 30 содержание сохраняется на уровне выше 1 нмоль/л).

Как показано на фиг. 2b, этоногестрелдеcanoат дает пиковый уровень содержания 24 нмоль/л после 5 дней, в то время как этоногестрелдодеcanoат дает начальный пиковый уровень содержания 9 нмоль/л после 8 дней. При использовании 35 этоногестрелтридеcanoата начальное повышение уровня содержания этоногестрела не наблюдается.

Из фиг. 2a и 2b можно видеть, что предпочтительными сложными этоногестреловыми эфирами являются этоногестрелдеcanoат, этоногестрелундеcanoат и этоногестрелдодеcanoат.

40 ПРИМЕР 2 - Кинетика двух сложных MENT-эфиров в опыте на кроликах

В данном опыте сравнивают фармакокинетический профиль MENT-ундеcanoата и MENT-буциклата с фармакокинетическим профилем тестостеронэнантата и тестостеронундеcanoата.

На фиг. 3 представлены химические структуры данных сложных андрогеновых эфиров.

45 MENT-ундеcanoат получают, по существу, в соответствии с методикой, описанной в WO 99/67271. MENT-буциклат получают в соответствии с методикой, описанной в WO 99/67270. Тестостеронэнантат и тестостеронундеcanoат получают в виде коммерческих поставок от Diosynth, Oss (Нидерланды).

Изучение фармакокинетики в опыте на кроликах.

50 Для определения фармакокинетического профиля различных сложных андрогеновых эфиров после подкожного введения в качестве модели, которая наиболее схожа с человеком, выбирают модель кастрированных кроликов. То есть кроликам вводят однократно (день 1) указанные сложные андрогеновые эфиры в дозе 20 мг/кг в арахисовом масле (с концентрацией 100 мг/мл). На 2, 3, 4, 5, 8, 15, 22, 36, 44 и 58 день кровь

отбирают из ушной артерии в пробирки, содержащие EDTA. Плазму с EDTA обрабатывают (1500 г, 15 мин.) и хранят при -20°C. Количество исходного соединения (тестостерона или MENT) в образцах определяют с помощью ЖХ-МСМС. Нижний предел данного нового анализа составляет 2 нмоль/л, в интервале от 0 до 500 нмоль/л получают линейную

5

кривую с коэффициентом корреляции 0,9998. Как представлено на фиг. 4, оба фармакокинетических профиля высвобождения MENT, как установлено, идентичны фармакокинетическому профилю высвобождения тестостерона для контрольного соединения тестостеронундеcanoата. Тестостеронэнантат приводит к высокому пику содержания тестостерона в течение 2 дней после инъекции.

10

Таким образом, в опыте на кроликах для обоих MENT-эфиров, с одной стороны, не наблюдается начального возрастания содержания MENT, а с другой стороны, наблюдается более продолжительное высвобождение MENT, что подтверждает более оптимальное фармакокинетическое поведение по сравнению с используемым в настоящее время качестве стандарта тестостеронэнантаном.

15

При испытании на людях оптимальные фармакокинетики получают с тестостеронундеcanoатом: низкое начальное высвобождение и стабильные уровни большой продолжительности (фиг. 5). Поскольку в опыте на кроликах фармакокинетический профиль двух MENT-эфиров очень схож с фармакокинетическим профилем тестостеронундеcanoата (фиг. 4), ожидается получение оптимальных фармакокинетических профилей для обоих сложных MENT-эфиров и в опыте на людях.

20

ПРИМЕР 3 - Растворимость и вязкость MENT-ундеcanoата и этоногестрелундеcanoата в различных растворителях

Для определения растворимости и вязкости MENT-ундеcanoата и этоногестрелундеcanoата используют четыре разных растворителя:

25

- этилундеcanoат
- этилундеcanoат + 50% бензилбензоат
- арахисовое масло
- арахисовое масло + 50% бензилбензоат

При использовании данных растворителей готовят следующие растворы:

30

- 100 мг/мл этоногестрелундеcanoата в различных растворителях;
- 50 мг/мл этоногестрелундеcanoата в различных растворителях;
- 200 мг/мл MENT-ундеcanoата в различных растворителях;
- 100 мг/мл MENT-ундеcanoата в различных растворителях;
- 50 мг/мл этоногестрелундеcanoата + 100 мг/мл MENT-ундеcanoата в различных

35

растворителях.

Получают два объединенных растворителя добавлением 50 граммов этилундеcanoата или арахисового масла к 50 граммам бензилбензоата. Раствор этилундеcanoат + 50% бензилбензоата фильтруют через 0,22 мкм фильтр Dugarore для получения прозрачного бесцветного раствора. Раствор арахисовое масло + 50% бензилбензоат не фильтруют.

40

Растворимость соединений в растворителях определяют визуально. Вязкость определяют с использованием аппарата Brookfield model DV-III. Вязкость растворов определяют с использованием вязкозиметра Mettler Toledo DA-100M.

45

Таблица 1: Внешний вид, вязкость и плотность растворителей			
Растворитель	Внешний вид	Вязкость	Плотность
Этилундеcanoат	Прозрачный бесцветный раствор	2,6	0,861
Этилундеcanoат + 50% бензилбензоат	Прозрачный бесцветный раствор	3,9	0,975
Арахисовое масло	Прозрачный желтоватый раствор	64,1	0,913
Арахисовое масло + 50% бензилбензоат	Прозрачный желтоватый раствор	22,9	1,007
Бензилбензоат	Прозрачный желтоватый раствор	8,5	1,117

50

Получение растворов в этилундеcanoате, смесях этилундеcanoат+50% бензилбензоат и арахисовое масло + 50% бензилбензоат не требует нагрева. Для растворения 200 мг/мл MENT-ундеcanoата в арахисовом масле требуется нагрев до приблизительно 50°C.

Испытывают концентрации 100 мг/мл этоногестрелундеcanoата, 200 мг/мл MENT-

ундеcanoата и 50 мг/мл этонoгестрелундеcanoата + 100 мг/мл MENT-ундеcanoата в различных растворителях. Результаты представлены в таблице 2.

		Таблица 2: Внешний вид, вязкость и плотность конечных растворов				
	Растворитель	Этонoгестрелундеcanoат (мг/мл)	MENT-ундеcanoат (мг/мл)	Внешний вид	Вязкость (сП)	Плотность (г/мл)
5	Этилундеcanoат	50	-	Прозрачный бесцветный раствор	3,2	0,870
		-	100	Прозрачный бесцветный раствор	4,0	0,879
		50	100	Прозрачный бесцветный раствор	4,4	0,886
10	Этилундеcanoат+50% бензилбензоат	50	-	Прозрачный бесцветный раствор	4,7	0,978
		-	100	Прозрачный бесцветный раствор	6,1	0,979
		50	100	Прозрачный бесцветный раствор	7,0	0,979
15	Арахисовое масло	50	-	Прозрачный желтоватый раствор	76,6	0,919
		-	100	Прозрачный желтоватый раствор	97,2	0,924
		50	100	Прозрачный желтоватый раствор	99,7	0,935
20	Арахисовое масло +50% бензилбензоат	50	-	Прозрачный желтоватый раствор	28,1	1,006
		-	100	Прозрачный желтоватый раствор	35,0	1,009
		50	100	Прозрачный желтоватый раствор	39,1	1,008

Сочетание этонoгестрелундеcanoата и MENT-ундеcanoата визуальнo растворяется при нужной концентрации 50 мг/мл этонoгестрелундеcanoата и 100 мг/мл MENT-ундеcanoата во всех четырех испытываемых растворителях. Этонoгестрелундеcanoат и MENT-ундеcanoат могут растворяться в концентрациях, в два раза больших относительно нужной концентрации во всех четырех испытываемых растворителях. При комнатной температуре не наблюдается выпадения осадка при растворении 50 мг/мл этонoгестрелундеcanoата и 100 мг/мл MENT-ундеcanoата во всех четырех растворителях.

Вязкость этилундеcanoата и смеси этилундеcanoат+50% бензилбензоат значительно ниже вязкости арахисового масла и смеси арахисовое масло +50% бензилбензоат. При получении желательного препарата состава 50 мг/мл этонoгестрелундеcanoата + 100 мг/мл MENT-ундеканата в четырех различных растворителях самой низкой (4 сП) является вязкость раствора этилундеcanoата, далее этилундеcanoат +50% бензилбензоат (7 сП) и арахисовое масло+50% бензилбензоат (39 сП). Вязкость раствора в арахисовом масле значительно выше, чем вязкость других растворов (100 сП).

ПРИМЕР 4 - Фармакологическое действие сложных эфиров этонoгестрела в организме особи мужского пола

Фармакологическое действие сложных эфиров этонoгестрела в организме особи мужского пола оценивают в опытах на кроликах как активность подавления эндогенного тестостерона в соответствии с методикой, описанной в публикации Wu, F.C., Balasubramanian, R., Mulders, T.M. and Coeling-Bennink H.J., Oral progestogen combined with testosterone as a potential male contraceptive: additive effects between desogestrel and testosterone enanthate in suppression of spermatogenesis, pituitary-testicular axis, and lipid metabolism, J. Clin. Endocrinol. Metab 84 (1): 112-122, 1999. То есть отслеживается влияние одной подкожной/внутримышечной инъекции различных сложных эфиров этонoгестрела на содержание тестостерона в плазме взрослых самцов кролика на 7 день.

ПРИМЕР 5 - Фармакологическое действие сложных эфиров этонoгестрела в организме особи женского пола.

Фармакологическое действие сложных эфиров этонoгестрела в организме особи женского пола испытывают в классическом тесте Клауберга (Clauberg test). То есть

незрелых самок кроликов, сенсibilизированных эстрадиолом в течение 8 дней, обрабатывают однократно подкожно/внутримышечно различными сложными эфирами этоногестрела (восьмой день, полдень). Вскрытие трупа проводят в полдень 13 дня и прогестероновую активность оценивают на маточных срезах в соответствии с методикой,
5 описанной в публикации McPhail et al., The assay of progesterin. J. Of Physiology, 1934, 83: 145-156.

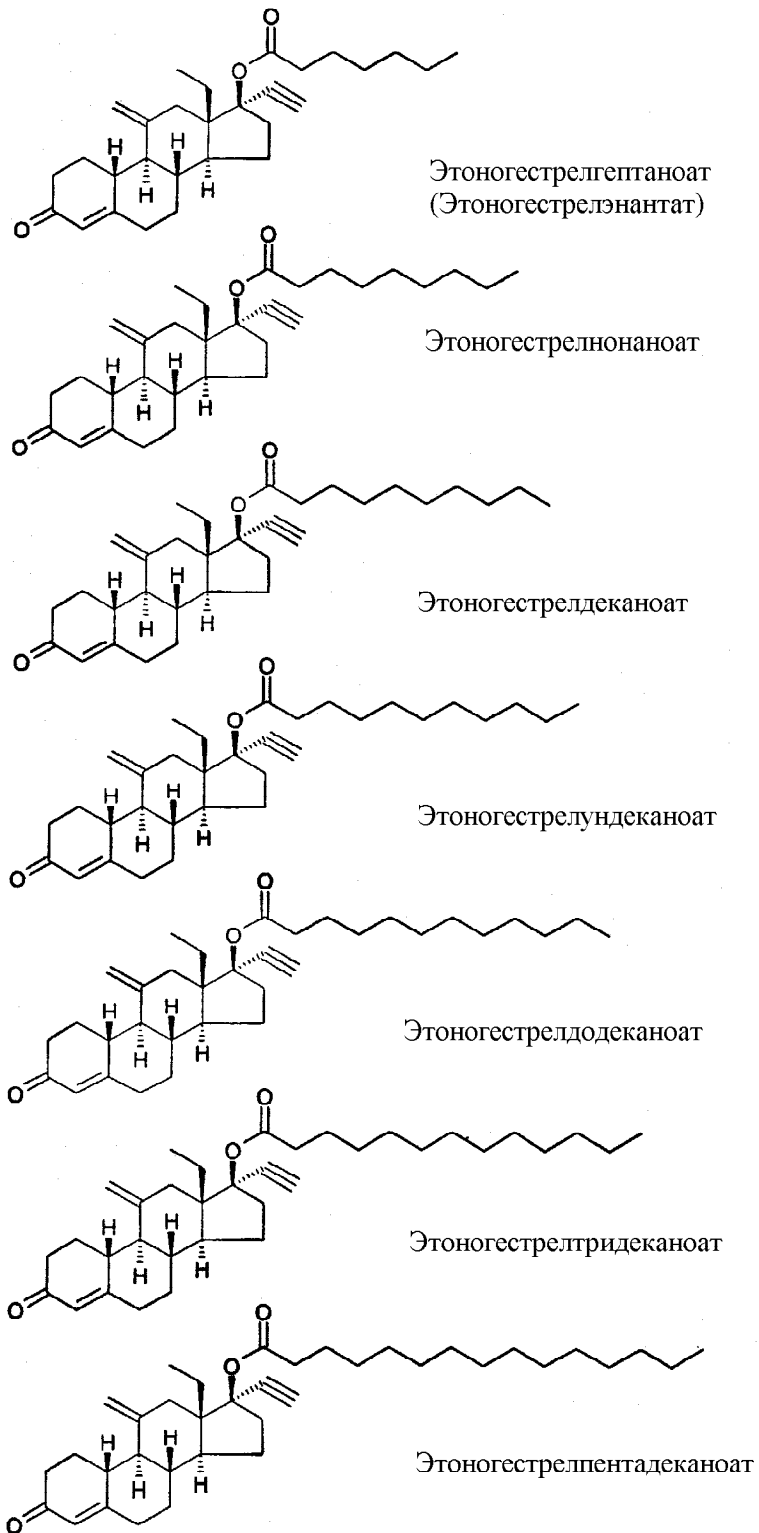
Формула изобретения

- 10 1. Фармацевтическая композиция на основе масла для инъекционной контрацепции и/или для заместительной гормонотерапии (HRT), включающая контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество этоногестрелдеcanoата, и/или этоногестрелундеcanoата, и/или этоногестрелдодеcanoата.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, дополнительно включающая контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество сложного эфира андрогена.
- 15 3. Фармацевтическая композиция по п.1, дополнительно включающая контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество эстрогена.
4. Фармацевтическая композиция по п.2, где сложный эфир андрогена представляет собой MENT-ундеcanoат.
5. Фармацевтическая композиция по п.4, где количество MENT-ундеcanoата составляет
20 50-400 мг и количество этоногестрелдеcanoата, и/или этоногестрелундеcanoата, и/или этоногестрелдодеcanoата составляет 25-200 мг.
6. Способ контрацепции и/или заместительной гормонотерапии (HRT) путем инъекционного введения этоногестрелдеcanoата, и/или этоногестрелундеcanoата, и/или этоногестрелдодеcanoата в масляной среде.
- 25 7. Способ по п.6, где масляная среда также включает контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество сложного эфира андрогена длительного действия.
8. Способ по п.7, где контрацептивно и/или терапевтически эффективный сложный эфир андрогена длительного действия представляет собой MENT-ундеcanoат.
- 30 9. Способ по п.8, где контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество MENT-ундеcanoата составляет 50-400 мг и контрацептивно и/или терапевтически эффективное количество этоногестрелдеcanoата, и/или этоногестрелундеcanoата, и/или этоногестрелдодеcanoата составляет 25-200 мг.
10. Способ женской контрацепции и/или женской заместительной гормонотерапии (HRT)
35 путем инъекционного введения этоногестрелдеcanoата, или этоногестрелундеcanoата, или этоногестрелдодеcanoата в масляной среде в комбинации с контрацептивно и/или терапевтически эффективным количеством эстрогена.

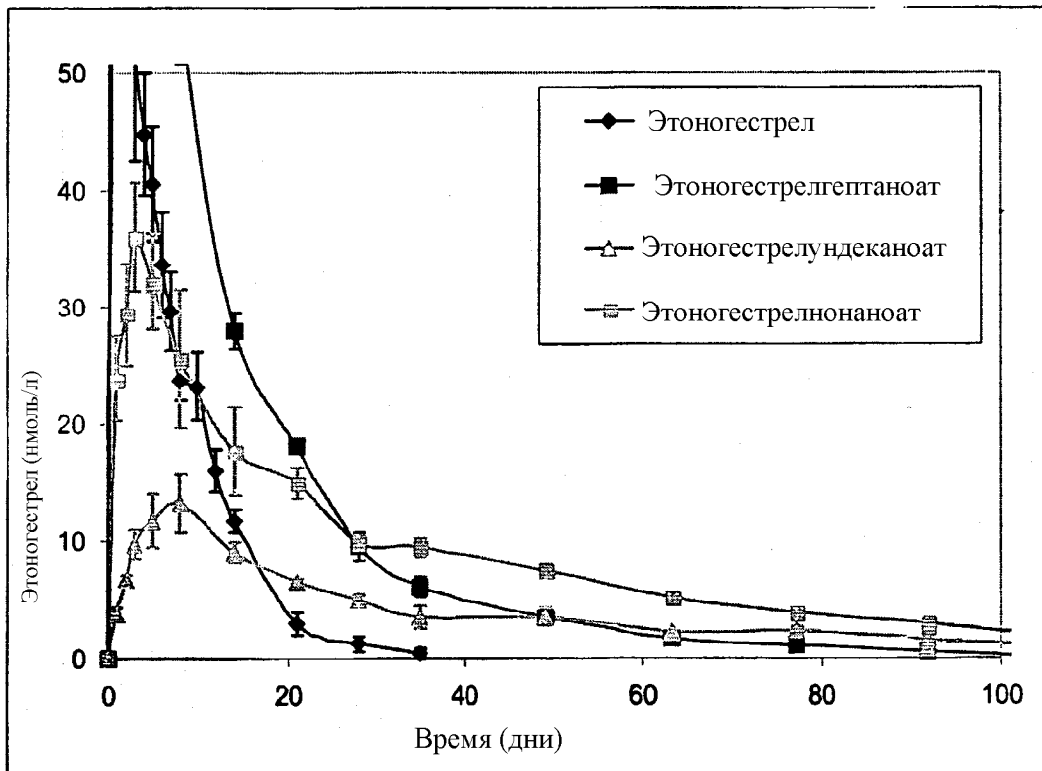
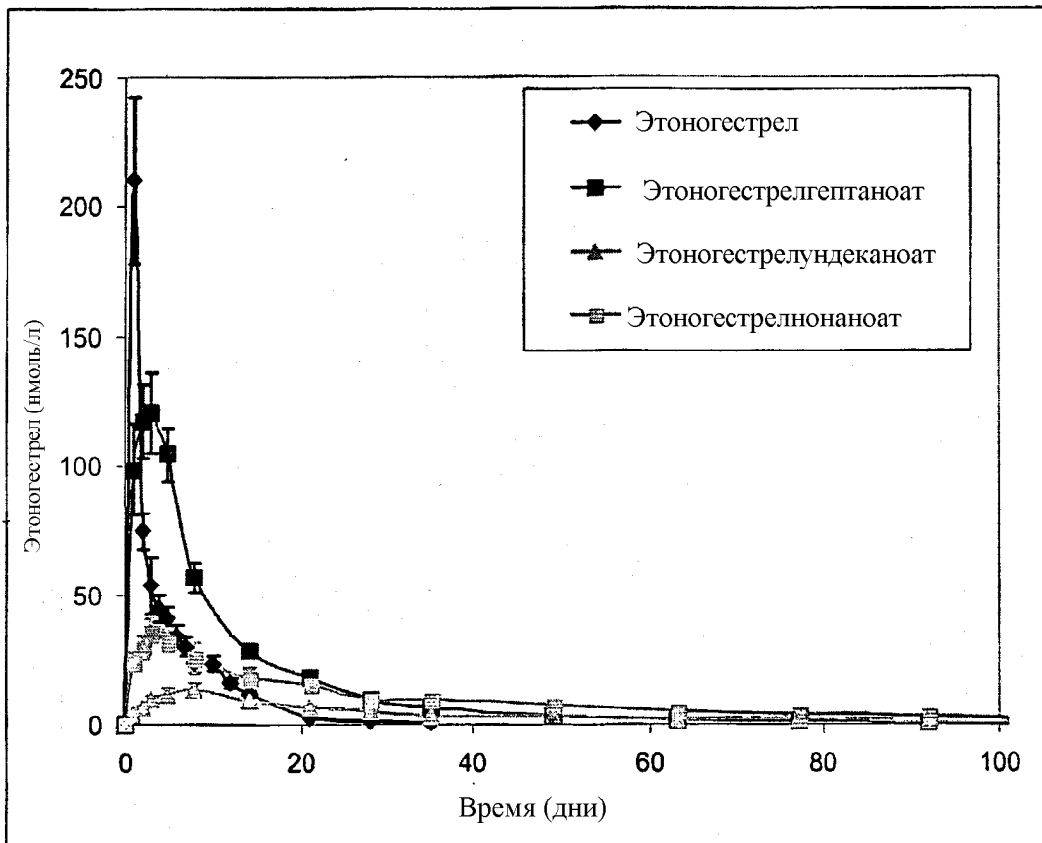
40

45

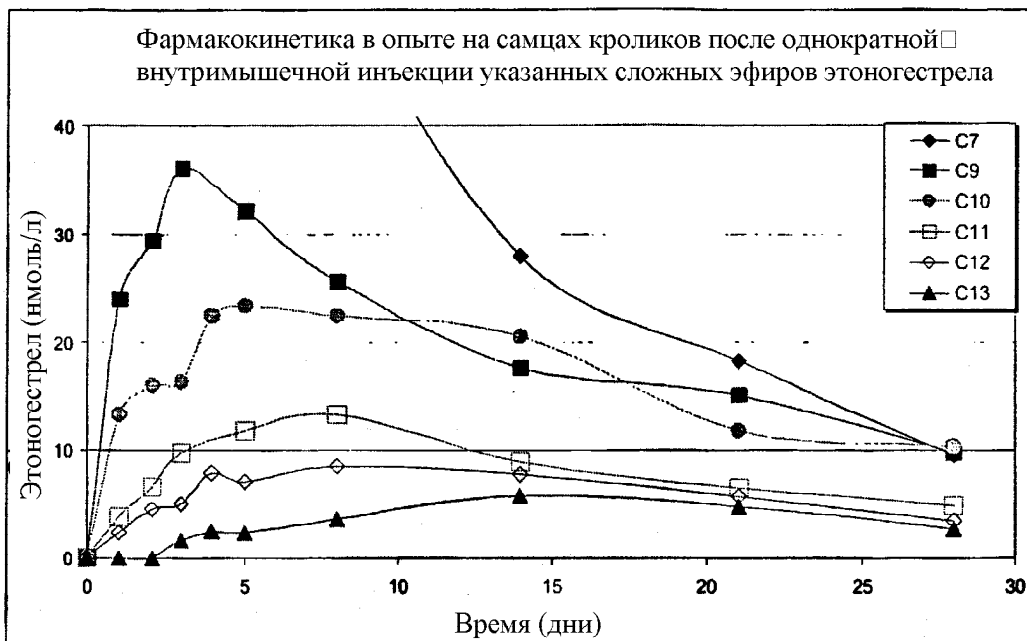
50



ФИГ. 1

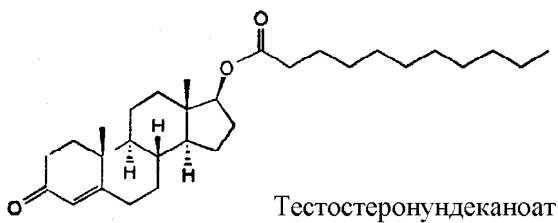
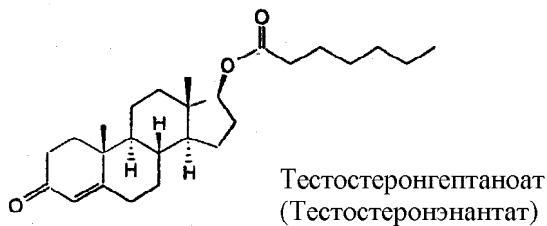
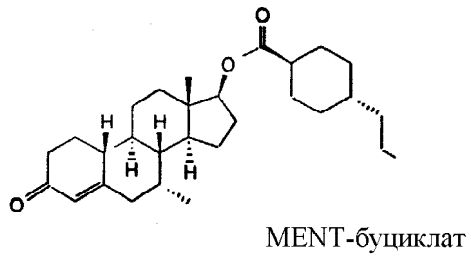
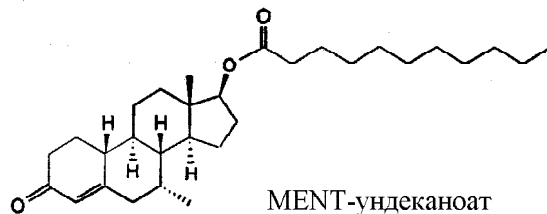


ФИГ. 2а

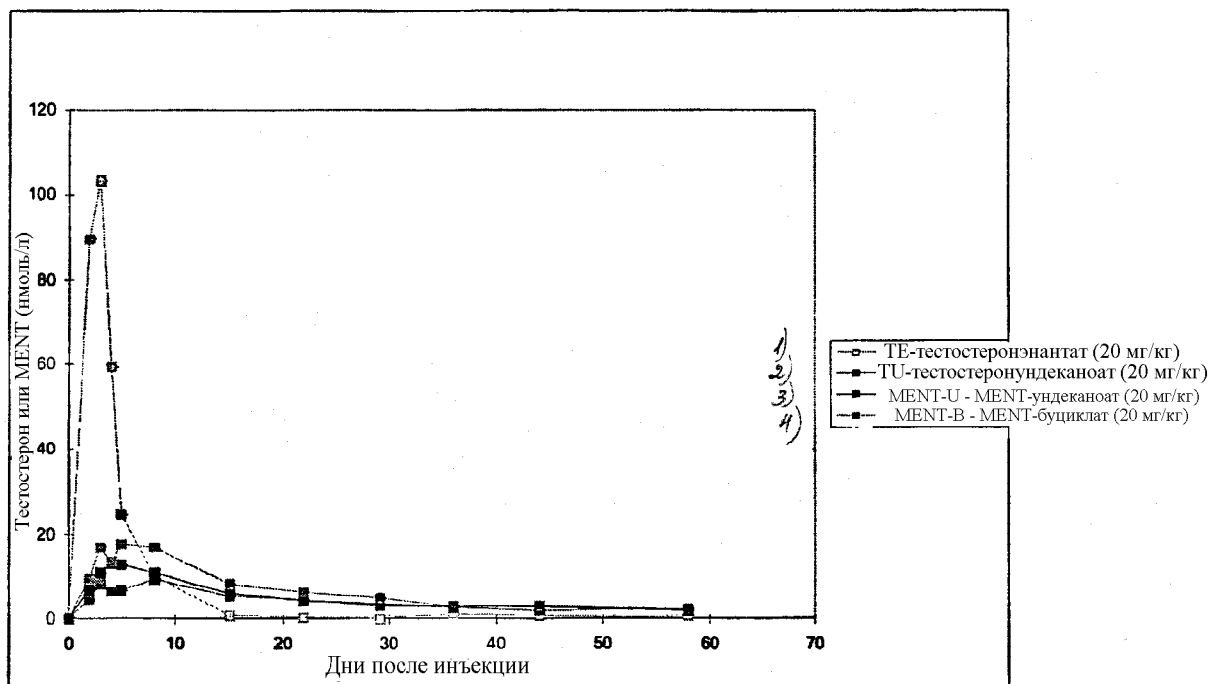


- C7: Этоногестрелгептаноат
C9: Этоногестрелнонаноат
C10: Этоногестрелдеcanoат
C11: Этоногестрелундеcanoат
C12: Этоногестрелдодеcanoат
C13: Этоногестрелтридеcanoат

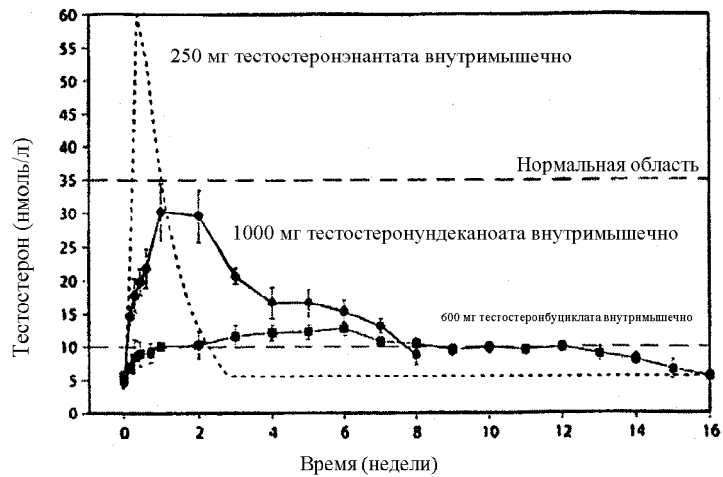
ФИГ. 2b



ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5