

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

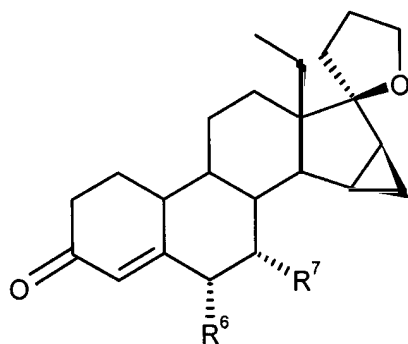
- (11) N° de publication : **MA 37443 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61F 6/14; A61P 15/00; A61K 31/58**
- (43) Date de publication : **31.05.2016**
- 
- (21) N° Dépôt : **37443**
- (22) Date de Dépôt : **21.10.2014**
- (30) Données de Priorité : **23.04.2012 DE 10 2012 206 653.5**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2013/058152 19.04.2013**
- (71) Demandeur(s) : **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, Müllerstr. 178 13353 Berlin (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **NUBBEMEYER, Reinhard ; SCHMEES, Norbert ; RÖSE, Lars ; VALO, Tuula ; PRELLE, Katja ; KOROLAINEN, Henriikka ; JUKARAINEN, Harri**
- (74) Mandataire : **CABINET GHARS**
- 
- (54) Titre : **UTILISATION DE 18-MÉTHYL-15 BÊTA, 16-BÊTA-MÉTHYLÈNE-19-NOR-20-SPIROX-4-EN-3-ONES POUR LE TRAITEMENT DES MÉNORRAGIES, AINSI QUE SYSTÈME INTRA-UTÉRIN CONTENANT DU 18-MÉTHYL-15 BÊTA, 16-BÊTA-MÉTHYLÈNE-19-NOR-20-SPIROX-4-EN-3-ONES POUR LE TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES UTÉRINES**
- (57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation intra-utérine de 18-méthyl-15 bêta, 16-bêta-méthylène-19-nor-20-spirox-4-en-3-ones de formule générale (1), dans laquelle R

استخدام أنظمة 18-ميثيل-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -ميثيلين-19-نور-20-سبيروكس-4-ين-3-ون في معالجة غزارة الطمث، وأنظمة داخل الرحم تشتمل على مركبات 18-ميثيل-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -ميثيلين-19-نور-20-سبيروكس-4-ين-3-ون، من أجل معالجة اضطرابات نزيف الرحم

### الملخص

يصف الاختراع الحالي استخدام المركبات 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-19-nor-20-

spirox-4-en-3-one داخل الرحم من الصيغة العامة (I)



(I) الصيغة

حيث قد يكون R<sup>6</sup> و R<sup>7</sup> هما ذرة hydrogen أو مجموعة methylene، في معالجة غزارة الطمث (menorrhagia)، للنزيفات الرحمية بوجه عام، ونظام داخل الرحم للاستخدام المذكور، يشتمل على المركب من الصيغة العامة I.

بسم الله الرحمن الرحيم

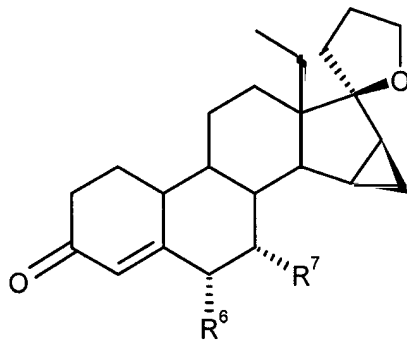
استخدام أنظمة 18-ميثيل-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -ميثيلين-19-نور-20-سيبروكس-4-ين-3-ون في معالجة غزارة الطمث، وأنظمة داخل الرحم تشتمل على مركبات 18-ميثيل-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -ميثيلين-19-نور-20-سيبروكس-4-ين-3-ون، من أجل معالجة

اضطرابات نزيف الرحم

الوصف التفصيلي

المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بالموضوع المميز في عناصر حماية براءة الاختراع، أي استخدام 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-ones في معالجة اضطرابات نزيف الرحم، ونظام داخل الرحم (IUS) (intrauterine system) للاستخدام في العرض المذكور، يشتمل على 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-ones من الصيغة العامة I،



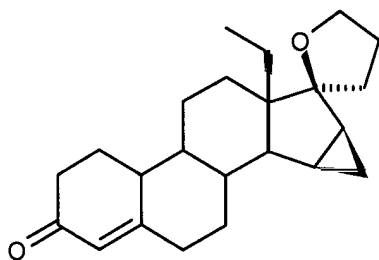
(I) الصيغة

حيث قد يكون  $R^6$  و  $R^7$  هما ذرة hydrogen أو قد يكونا معا مجموعة  $\alpha$ -methylene.

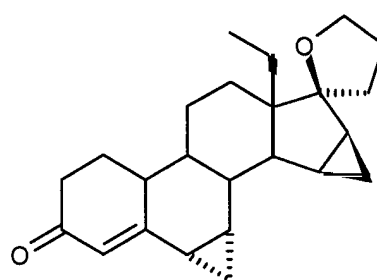
لذلك يتعلق الاختراع باستخدام 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-19-nor-20-spirox-4-

en-3-one (المركب A) أو 18-methyl-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-19-nor-20-spirox-4-

en-3-one (المركب B) 10



(A)



(B)

من أجل معالجة اضطرابات نزيف رحم.

يتعلق الاختراع إضافيا باستخدام داخل الرحم للمادة (A) أو (B) في معالجة غزارة الطمث (menorrhagia) ونظام داخل الرحم للاستخدام المذكور.

### الخلفية التقنية

5 إن اضطرابات نزيف الرحم تعني غزارة الطمث، نزيف الحيض الثقيل (heavy menstrual bleeding) (HMB) وفرط الطمث (hypermenorrhoea). تكون اضطرابات نزيف الرحم معروفة عن طريق مظاهر مختلفة وتحت أسماء مختلفة<sup>1, 2</sup>. بالمثل تندرج تلك المظاهر تحت اضطرابات نزيف الرحم.

10 تتكرر أيضا اضطرابات نزيف الرحم بسبب أورام عضلية (myomas) (أورام ليفية (fibroids)). لذلك يتعلق الاختراع إضافيا باستخدام داخل الرحم للمادتين (A) أو (B) في معالجة الأورام العضلية نفسها والاضطرابات النزفية التي تسببها.

15 إن الإعطاء داخل الرحم لمادة progestins المطبق طبقا للاختراع يمكن أن يخفض أو يمنع أي نزيف رحمي (uterine haemorrhage) أساسيا. لذلك يتعلق الاختراع إضافيا باستخدام داخل الرحم للمادتين (A) أو (B) من أجل خفض أو منع النزيفات الرحمية.

توصف progestins القابلة للاستخدام طبقا للاختراع، 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene- (A) أو 19-nor-20-spirox-4-en-3-one 18-methyl-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-19-nor- (B) 20-spirox-4-en-3-one، وتحضيرها، في WO 2008/000521، مع المركب السابق (A) الموضح فقط كمركب وسطي.

20 إن المركبات المذكورة، والمواد الإضافية الموضحة في WO 2008/000521، تستخدم في مستحضرات دوائية لمنع الحمل وفي المعالجة العلاجية لشكاوى ما قبل الحيض (premenstrual complaints) مثل الصداع، الأمزجة الاكتئابية (depressive moods)، احتباس الماء (water retention) وألم الثدي (mastodynia). يوضح WO2008/000521 بالإضافة إلى أشكال التجريب المعوية وعبر الجلد أيضا محاليل حقن زيتية من غير الطريق المعوي. على أية حال، لا يصف WO 2008/000521 استخدام داخل الرحم، المركبات المستخدمة في النظام

<sup>1</sup> Fraser et al. Seminars in Reproductive Medicine Vol 29, No 5 2011; 386-390

<sup>2</sup> Munro et al. Fertility and Sterility\_ Vol. 95, No. 7, June 2011; 2204-2208

داخل الرحم (IUS) أو استخدام المركبات في معالجة اضطرابات نزيف داخل الرحم، بصورة أكثر خصوصية غزارة الطمث.

تتنمي غزارة الطمث إلى الاضطرابات الحيضية وتشير إلى نزيف حيضي شديد وطويل الأمد بصورة مفرطة. يشار إلى فقدان الدم أكثر من 80 مللي لتر لكل دورة حيض كنزيف حيض ثقيل.

5

تكون حالات غزارة الطمث ضمن الشكاوى الأكثر شيوعا في ممارسة أمراض النساء (gynaecological practice).

من الأسباب المحتملة المعالجات الهرمونية والالتهابية. تتأثر بصفة خاصة بالحالة نساء بالقرب من سن اليأس (perimenopausal) أو أواخر سن الإنجاب (late reproductive age). في الولايات المتحدة وحدها، يجرى كل عام 630000 استئصال للرحم، 12% من هذه الحالات تكون بسبب غزارة الطمث<sup>3</sup>.

10

إن فقر الدم والإعياء، نتيجة فرط النزف، يفسدان جودة الحياة وهما السبب في 12% من حالات أمراض النساء.

بجانب طرق المعالجة الاجتياحية (invasive treatment methods)، مثل استئصال الرحم (hysterectomy) سابق الذكر أو استئصال بطانة الرحم (endometrial ablation) الذي يتضمن تدمير البطانة الرحمية للرحم بالحرارة، من المناسب أيضا معالجة مع عقاقير مثل Mirena®، tranexamic acid، naproxen أو موانع حمل معوية<sup>4</sup>.

15

بينما يمكن فقط استخدام طرق المعالجة الاجتياحية على نساء غير راغبات في المزيد من الأطفال، فإن المعالجة بعقار لها ميزة عدم إفساد الخصوبة أو، عند استخدام مانع للحمل، تسترجع الخصوبة بعد التوقف عن تعاطي العقار.

20

إن شكل جديد واعد للعلاج يجب ذكره يكون Mirena®، وهو نظام داخل الرحم يحتوي على levonorgestrel (IUS) الذي يطلق بشكل مستمر المقوم النشط خلال فترة زمنية تصل إلى خمس سنوات. يوصف هذا المنتج في، ضمن غيرها، EP 0652738 B1 و EP 0652737 B1. إن نمط عمل Mirena® بالنسبة للنزيف يعتمد على إخماد محث موضعيا لبطانة الرحم.

<sup>3</sup> الدراسة الاستقصائية الوطنية للمرضى المقيمين لعام 2000

<sup>4</sup> توصيات Royal College لأطباء النساء والتوليد

- توجد دلائل عديدة أن Mirena® يكون شكل شديد الفعالية من العلاج في معالجة غزارة الطمث و HMB، على التوالي، ويتفوق على القياسات التقليدية<sup>5</sup>. يمكن بصورة أخرى تحقيق تأثير مقارن بواسطة فقط الطرق الجراحية مثل استئصال أو بتر بطانة الرحم.
- على الرغم أن Mirena® يحقق مستوى عالي جدا في علاج غزارة الطمث، لا يكون نمط Mirena® الأمثل في كل الحالات. على سبيل المثال، يسجل E. Mugnier و J.B. Dubuisson، في أحد الدراسات، حوالي 2 في كل 100 سيدة توقفت عن استخدام Mirena بعد سنة واحدة بسبب الآثار الجانبية<sup>6</sup>. تكون الآثار الجانبية المذكورة عادة أعراض عابرة مثل تقلبات في المزاج، ألم في الصدر، احتباس الموائع أو مشاكل جلدية (حب الشباب)<sup>7</sup>.
- يمكن أن ترجع الآثار الجانبية النظامية إلى الثبات النظامي العالي المقارن لأجل levonorgestrel (مقوم نشط في Mirena®)، الذي يؤدي إلى مستويات plasma متوسطة للمقوم النشط حوالي 206 بيكو جرام/ملي لتر<sup>8</sup>.
- إن تأثيرات أخرى غير مطلوبة لأجل Mirena®، مسجلة لبعض النساء، تتعلق بتكيسات في المبيض<sup>9</sup>.
- علاوة على ذلك، توضح دراسات عديدة أن تأثير Mirena®، فيما يتعلق بخفض كمية النزيف، لم يصل بعد إلى أقصاه 2 - 3 أشهر وبالتالي لم يتحقق بعد انخفاض في كمية النزيف بمقدار النصف أو أقل من 80 ملي لتر لكل دورة حيض بعد الفترة الزمنية المذكورة.
- بالتالي، يمكن أن تصل إلى 6 أشهر للوصول إلى التأثير الأقصى، أي مرحلة مستقرة، بالنسبة لحالة غزارة الطمث (HMB). نُشرت مراجعة شاملة عن ذلك عن طريق Ian S. Fraser في *Contraception*<sup>10</sup>.
- إن تحسين إضافي متعلق بالنقطة المذكورة أعلاه، أي تقصير طور البدء عن طريق زيادة جرعة levonorgestrel (LNG)، لا يكون ممكنا بسبب مستويات LNG plasma العالية التي من المتوقع أن تؤدي إلى زيادة في تأثيرات جانبية يتوسطها gestagen.

<sup>5</sup> Gemzell-Danielsson et al.; Acta Obstet Gynecol Scand. 2011 (11) 1177-88

<sup>6</sup> J.B. Dubuisson, E Mugnier; Contraception 2002; 66: 121-128

<sup>7</sup> M. Ronnerdag & V. Odland; Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78: 716-721

<sup>8</sup> see Fachinformation Mirena March 2011 – DE/9

<sup>9</sup> Product Monograph – Mirena. 8th ed. Finland: Schering AG and Leiras Oy, Aug. 2009

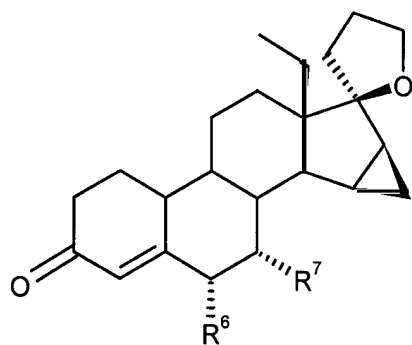
<sup>10</sup> I. S. Fraser; Contraception 82, 2010; 396-403 (Review Article)

الكشف عن الاختراع

بإيجاز، يمكن استنتاج أن العلاجات العقاقيرية المتاحة تعتمد على حث انقطاع الطمث (amenorrhoea) (Mirena®)، تنظيم هرموني (موانع الحمل المعوية)، تثبط انحلال الفيبرين (tranexamic acid) وتثبيط الالتهاب (عقاقير مضادة للالتهاب غير steroidial). بجانب استئصال الرحم واستئصال بطانة الرحم، يعتبر Mirena® حالياً العلاج الأكثر فعالية من أجل 5 .HMB

لذلك توجد حاجة إلى إيجاد gestagens أخرى مفيدة في معالجة غزارة الطمث، تكون قوية بصورة كافية من أجل أن تناسب الإعطاء طويل المدى داخل الرحم.

إضافة لذلك، يجب أن تظهر المركبات بداية سريعة، أي يجب حدوث التأثير العلاجي بصورة أسرع من Mirena® معتمد على levonorgestrel، حتى بعد فترة استخدام وجيزة. 10 إضافة لذلك، لا يجب أن يكون للمواد المستخدمة أي خصائص androgenic. وجد أن هذا الغرض يتحقق باستخدام مركبات من الصيغة (I)



الصيغة (I)

حيث يكون R<sup>6</sup> و R<sup>7</sup> هما ذرة hydrogen أو معا هما مجموعة  $\alpha$ -methylene، ويفضل استخدامه داخل الرحم. 15

لقد وجد بصورة مدهشة، أنه عند استخدام 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-19-nor-20- spirox-4-en-3-one أو 18-methyl-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-19-nor-20- spirox-4-en-3-one في جرذان، يمكننا توضيح إجراء تمييز بين التأثيرات الموضعية (الرحم) والنظامية (النسيج المحيط)، يعنى انخفاض التأثيرات الطرفية وبالتالي الآثار الجانبية بسبب gestagen.

يتضح هذا التأثير بمقارنة التأثيرات الموضعية في الرحم (زيادة الوزن، انظر مثال 1؛ شكل 4/1) والتأثير النظامي، مثل، تقليل مستوى LH في جرذان مستأصلة المبيض (شكل 4/2).

بالمقارنة مع LNG، تزيد المواد أيضا الفعالية الموضعية، حسب التوضيح بواسطة الحث القوي للجينات المعلمة المقابلة في تجربة إظهار جين. هكذا، يتأثر التأثير ضد oestrogenic

للمواد المساعدة على الحمل على الرحم، ضمن أشياء أخرى، بواسطة IGFBP-1. يوضح شكل 4/3 أنه يتم حث إظهار جين IGFBP-1 بواسطة المركب A، حتى عند معدل إطلاق من IUS يكون أقل تقريبا سبع مرات منه مع levonorgestrel.

5 كما يتضح علاوة على هذا في دراسات التنشيط العابر المقارنة (انظر مثال 2)، يكون للمواد المستخدمة طبقا للاختراع تأثير androgenic الذي يكون أقل 10 مرات على الأقل مقارنة مع LNG. إن هذه الخاصية، المعززة بواسطة الانحلال المعلم الموضوعي مقابل النظامي، توضح أنه، حتى مع استخدامات جرعات مرتفعة جدا في الرحم موضعيا مقارنة مع levonorgestrel، يتوقع عدم وجود تأثيرات androgenic نظامية (مثل حب الشباب)، حتى عندما توجد تركيزات نظامية قابلة لمقارنة استخدامات levonorgestrel مع Mirena®.

10 لذلك تكون المركبات مناسبة بصورة مدهلة للاستخدام في معالجة اضطرابات نزيف الرحم مثل غزارة الطمث. يفضل الإعطاء داخل الرحم عن طريق IUS.

يكون النظام داخل الرحم الذي يمكن استخدامه هو نظام polymer، كما يستخدم، على سبيل المثال، مع Mirena®.

### وسائل تنفيذ الاختراع

15 لذلك يصنع أولا المقوم النشط (A) أو (B) مع مادة دعامة polymeric في القضيب المركزي (اللب). قد يخلط المقوم النشط مع مادة دعامة polymeric، على سبيل المثال polydimethylsiloxane (PDMS)، بأي نسبة.

بعد عملية التشكيل، أي بعد الفلكنة، يحاط عادة اللب المحضر بهذه الطريقة في خطوة ثانية مع غشاء معتمد على polymer الذي يضمن تجريع منتظم خلال فترة طويلة. يمكن التحكم في معدل الإطلاق المرغوب بواسطة اختيار polymer وبواسطة سماكة الغشاء.

20 تكون polymers المناسبة للغشاء هي أساسا نفس polymers لأجل اللب (القضيب المركزي). لا بد من الإشارة هنا، على سبيل المثال، إلى polydimethylsiloxane الذي قد يكون اختياريا fluorinated، أو أيضا خلطات أخرى من polymers. يفضل أن يكون سمك الغشاء حوالي 0.5 ملليمتر.

25 يستخدم الغشاء بواسطة أولا انتفاخ أنبوب (الغشاء) المحضر من polymer المرغوب في مذيب ثم إمرار اللب المحتوي على مقوم نشط إلى الأنبوب الذي لا يزال منتفخ. يفضل أيضا إحكام غلق نهايات الأنبوب بعدئذ بواسطة سدادة (stopper)، يفضل أن تتشكل من نفس مادة



الأنبوب/ الغشاء، لمقاومة "نزيف (bleeding)" المقوم النشط عند نهايات الأنبوب، الذي يتسبب في "تأثير دفق (burst effect)" أثناء الاستخدام. قد يرتبط الأنبوب أيضا مع silicon في مكان السدادات.

5 يمكن استخدام طبقا للاختراع قضبان تطلق جرعة يومية في المدى من 1 - 500 ميكرو جرام من المقوم النشط المعين (A) أو (B).

قد يتم هنا اختيار معدل إطلاق المقوم النشط (A) ليكون نصف المقوم النشط (B)، بسبب الفعالية العالية للأول.

10 لذلك، يكون معدل الجرعة المفضل الناتج للمقوم النشط (A) هو 1-200 ميكروجرام/اليوم، يفضل بوجه خاص نطاق من 1-100 ميكروجرام/اليوم بالتحديد نطاق من 2-50 ميكروجرام/اليوم. يكون معدل الجرعة المفضل للمقوم النشط (B) هو 2-500 ميكروجرام/اليوم، يفضل بوجه خاص نطاق من 2-200 ميكروجرام/اليوم، بالتحديد نطاق من 5-100 ميكروجرام/اليوم.

تعمل الأمثلة أدناه على توضيح الاختراع.

15 تحضر progestins القابلة للاستخدام طبقا للاختراع، 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene- 19-nor-20-spirox-4-en-3-one (المركب A) أو 18-methyl-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene- 19-nor-20-spirox-4-en-3-one (المركب B)، حسب الوصف في WO 2008/000521 (المركب A: مثال f 14؛ المركب B: مثال 2).

20 تجرى عملية تحضير القضبان المشحونة بمقوم نشط المستخدمة في تجربة الجرذ الموصوفة أدناه بطريقة مماثلة لعملية تحضير خزانات المقوم النشط، حسب الوصف لأجل IUS القابل للاستخدام في الأدميين، على سبيل المثال (انظر، على سبيل المثال، EP 0 652 738 B1). تكون polymers التي يمكن استخدامها لتحضير القضيب هي polysiloxanes و polysiloxane polymers معدلة (انظر على سبيل المثال EP 0652738 B1، WO 00/29464 و WO 00/00550).

25 بصفة خاصة، يحضر أولا اللب المشحون بمقوم نشط بواسطة فلكنة خليط من polyethylene oxide block-polydimethylsiloxane copolymer (PEO -b-PDMS)، و polydimethylsiloxane و 10٪ بالوزن من المقوم النشط (في هذه الحالة A progestin أو progestin B بوجه خاص)، باستخدام حفاز Pt (0)-divinyltetramethyldisiloxane.

من الممكن أيضا استخدام polydimethylsiloxane (PDMS) بخلاف PEO-b-PDMS، مع مع bis(2,4-dichlorobenzoyl) peroxide المستخدم هنا كحفاز فلكنة (vulcanization catalyst).

5 لتحضير اللب المحتوي على مقوم نشط، تستخدم وحدة كباس رأسية مع رأس الفوهة المقابل. تكون أبعاد رأس الفوهة بحيث يكون القطر الخارجي لللب المحتوي على مقوم نشط حوالي 1 ملليمتر.

يغطي اللب المحتوي على مقوم نشط المحضر بهذه الطريقة مع غشاء يتكون من PDMS، PTFPMS / polytrifluoropropylmethoxysiloxanes (PTFPMS) أو خليط مطاط صناعي / PTFPMS PDMS (75% PTFPMS، 25% PDMS). يكون القطر الداخلي لمادة الغشاء حوالي 1 ملليمتر، مع قطر خارجي حوالي 1.5 ملليمتر. 10

تجرى التغطية بقطع اللب والغشاء إلى طول 10-15 ملليمتر، مع غشاء أطول بدرجة قليلة (على التوالي تقريبا 1 ملليمتر عند كل نهاية) من اللب، للتمكن من إحكام غلق نهايات الغشاء مع سداة صغيرة بعد إدخال اللب. لتمكين اللب من الدخول إلى الغشاء، يصنع الأخير أولا لينتفخ في cyclohexane أو خليط acetone-hexane. يُدفع بعدئذ اللب المحتوي على مقوم نشط إلى الغشاء المنتفخ. أخيرا، فإن نهايات الأنبوب ترتبط سواء مع silicone أو يحكم غلقها مع سداة صغيرة مصنوعة من PTFPMS. 15

### طرق تطبيق الاختراع صناعيا

#### مثال 1

يتحقق عمل progestin داخل الرحم موضعيا مقارنة مع التأثيرات الجانبية النظامية (الانحلال) على أساس دراسات باستخدام جرذان. يستجيب رحم الجرذان مستأصلة المبيض إلى ازدياد IUS يحتوي على progestin (قضبان) مع سقوط الغشاء الداخلي للرحم واكتساب وزن. تتحدد أيضا تأثيرات progestin الموضعي على أساس التغيرات في إظهار جين. 20

تستخدم مستويات مثل من هرمون مطلق (LH) لاكتشاف تأثيرات نظامية لأجل progestin المعطى موضعيا. ترتفع مستويات مصل LH الأساسية من جرذان مستأصلة المبيض مقارنة بمستويات LH من حيوانات مقارنة سليمة. يمكن اكتشاف تأثير نظامي غير مرغوب لأجل progestin المعطى في الرحم بواسطة التقليل في مستوى LH. 25

### الطريقة

تعالج جردان إناث مستأصلة المبيض مع estradiol (E2) لمدة 3 أيام (0.2 ميكروجرام/اليوم/ الحيوان، تجريع تحت الجلد). في اليوم 4، يزرع IUS (قضيبة) إلى قرن الرحم الأيمن لكل حيوان. يبقى قرن الرحم الأيسر غير معالج للمقارنة الداخلية. يستمر إعطاء E2 مع جرعة يومية 0.1 ميكروجرام/ الحيوان لضمان استجابة الرحم (يحافظ على إظهار مستقبل progesterone) من progestins. يؤخذ الدم لقياس مستوى LH في الأيام 4، 10 و 17.

#### إجراء تحليلات إظهار الجين

يتجانس نسيج الرحم في 800 ميكروتر من مثبت أس هيدروجيني لانحلال RLT (Qiagen, Hilden, Germany; #79216) باستخدام جهاز تجانس Precellys24 (Peqlab, Erlangen, Germany; 2.8 ملليمتر كريات خزفية؛ #91-PCS-CK28، 2 × 6000 دورة في الدقيقة). يستخدم 400 ميكروتر من المادة المتجانسة الناتجة لعزل RNA الكلي، باستخدام مجموعة RNA QIASymphony (Qiagen, #931636) على روبات QIASymphony SP لتحضير العينة تلقائياً. يجري نسخ عكسي من 1 ميكروجرام إلى 4 ميكروجرام لأجل RNA الكلي باستخدام نظام تخليق شريط أول SuperScript III (Invitrogen, Carlsbad, USA; #18080-051) طبقاً لإجراء سداسي الأجزاء العشوائي. يجري تحليل إظهار جين مع من 50 نانوجرام إلى 200 نانوجرام من cDNA لكل تفاعل على نظام SDS7900HT Real.time PCR (Applied Biosystems, Carlsbad, USA) باستخدام مسابير TaqMan (Applied Biosystems, Carlsbad, USA) Biosystems; IGFBP-1 Rn00565713\_m1, Cyp26a1 Rn00590308\_m1, PPIA (Eurogentec, Liège, Belgium; Fast Blue qPCR MasterMix Plus و Rn00690933\_m1) #RT-QP2X-03+FB). للتحديد الكمي النسبي، يستخدم cyclophilin A (PPIA) كمادة مقارنة باطنية النمو. تحسب مستويات الإظهار النسبية طبقاً لطريقة delta delta CT المقارنة.

#### النتائج

يُظهر 18-Methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one (المركب A) و 18-methyl-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -bis-methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one (المركب B) تأثير موضعي معتمد على جرعة بواسطة اكتساب الوزن في قرن الرحم الذي أجري عليه IUS (شكل 4/1).

داخل نطاق الجرعة المختبرة (لأجل المركب A: 0.6 - 10 ميكروجرام لكل حيوان ويوم، ولأجل المركب B: 1-45 ميكروجرام/ الحيوان واليوم) تُظهر كلا progestins عدم تقليل LH

وبناء على ذلك عدم وجود تأثير جانبي نظامي، مع استثناء جرعة المركب A  
10 ميكروجرام/ الحيوان واليوم (شكل 4/2).

يشير نمط الحركة الدوائية من 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one و 18-methyl-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -bis-methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one  
5 على التوالي، إلى معدل هبوط سريع جدا في كل الدراسات الأيضية في المعمل (الكبد) بالإضافة إلى كل أنواع الحيوانات المدروسة في الجسم الحي.

بالنسبة للإعطاء الموضعي بواسطة IUS (قضبان) في جردان، يُظهر المركب A تأثير  
أعلى بأربع إلى سبع أضعاف في حث إظهار الجين من جينات معلمة ذات صلة عن  
levonorgestrel، مع معدلات إطلاق مماثلة (شكل 3-4). يدعم إضافيا هذا التأثير الموضعي  
10 العالي إمكانية تحقيق تأثيرات مساعدة على الحمل موضعية أقوى وأكثر سرعة على الرحم بدون  
التسبب في تأثيرات جانبية نظامية في العملية.

كنتيجة لذلك، يمكن تجريع هذه progestins مع تأثير موضعي بحيث لا تحدث التأثيرات  
الجانبية الموصوفة لأجل levonorgestrel في النساء.

توجد أيضا معدلات هبوط سريعة جدا في المعمل (الكبد) للآدميين. قد يشير أيضا الهبوط  
15 السريع في المعمل في الكبد إلى هبوط سريع في الجسم الحي، مما يسبب عرض نظامي  
منخفض لأجل 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one و 18-  
Methyl-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one بعد الإعطاء خلال  
IUS المحسوب. تحسب مستويات المادة المتوقعة (C<sub>ss</sub> = التركيز عند حالة الاستقرار) من  
معدل إطلاق IUS المقسم بواسطة التصفية. باستخدام جرعة 20 ميكروجرام لكل يوم ولكل  
20 امرأة، التي تقابل تلك من Mirena، يعطى عرض نظامي محسوب (حمولة) لأجل 18-  
18-methyl- و methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one  
6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one، الذي يكون خلال 30 مرة  
أقل مقارنة مع Mirena®.

## مثال 2

25 تتم دراسة عمل مستقبل androgen الأدمي بواسطة تحليل التنشيط العابر. لهذا، فإن  
تركيزات مختلفة من مواد الاختبار تكون للخلايا ذات الإظهار الثابت لمستقبل androgen  
الأدمي، ويمكن اكتشاف تنشيط مستقبل androgen من خلال جين مخبر.

الطريقة

لأجل دراسات التنشيط العابر، تستخدم خلايا PC3 (كارسينوما بروتاتا آدمية) التي تحمل الجين من العائل بثبات مع hAR والجين المخبر MTV-luc. يكون وسط الزراعة المستخدم هو وسط RPMI (بدون L-glutamine؛ بدون Phenol Red) 200 #E15-49 PAA L-glutamine (بدون Phenol Red) 200 #E15-49 PAA L-glutamine 5 مللي جزيئي جرامي Gibco BRL #25030-024 100 ميكروجرام/مليلتر penicillin /streptomycin #15140-122 Gibco، مع 10% مصل عجل جنيني (FCS). تزرع الخلايا عند 37° مئوية و 5% CO<sub>2</sub>. يقابل وسط الاختبار وسط الزراعة، باستثناء أن يستبدل 10% FCS مع 5% FCS مع معالج مع carbon منشط (CCS). تبذر الخلايا في عيون من طبق به 96 عين ("طبق زراعية" (CulturPlate) من Packard #6005180) مع 2 × 104 خلية/العين / 200 ميكرو لتر من وسط الاختبار. تحضن الخلايا مع تركيزات مختلفة من مواد الاختبار، ويقاس 80 ميكرو لتر من المادة باستخدام "steady lite HTS Reporter Gene Assay System" من Perkin Elmer.

النتائج

توضح النتائج أن المركب A (18-methyl-15β,16β-methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one) والمركب B (18-methyl-6α,7α,15β,16β-dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one) لهما EC50 في التنشيط العابر hAR يكون أعلى بعشر مرات من levonorgestrel: بينما تكون قيم EC50 هي 6.9 نانوجزيئي جرامي للمركب A و 56 نانوجزيئي جرامي للمركب B، يكون levonorgestrel له EC50 فقط 0.5 نانوجزيئي جرامي. إن انحلال < 10 أضعاف على levonorgestrel يعني عدم توقع تأثيرات androgenic نظامية عندما تستخدم المركبات، حتى عندما تكون الاستخدامات في الرحم الموضوعية لإنتاج مستويات مقوم نشط نظامي كتلك الملاحظة لأجل levonorgestrel مع استخدامات Mirena®.

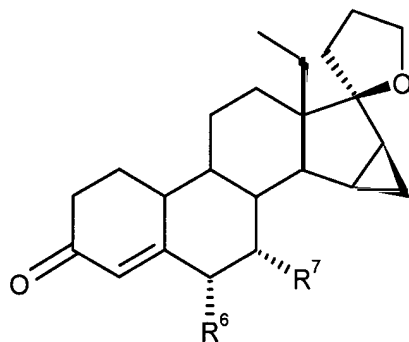
مثال 3

تحدد كميات المقوم النشط (A) أو (B) المطلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي سائل طور معكوس مع كاشف UV في محلول (2-HPBCD) 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin بتركيز 1%. 25

تحدد معدلات الإطلاق في المعمل المحددة في شكل 4/4 لقضيب مغلف مع غشاء

عناصر الحماية

- 1- المركبات 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one من الصيغة العامة I 1  
2



الصيغة (I) 3

- 4 حيث قد يكون R<sup>6</sup> و R<sup>7</sup> هما ذرة hydrogen أو قد يكونا معا مجموعة  $\alpha$ -methylene  
5 للاستخدام في معالجة اضطرابات نزيف الرحم والنزيفات الرحمية.

- 2- المركب 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one للاستخدام في  
2 معالجة غزارة الطمث (menorrhagia).

- 3- المركب 18-methyl-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one  
2 للاستخدام في معالجة غزارة الطمث (menorrhagia).

- 4- استخدام المركب 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one طبقا  
1

- 2 لعنصر الحماية 2، يتميز بأن المركب 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-19-nor-20-spirox-  
3 4-en-3-one يعطى بطريقة داخل الرحم.

- 5- الاستخدام طبقا لعنصر الحماية 4، يتميز بأن المركب 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-  
2 19-nor-20-spirox-4-en-3-one يعطى باستخدام نظام داخل الرحم.

- 6- الاستخدام طبقا لعنصر الحماية 4 أو 5، يتميز بأن المركب 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -  
1

- 2 methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one يعطى بطريقة جرعة يومية من 1-200  
3 ميكروجرام.

- 7- الاستخدام طبقا لعنصر الحماية 6، يتميز بأن المركب 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-  
1

- 2 19-nor-20-spirox-4-en-3-one يعطى بطريقة جرعة يومية من 1-100 ميكروجرام.

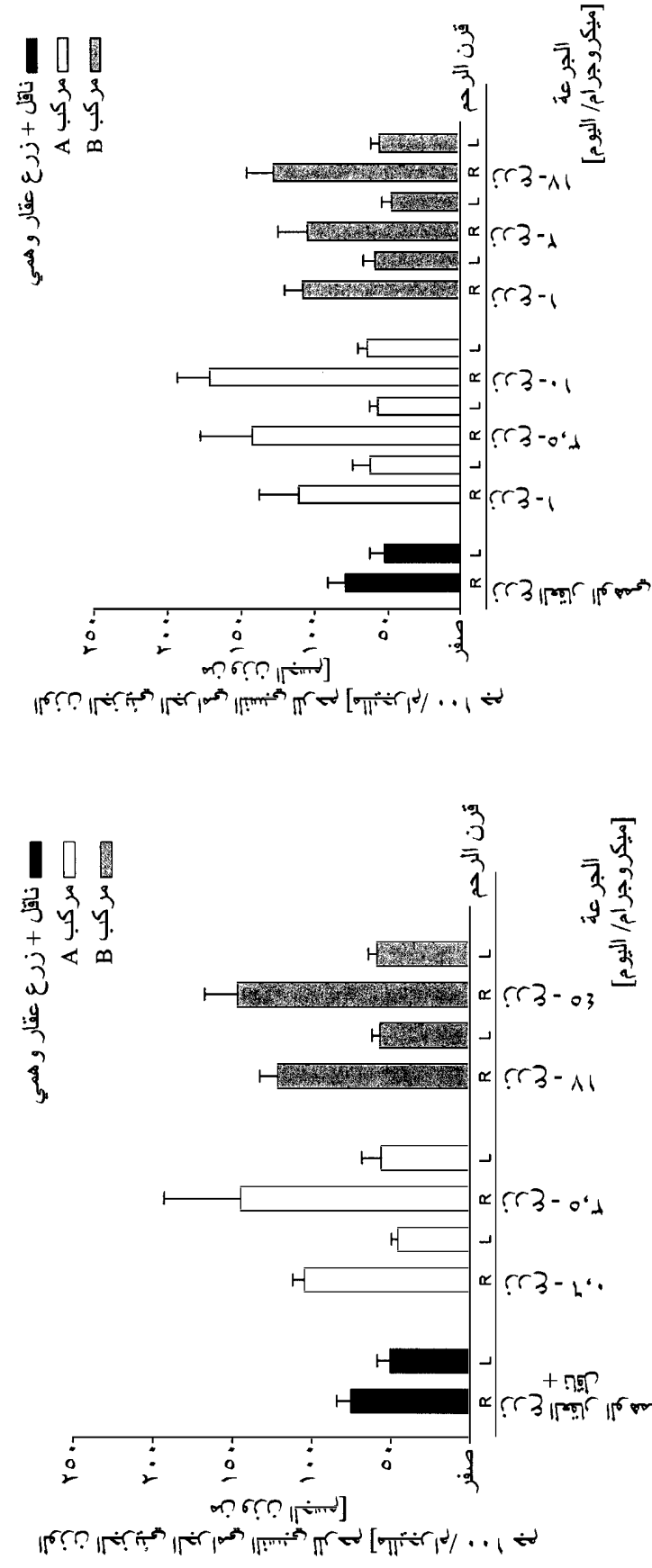
- 8- الاستخدام طبقا لعنصر الحماية 7، يتميز بأن المركب 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylene-  
1

- 2 19-nor-20-spirox-4-en-3-one يعطى بطريقة جرعة يومية من 2-50 ميكروجرام.

- 9- استخدام المركب 18-methyl-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3- 1
- 18-methyl-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimethylene- one طبقا لعنصر الحماية 3، يتميز بأن المركب 2
- 19-nor-20-spirox-4-en-3-one يعطى بطريقة داخل الرحم. 3
- 10- الاستخدام طبقا لعنصر الحماية 9، يتميز بأن المركب 18-methyl-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ - 1
- dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one يعطى باستخدام نظام داخل الرحم. 2
- 11- الاستخدام طبقا لعنصر الحماية 10، يتميز بأن المركب 18-methyl-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ - 1
- dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one يعطى بطريقة جرعة يومية من 2-500 2
- ميكروجرام. 3
- 12- الاستخدام طبقا لعنصر الحماية 11، يتميز بأن المركب 18-methyl-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ - 1
- dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one يعطى بطريقة جرعة يومية من 2-200 2
- ميكروجرام. 3
- 13- الاستخدام طبقا لعنصر الحماية 12، يتميز بأن المركب 18-methyl-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ - 1
- dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one يعطى بطريقة جرعة يومية من 5-100 2
- ميكروجرام. 3
- 14- نظام داخل الرحم (intrauterine system) مشتمل على المركبات 18-methyl-15 $\beta$ ,16 $\beta$ - 1
- methylen-19-nor-20-spirox-4-en-3-one من الصيغة I للاستخدام في معالجة غزارة 2
- الطمث (menorrhagia). 3

4/1

شكل 1

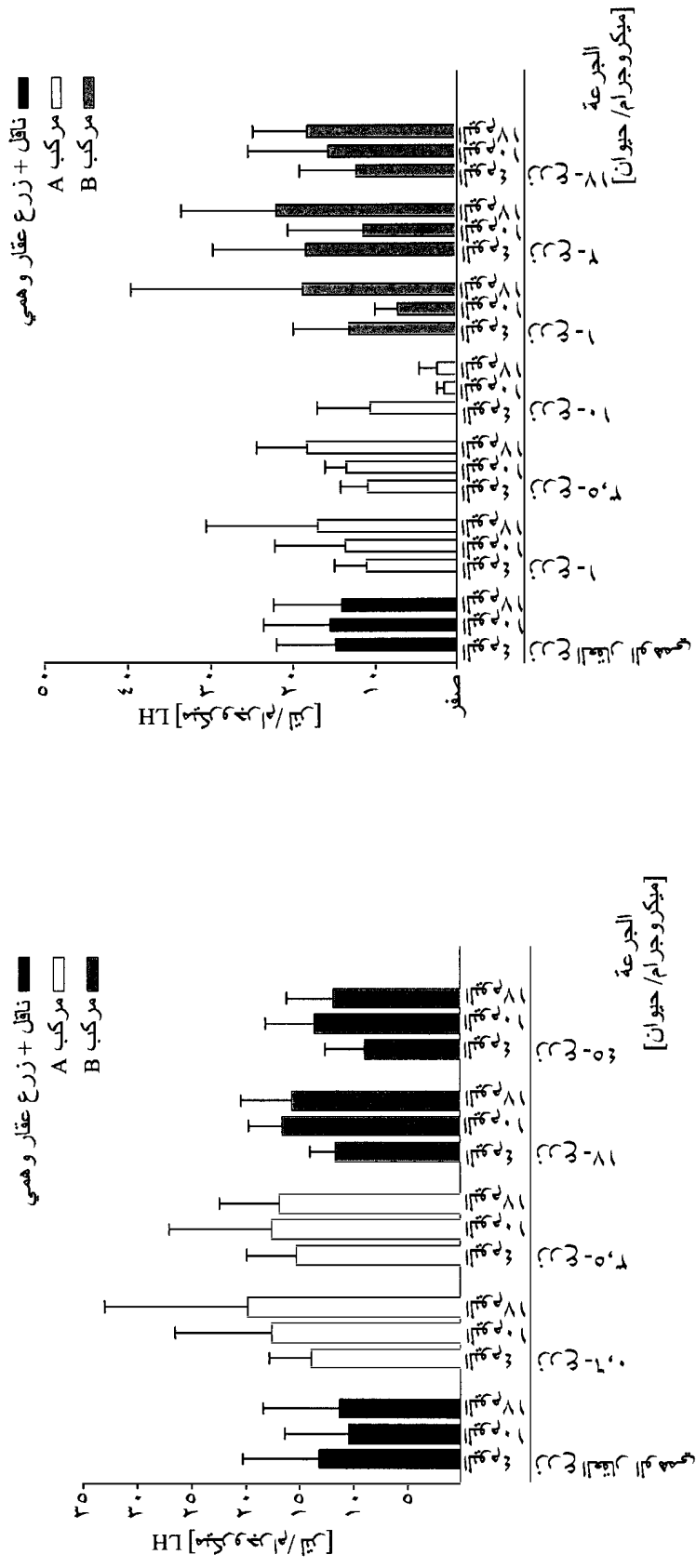


إعطاء بروجيستين موضعي يحدث زيادة الوزن المعتمدة على الجرعة في قرن رحم أيمن (R) يحمل IUS. لا يحمل قرن الرحم الأيسر (L) ولا يظهر أي زيادة في الوزن.



4/2

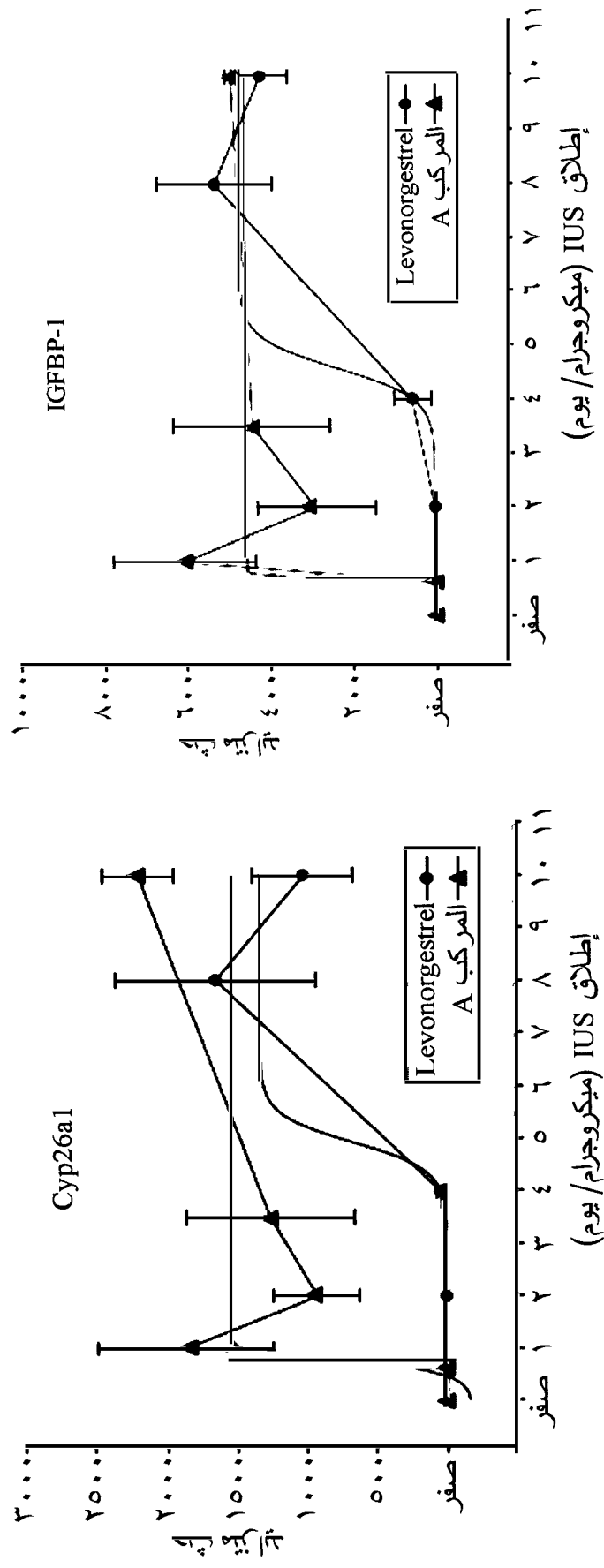
شكل 2



لا يحدث انخفاض في مستويات LH مع المركب A حتى مقدار جرعة 3.5 ميكروجرام.  
لا يحدث انخفاض في مستويات LH مع المركب B حتى مقدار جرعة 45 ميكروجرام.

4/3

شكل 3

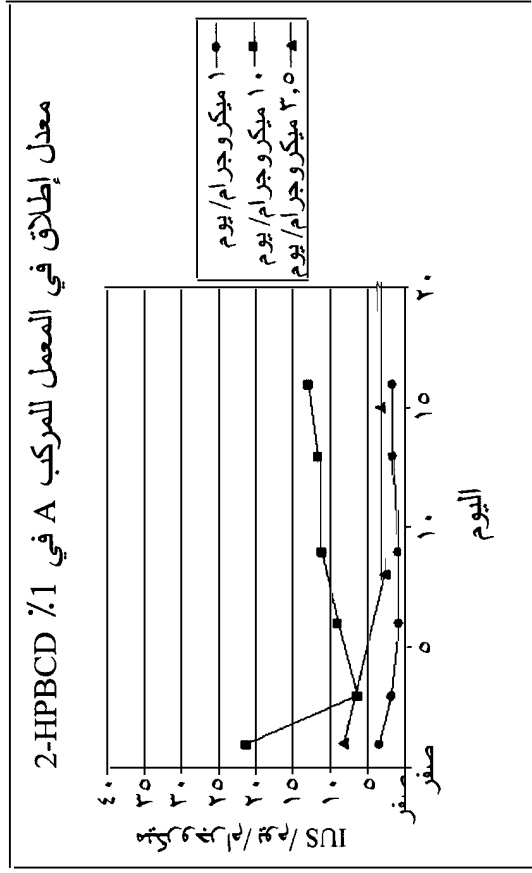
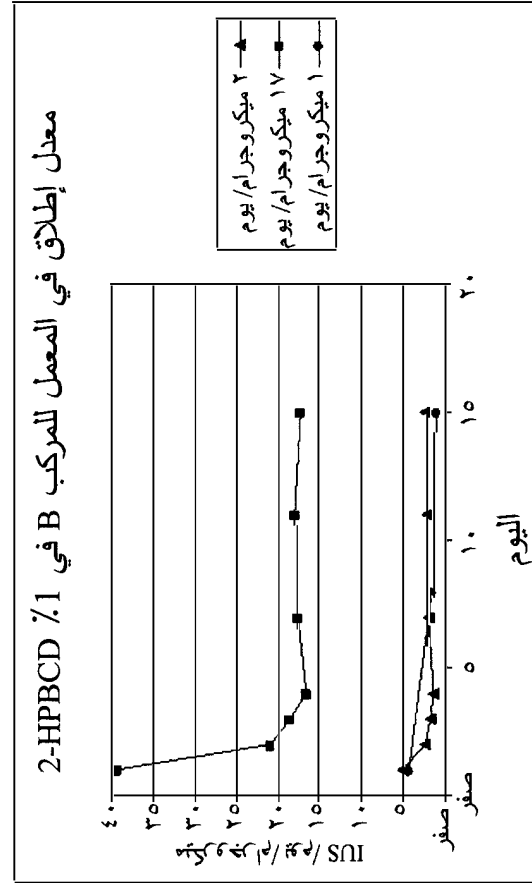


يظهر المركب A زيادة متميزة في إظهار جيني في مدي جرعة من 1 ميكروجرام/يوم أو أكثر.  
 يظهر Levonorgestrel زيادة متميزة في إظهار جيني في مدي جرعة من 8 ميكروجرام/يوم أو أكثر.

4/4

شكل 4

معدلات إطلاق في المعمل للمركب A (الأسبر) والمركب B (الأمين) في 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin



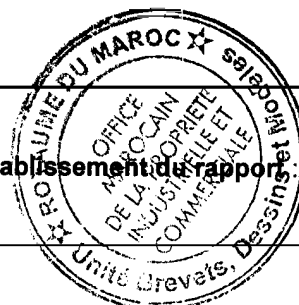
ROYAUME DU MAROC  
\*\*\*\*\*  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
\*\*\*\*\*



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

**RAPPORT DE RECHERCHE  
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**  
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la  
protection de la propriété industrielle)

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande: 37443	Date de dépôt : 19/04/2013 Date d'entrée en phase nationale : 21/10/2014
Déposant : BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT	Date de priorité: 23/04/2012
Intitulé de l'invention : UTILISATION DE 18-MÉTHYL-15 BÊTA, 16-BÊTA-MÉTHYLÈNE-19-NOR-20-SPIROX-4-EN-3-ONES POUR LE TRAITEMENT DES MÉNORRAGIES, AINSI QUE SYSTÈME INTRA-UTÉRIN CONTENANT DU 18-MÉTHYL-15 BÊTA, 16-BÊTA-MÉTHYLÈNE-19-NOR-20-SPIROX-4-EN-3-ONES POUR LE TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES UTÉRINES	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents cités par l'examineur dans la partie rapport de recherche sont joints au présent document	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité <input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: R. TELLAA	Date d'établissement du rapport: 17/03/2016
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	



**Partie 1 : Considérations générales**

*Cadre 1 : base du présent rapport*

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description  
1 - 11
- Revendications  
14
- Planches de dessin  
15 - 18

**Partie 2 : Rapport de recherche**

**Classement de l'objet de la demande :**

CIB : A 61F 6/14, A 61K 31/58, A 61P 15/00

CPC : A61K9/0039

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

**EPOQUE, Orbit**

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	WO2008000521; 03/01/2008; BAYER SCHERING PHARMA AG [DE] ET al.	1
Y		1-3, 14
Y	IAN S. FRASER; NON-CONTRACEPTIVE HEALTH BENEFITS OF INTRAUTERINE HORMONAL SYSTEMS; 04/05/2010	1 1-3, 14
Y	CAMERON ET AL; CONTRACEPTION AND GYNAECOLOGICAL CARE; 01/04/2009	1 1-3, 14
Y	ZARA HAIDER et al; NON - CONTRACEPTIVE BENEFITS AND RISKS OF CONTRACEPTION; 01/04/2009.	1 1-3, 14

**\*Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  
-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  
-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  
-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs  
-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

**Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité***Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle*

Nouveauté (N)	Revendications 2, 3, 14 Revendications 1	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1 – 3, 14	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 – 3, 14 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO2008000521

D2 : NON-CONTRACEPTIVE HEALTH BENEFITS OF INTRAUTERINE HORMONAL SYSTEMS

D3 : CONTRACEPTION AND GYNAECOLOGICAL CARE

D4 : NON – CONTRACEPTIVE BENEFITS AND RISKS OF CONTRACEPTION

### 1. Nouveauté (N) :

L'objet de la revendication 1 n'est pas nouveau au sens de l'article 26 de la loi N° 23-13 modifiant et complétant la loi 17-97.

Le document D1 revendique les composés de l'ensemble de la présente demande. D1 décrit aussi des préparations pharmaceutiques qui comprennent ces composés.

Il est à noter que D1 décrit en outre l'utilisation de substances revendiquées pour la contraception, le traitement des affections prémenstruels et pour les maux pré-, péri- et post-ménopausiques, ainsi que dans le traitement hormonal substitutif THS.

Par conséquent L'objet des revendications 2-3, 14 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

### 2. Activité inventive (AI) :

D2 considéré comme l'état de la technique le plus proche a pour objet le traitement des "saignements menstruels abondants" avec la lévonorgestrel qui est présentée sous la forme d'un système intra-utérin. Ce system, appelé "LNG IUS", conduit à la nette réduction des saignements utérins excessifs, comme démontré dans les études effectuées (D2, la page 398, colonne de gauche, paragraphe 1 - page 399, colonne de gauche, paragraphe 1). En outre, D2 divulgue l'idée de traiter des pathologies utérines par exemple péri- et post-monoposales au moyen d'un système intra-utérin (D2, tableau 3).

Le document D2 diffère de l'objet de la présente demande par le composé chimique qui a été utilisé pour cette étude.

En l'absence d'un effet technique particulier entre les composés de la présente demande, d'une part et du lévonorgestrel dans D2 d'autre part, le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture de composés alternatifs pour le traitement de

la ménorragie.

La solution proposée dans la présente demande est évidente pour l'homme de métier à l'égard de l'art antérieur pour les raisons suivantes :

Comme mentionné ci-dessus, les composés revendiqués dans la présente demande sont choisis parmi la liste des composés de D1. Ce dernier décrit ces composés comme ingrédients actifs pour la contraception et pour traiter, entre autres les maux, péri- et post-ménopausées. L'homme du métier aurait remplacé l'ingrédient actif du système intra-utérin de D2 avec l'un des composés préférés de D1 afin de traiter la ménorragie.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-3 et 14 de la présente demande ne semble pas être inventif au sens de l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

### **3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :**

L'objet de la présente demande est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.

*Cadre 6: Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée*

L'objet des revendications 4 - 13 concerne une méthode de traitement thérapeutique qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi N° 17-97 tel que modifiée et complétée par la loi 23-13.