



(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 37444 A1** (51) Cl. internationale : **A61P 15/18; A61K 31/58**
(43) Date de publication : **30.11.2016**

-
- (21) N° Dépôt : **37444**
(22) Date de Dépôt : **19.04.2013**
(30) Données de Priorité : **23.04.2012 DE 102012206652.7**
(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
N° Dépôt international Date D'entrée en phase nationale
PCT/EP2013/058220 21.10.2014
(71) Demandeur(s) : **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, MÜLLERSTRASSE 178 13353 BERLIN (DE)**
(72) Inventeur(s) : **NUBBEMEYER, Reinhard ; RÖSE, Lars ; VALO, Tuula ; JUKARAINEN, Harri ; SCHMEES, Norbert ; ; PRELLE, Katja ; ; KOROLAINEN, Henriikka**
(74) Mandataire : **CABINET GHARS**

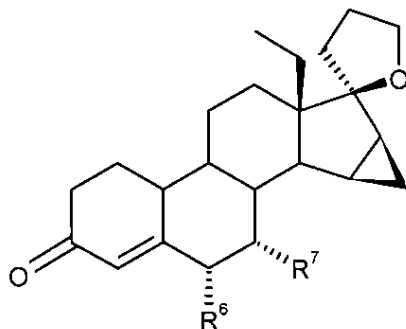
-
- (54) Titre : **UTILISATION INTRA-UTÉRINE DE 18-MÉTHYL-15 BÊTA, 16-BÊTA-MÉTHYLÈNE-19-NOR-20-SPIROX-4-EN-3-ONES, SYSTÈME INTRA-UTÉRIN CONTENANT DU 18-MÉTHYL-15 BÊTA, 16-BÊTA-MÉTHYLÈNE-19-NOR-20-SPIROX-4-EN-3-ONES, ET UTILISATION DESDITS COMPOSÉS POUR LA CONTRACEPTION ET LES TRAITEMENTS GYNÉCOLOGIQUES**
(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 la formule générale (1) pour la contraception et les traitements gynécologiques. L'invention concerne également un système intra-utérin contenant les composés de la formule (1).

استخدام 18-ميثيل-15 β ،16 β -ميثيلين-19-نور-20-سبيروكس-4-ين-3-ون داخل الرحم، أنظمة داخل الرحم تشتمل على 18-ميثيل-15 β ،16 β -ميثيلين-19-نور-20-سبيروكس-4-ين-3-ون، واستخدامها في منع الحمل ومعالجة أمراض النساء

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام 18-methyl-15 β ،16 β -methylene-19-nor-20-

spirox-4-en-3-ones داخل الرحم من الصيغة العامة (1):



الصيغة (1)

في منع الحمل ومعالجة أمراض النساء، ونظام داخل الرحم يشتمل على المركبات من الصيغة

(1) 5

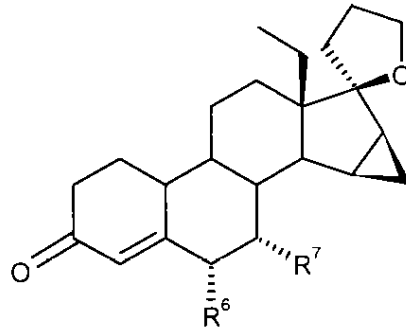
بسم الله الرحمن الرحيم

استخدام أنظمة 18-ميثيل-15 β ،16 β -ميثيلين-19-نور-20-سبيروكس-4-ين-3-ون داخل الرحم، أنظمة داخل الرحم تحتوي على 18-ميثيل-15 β ،16 β -ميثيلين-19-نور-20-سبيروكس-4-ين-3-ون، بالإضافة إلى استخدامها في منع الحمل وعلاج أمراض النساء

الوصف التفصيلي

المجال التقني

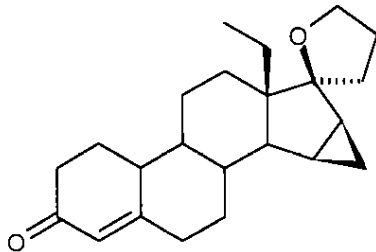
يتعلق الاختراع الحالي بالموضوع المحدد في براءة الاختراع، أي استخدام 18-methyl-15 β ،16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-ones (I) داخل الرحم، وبنظام داخل الرحم يشتمل على 18-methyl-15 β ،16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-ones من الصيغة العامة I،



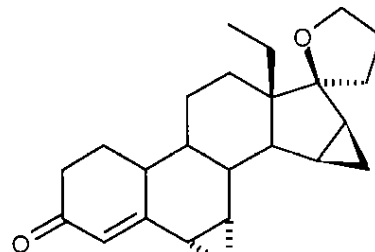
الصيغة (1)

5

حيث قد يكون R^6 و R^7 هما ذرة هيدروجين أو قد يكونا معا هما مجموعة α -methylene. لذلك يتعلق الاختراع باستخدام 18-methyl-15 β ،16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one (المركب (أ)) داخل الرحم أو 18-methyl-6 α ،7 α ،15 β ،16 β -dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one (المركب (ب))



(أ)



(ب)

10

وبنظام داخل الرحم (IUS) (intrauterine system) يشتمل على المركبات المذكورة.

يتعلق الاختراع إضافيا باستخدام IUS يشتمل على المادة (أ) أو (ب) في منع الحمل ومعالجة أمراض النساء.

الخلفية التقنية

5 إن معالجة أمراض النساء تعني، على سبيل المثال، معالجة انتباز بطانة الرحم، فرط تنسج بطانة الرحم، التهاب بطانة الرحم (التهاب بطانة الرحم)، ألم مصدره الرحم وعسر الطمث، باستثناء الاستخدام في معالجة غزارة الطمث [يعرف أيضا أنه فرط الطمث أو نزيف الدورة الشهرية الغزيرة (heavy menstrual bleeding) (HMB)] وأشكال أخرى من اضطرابات نزيف الرحم.

10 يتعلق الاختراع أيضا باستخدام 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one (المركب (أ)) في معالجة منع الحمل وأمراض النساء.

توصف progestins القابلة للاستخدام طبقا للاختراع، 18-methyl-15 β ,16 β -methylene- 19-nor-20-spirox-4-en-3-one (A) أو 18-methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one (B) وتخصيرها، في الطلب الدولي رقم: 2008/000521، التي يكشف فيها عن المركب السابق (أ) فقط كمركب وسطي.

15 يستخدم المركب (ب) والمواد الإضافية الموصوفة في الطلب الدولي رقم: 2008/000521، في مستحضرات دوائية لمعالجة منع الحمل وفي معالجة علاجية لشكاوى ما قبل الحيض مثل الصداع، اكتئاب المزاج، احتباس الماء وألم الثدي. يكشف الطلب الدولي رقم: 2008/000521 بالإضافة إلى أشكال الجرعة المعوية وعن طريق الأدمة أيضا عن محاليل حقن زيتية للحقن. مع ذلك، لا يصف الطلب الدولي رقم: 2008/000521 استخدام داخل الرحم، ولا المركبات المستخدمة في نظام داخل الرحم (IUS).

20 إن أساليب وسائل منع الحمل المعتمدة على هرمون مقبولة على نطاق واسع من المستخدمات نظرا لسهولة التطبيق ومستوى اعتمادية مانع الحمل العالية. من ضمن هذه الوسائل، تكون موانع الحمل عن الطريق المعوي (حبة دواء) هي طريقة منع الحمل الأكثر استخداما في العديد من الدول. ومع ذلك، هناك أيضا مرات كثيرة تحدث مناقشة حرجة لموانع الحمل المحتوية على هرمون، بتحديد أكثر المحتوية على إستروجين، بشكل علني وفي

الأدبيات، بسبب المخاطر المحتملة (مثل زيادة خفيفة في خطر التخثر، فقد الرغبة الجنسية، الغثيان، والصداع)¹.

تتضمن طريقة جديدة واعدة لمنع الحمل إعطاء هرمونات داخل الرحم بواسطة نظام داخل الرحم مناسب. يأتي في المقدمة Mirena[®]، وهو نظام داخل الرحم يحتوي على levonorgestrel (IUS) الذي يطلق بشكل مستمر المقوم النشط خلال فترة حتى خمس سنوات. يستخدم المنتج في منع الحمل وفي معالجة نزيف الدورة الشهرية الزائد (غزارة الطمث أو فرط الطمث). يوصف هذا المنتج في، ضمن غيرها، براءة الاختراع الأوروبية رقم: (اب) 0652738 وبراءة الاختراع الأوروبية رقم: (اب) 0652737.

إن أساس تأثير منع الحمل من Mirena[®] هو جوهريا سماكة مخاط عنق الرحم وعمل levonorgestrel الموضعي الذي يتسبب في تأثير مضاد للانقسام قوي على بطانة الرحم. علاوة على هذا، يغير levonorgestrel بيئة أنابيب الرحم، ويضعف القدرة على حركة ووظيفة الحيوانات المنوية.

على الرغم أن تأثير منع الحمل بواسطة Mirena[®] هو أساسا نتيجة لتأثير موضعي، فإن الثبات النظامي العالي نسبيا من levonorgestrel (مقوم نشط في Mirena[®]) يعني أن Mirena[®] يظهر أيضا مستويات بلازما من مقوم نشط في متوسط حوالي 206 بيكوجرام/ملييلتر². برغم أن هذه القيمة أقل من موانع الحمل المحتوية على levonorgestrel المعطاة عن الطريق المعوي، فإنه مرتفعا بما فيه الكفاية لتثبيط التبويض في حوالي 20% من المستخدميات في السنة الأولى من الاستخدام ولكي تكون قادرة على أن تسبب الأحداث السلبية النظامية المعروفة، على سبيل المثال حب الشباب، اكتئاب المزاج، ألم في الثدي أو الرغبة الجنسية المنخفضة³.

تواجه بعض المستخدميات لأول مرة أيضا مشكلة مع أنماط نزيف غير منتظمة في الطور الأولي، أي مباشرة بعد إدخال IUS (يسمى أيضا "كمث خفيف في غير موعده (spotting)"). قد يستمر هذا الطمث غير المنتظم لمدة تصل لبضعة أشهر سواء قبل عدم حدوث أو فقط حدوث نزيف قليل جدا وغير متكرر⁴.

¹ Bitzer et al. Contraception 84 (2011) 342-356

² See information sheet Mirena March 2011 – DE/9

³ Lähtenmäki P. et al. Steroids 2000 65: 693–697

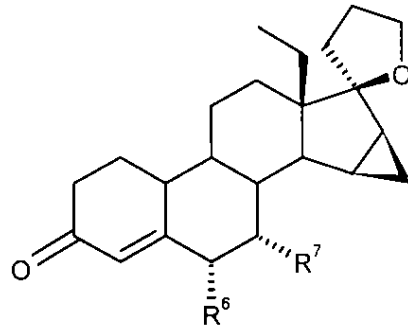
⁴ Suvisaari J, Lähtenmäki P.-Contraception 1996 Oct; 54(4): 207-8

توصف تكيسات المبايض الحميدة كحالة سلبية شائعة إضافية من Mirena[®].⁵ بجانب طرق (منع الحمل) الهرمونية المذكورة مسبقاً، هناك نطاق واسع من الأساليب والمنتجات غير المعتمدة على هرمون، مثل طرق منع الحمل الطبيعية (مثل، قياس مستوى الهرمون، أو طريقة درجة الحرارة)، طرق آلية (مثل الواقي الذكري أو العازل الأنثوي) أو طرق كيميائية (مثل المبيدات المنوية). لسوء الحظ، لا توفر أي من الطرق البديلة (بصرف النظر عن التعقيم النهائي) وسائل منع الحمل مع ما يقرب من نفس مستوى الاعتمادية كما تحققه الطرق المعتمدة على هرمون.

الكشف عن الاختراع

لذلك يكون غرض الاختراع الحالي هو توفير طريقة لمنع الحمل التي لا توفر فقط مستوى عالي نسبياً من اعتمادية منع الحمل كما تتحقق بواسطة طرق منع الحمل المعتمدة على هرمون، لكنها تُظهر أيضاً توافق أفضل.⁶ إن غرضاً آخر من الاختراع هو تحقيق نمط نزيف منتظم، أي طمث غير منتظم أقل، بسرعة أكثر.⁶

يتحقق الغرض طبقاً للاختراع بواسطة استخدام المركبات من الصيغة (1) داخل الرحم:



الصيغة (1)

15

حيث يكون R^6 و R^7 هما ذرة هيدروجين أو معا هما مجموعة α -methylene، أي بواسطة استخدام 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one أو 18-methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one داخل الرحم.

لقد وجد بشكل مثير للدهشة في استخدام 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one أو 18-methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -bis-methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one

20

⁵ Product monograph – Mirena 8th edition August 2009; Finland: Schering AG and Leiras Oy.

⁶ Andersson et al. Contraception 1994, 49:56-71

en-3-one داخل الرحم في جردان، أنه يمكننا توضيح إجراء تمييز بين التأثيرات الموضعية (الرحم) والنظامية (النسيج المحيط).

يتضح هذا التأثير بمقارنة التأثيرات الموضعية في الرحم (زيادة الوزن، انظر مثال 1؛ شكل 8/1 و 8/2) والتأثير النظامي، مثل، تقليل مستوى LH في جردان مستأصلة المبيض (شكل 8/3 و 8/4).

بالمقارنة مع LNG، تزيد المواد أيضا الفعالية الموضعية، حسب التوضيح بواسطة الحث القوي للجينات المعلمة المقابلة في تجربة إظهار جين. هكذا، يتدخل بصورة غير مباشرة IGFBP-1 في التأثير ضد oestrogenic للمواد المساعدة على الحمل على الرحم، ضمن أشياء أخرى. يوضح شكل 8/5 أنه يتم حث إظهار جين IGFBP-1 بواسطة المركب (أ)، حتى عند معدل إطلاق من IUS يكون أقل تقريبا سبع مرات منه مع levonorgestrel.

10 يكون الانحلال القوي المعلم الموضعي مقابل النظامي والفعالية المساعدة على الحمل المرتفعة للمواد كافي للتسبب في تأثير مانع للحمل فقط بسبب التأثيرات الموضعية. هكذا يمكن منع أو على الأقل تقليل بشكل كبير التأثيرات الجانبية التي تحدث بانتظام، مثل تلك التي تحدث مع استخدام مواد مساعدة على الحمل أخرى. بسبب تركيز المساعد على الحمل العالي الممكن، يمكن أيضا توقع تحكم سريع وأكبر وأفضل في النزيف.

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

بسبب الخصائص المذكورة للمادتين (أ) و(ب)، يكون الأخير مناسب جدا للاستخدام داخل الرحم في معالجة أمراض النساء، لكن بصفة خاصة أكثر في منع الحمل. يفضل هنا إعطاء داخل الرحم بواسطة نظام داخل الرحم.

25 يكون النظام داخل الرحم الذي يمكن استخدامه هو نظام بوليمر، كما يستخدم، على سبيل المثال، مع Mirena[®].

- يعرف الشخص الماهر في الفن تحضير IUS الذي يجري حسب الوصف، على سبيل المثال في براءة الاختراع الأوروبية رقم: (أب) 0652738.
- بالتالي يصنع أولاً المقوم النشط (أ) أو (ب) مع مادة دعامة بوليميرية في القضيب المركزي (اللب). قد يخلط المقوم النشط مع مادة دعامة بوليميرية، على سبيل المثال polydimethylsiloxane (PDMS)، بأي نسبة.
- 5 بعد عملية التشكيل، أي بعد الفلكنة، يحاط عادة اللب المحضر بهذه الطريقة في خطوة ثانية مع غشاء معتمد على بوليمر الذي يضمن تجريع منتظم خلال فترة طويلة. يمكن التحكم في معدل الإطلاق المرغوب بواسطة اختيار بوليمر وبواسطة سمك الغشاء.
- تكون البوليمرات المناسبة للغشاء هي أساساً نفس البوليمرات لأجل اللب (القضيب المركزي). لا بد من الإشارة هنا، على سبيل المثال، إلى polydimethylsiloxane الذي قد يكون اختياريًا fluorinated، أو أيضاً خلطات أخرى من البوليمرات. يفضل أن يكون سمك الغشاء حوالي 0.5 ملليمتر.
- 10 يستخدم الغشاء بواسطة أولاً انتفاخ أنبوب (الغشاء) المحضر من بوليمر المرغوب في مذب ثم إمرار اللب المحتوي على مقوم نشط إلى الأنبوب الذي لا يزال مننقح. يفضل أيضاً 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 أيضاً مع سيليكون في مكان السدادات.
- 15 قد تستخدم أنظمة لإطلاق جرعة يومية في معدل 1-500 ميكروجرام من المقوم النشط المحدد (أ) أو (ب) طبقاً للاختراع.
- 20 قد يتم هنا اختيار معدل إطلاق المقوم النشط (أ) ليكون نصف المقوم النشط (ب)، بسبب الفعالية العالية للمقوم الأول.
- بالتالي، يكون نطاق الجرعة المفضل الناتج للمقوم النشط (أ) هو 1-200 ميكروجرام/ اليوم، يفضل بوجه خاص 1-100 ميكروجرام/ اليوم بالتحديد 2-50 ميكروجرام/ اليوم. يكون معدل الجرعة المفضل للمقوم النشط (ب) هو 2-500 ميكروجرام/ اليوم، يفضل بوجه خاص 2-200 ميكروجرام/ اليوم، بالتحديد 5-100 ميكروجرام/ اليوم.
- 25

لذلك يتعلق أيضا الاختراع بنظام داخل الرحم يشتمل على المقوم النشط (أ) أو (ب)،
ويستخدم النظام داخل الرحم في منع الحمل.

وسائل تنفيذ الاختراع

تعمل الأمثلة أدناه على توضيح الاختراع.

5 تحضر progestins القابلة للاستخدام طبقا للاختراع، 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-

18-methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylene- (المركب (أ)) أو 19-nor-20-spirox-4-en-3-one

19-nor-20-spirox-4-en-3-one (المركب (ب))، حسب الوصف في الطلب الدولي رقم:

2008/000521 (المركب (أ): مثال 14(و)؛ المركب (ب): مثال 2).

10 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 الادميين، على سبيل المثال (انظر، على سبيل المثال، براءة الاختراع الأوروبية

رقم: (اب) 0652738). تكون البوليمرات التي يمكن استخدامها لتحضير القضيب هي

polysiloxanes و polysiloxane polymers مُعدلة (انظر على سبيل المثال الطلب الدول رقم:

(اب) 0652738، الطلب الدولي رقم: 00/29464 والطلب الدولي رقم: 00/00550).

15 بصفة خاصة، يحضر أولا اللب المشحون بمقوم نشط بواسطة فلكنة خليط من

(PEO -b-PDMS) polyethylene oxide block-polydimethylsiloxane copolymer،

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

20 bis(2,4-dichlorobenzoyl) peroxide المستخدم هنا كحفاز فلكنة.

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 هو حوالي

1 ملليمتر.

يغطي اللب المحتوي على مقوم نشط المحضر بهذه الطريقة بغشاء يتكون من PDMS،

25 (PTFPMS) polytrifluoropropylmethyilsiloxanes أو خليط مطاط صناعي

PTFPMS / PDMS (elastomeric mixture) (75٪ PTFPMS، 25٪ PDMS). يكون القطر

الداخلي لمادة الغشاء حوالي 1 ملليمتر، مع قطر خارجي حوالي 1.5 ملليمتر.

تجرى التغطية بقطع اللب والغشاء إلى طول 10-15 ملليمتر، مع غشاء أطول بدرجة قليلة (على التوالي تقريبا 1 ملليمتر عند كل طرف) من اللب، للتمكن من إحكام غلق أطراف الغشاء بسدادة 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 سيليكون أو يحكم غلقها مع سدادة صغيرة مصنوعة من PTFPMS.

طرق تطبيق الاختراع صناعيا

مثال 1

يتحقق عمل progestin داخل الرحم موضعيا مقارنة مع التأثيرات الجانبية النظامية (التفكك) على أساس دراسات باستخدام جرذان. يستجيب رحم الجرذان مستأصلة المبيض إلى ازدياد IUS يحتوي على progestin (قضبان) مع سقوط الغشاء الداخلي للرحم وزيادة الوزن. تتحدد أيضا تأثيرات progestin الموضعي على أساس التغيرات في إظهار جين. تستخدم مستويات مصل من هرمون ملوتن (luteinizing hormone) (LH) لاكتشاف تأثيرات نظامية لأجل progestin المعطى موضعيا. ترتفع مستويات مصل LH الأساسية من جرذان مستأصلة المبيض مقارنة بمستويات الحيوانات المقارنة السليمة. يمكن اكتشاف تأثير نظامي غير مرغوب لأجل progestin المعطى في الرحم بواسطة التقليل في مستوى LH.

الطريقة:

تعالج جرذان إناث مستأصلة المبيض مع estradiol (E2) لمدة 3 أيام (0.2 ميكروجرام/اليوم/ الحيوان، تجريع تحت الجلد). في اليوم 4، يزرع IUS (قضيب) داخل 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 ميكرو لتر من مثبت أس هيدروجيني لانحلال RLT (Qiagen, Hilden, Germany; #79216) باستخدام جهاز تجانس (Peqlab) Precellys24، Germany، Erlangen؛ 2.8 ملليمتر كريات خزفية؛ #91-PCS-CK28، 2 × 6000 دورة في الدقيقة). يستخدم 400 ميكرو لتر من المادة المتجانسة الناتجة لعزل RNA الكلي، باستخدام

مجموعة QIASymphony RNA (Qiagen, #931636) على ريبوت SP QIASymphony RNA لتحضير العينة تلقائياً. يجرى نسخ عكسي من 1 ميكروجرام إلى 4 ميكروجرام لأجل RNA الكلي باستخدام نظام تخليق شريط أول SuperScript III

(Invitrogen, Carlsbad, USA; #18080-051)

5 طبقاً لإجراء سداسي الأجزاء العشوائي. يجرى 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; IGFBP-1 Rn00565713_m1, Cyp26a1 Rn00590308_m1, PPIA Rn00690933_m1)

و Fast Blue qPCR MasterMix Plus

(Eurogentec, Liège, Belgium; #RT-QP2X-03+FB).

للتحديد الكمي النسبي، يستخدم A cyclophilin (PPIA) كمقارن داخلي المنشأ. تحسب مستويات الإظهار النسبية طبقاً لطريقة delta delta CT المقارنة.

15 النتائج

يُظهر 18-Methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one (المركب (أ)) و 18-methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one (المركب (ب)) تأثير موضعي معتمد على جرعة بواسطة اكتساب الوزن في قرن الرحم الذي يحمل IUS (شكل 8/1 و 8/2).

20 داخل نطاق الإطلاق المختبر (لأجل المركب (أ)): 0.6 – 10 ميكروجرام لكل حيوان ويوم، ولأجل المركب (ب): 1–45 ميكروجرام/ الحيوان واليوم) تُظهر كلا progestins عدم تقليل LH وبناء على ذلك عدم وجود تأثير جانبي نظامي، مع استثناء جرعة المركب (أ) 10 ميكروجرام/ الحيوان واليوم (شكل 8/3 و 8/4).

25 يشير نمط الحركة الدوائية من 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one و 18-methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one على التوالي، إلى معدل هبوط سريع جداً في كل الدراسات الأيضوية في المعمل (الكبد) بالإضافة إلى كل أنواع الحيوانات المدروسة في الجسم الحي.

بالنسبة للإعطاء الموضعي بواسطة IUS (قضبان) في جردان، يُظهر المركب (أ) تأثير أعلى بأربع إلى سبع أضعاف في حث إظهار الجين بخلاف levonorgestrel، مع معدلات إطلاق مماثلة (شكل 8/5 و 8/6). يدعم إضافيا هذا التأثير الموضعي العالي إمكانية تحقيق تأثيرات مساعدة على الحمل موضعية أقوى وأكثر سرعة على الرحم بدون التسبب في تأثيرات جانبية نظامية في العملية. 5

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

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

مثال 2

تتم دراسة عمل مستقبل المنشط للذكورة الأدمي (human androgen receptor) (hAR) بواسطة تحليل التنشيط العابر. لهذا، فإن تركيبات مختلفة من مواد الاختبار تكون للخلايا ذات الإظهار الثابت لمستقبل المنشط للذكورة الأدمي، ويمكن اكتشاف تنشيط مستقبل منشط للذكورة من خلال جين مُخبر. 20

الطريقة

لأجل دراسات التنشيط العابر، تستخدم خلايا PC3 (كارسينوما بروتستاتا أدمية) 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) (E15-49 PAA #200 /penicillin /ملي جزيئي جرامي BRL Gibco 100 #25030-024 ميكروجرام/ مليلتر 25

تزرع الخلايا عند 37° مئوية و 5% CO₂. يقابل وسط الاختبار وسط الزراعة، باستثناء أن يستبدل 10% FCS مع 5% FCS مع كاربون منشط (CCS). تبيزر الخلايا في عيون من طبق به 96 عين ("طبق زراعة (CulturPlate)" من #6005180 Packard) 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 (أ) (18-methyl-15β,16β-methylene-19-nor-20-spirox-4-) (ب) (18-methyl-6α,7α,15β,16β-bis-methylene-19-nor-20-spirox-en-3-one) والمركب (ب) (18-methyl-6α,7α,15β,16β-bis-methylene-19-nor-20-spirox-en-3-one) لهما القيمة 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 مُنشطة للذكور نظامية عندما تستخدم المركبات، حتى عندما تكون الاستخدامات في الرحم الموضعية لإنتاج مستويات مقوم نشط نظامي كذلك الملاحظة لأجل levonorgestrel مع استخدامات Mirena®.

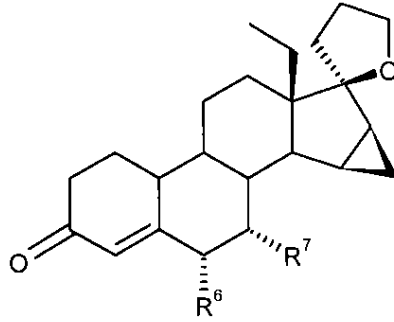
مثال 3

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

تحدد معدلات الإطلاق في المعمل المحددة في الأشكال 8/7 و 8/8 لقضيب مغلف مع غشاء PTFPMS.

عناصر الحماية

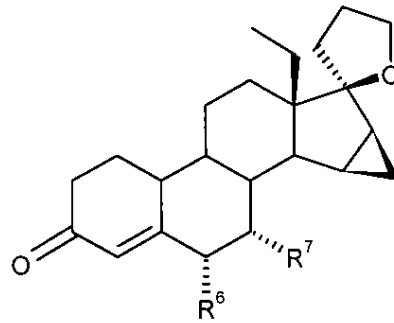
- 1- استخدام داخل الرحم يشتمل على 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4- en-3-ones من الصيغة العامة (1)، 2



الصيغة (1) 3

حيث قد يكون R⁶ و R⁷ هما ذرة هيدروجين أو قد يكونا معا هما مجموعة α -methylene. 4

- 2- نظام داخل الرحم (intrauterine system) يشتمل على 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-ones من الصيغة العامة (1)، 2



الصيغة (1) 3

حيث قد يكون R⁶ و R⁷ هما ذرة هيدروجين أو قد يكونا معا هما مجموعة α -methylene. 4

- 3- نظام داخل الرحم (intrauterine system) طبقا لعنصر الحماية 2، يشتمل على 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one. 2

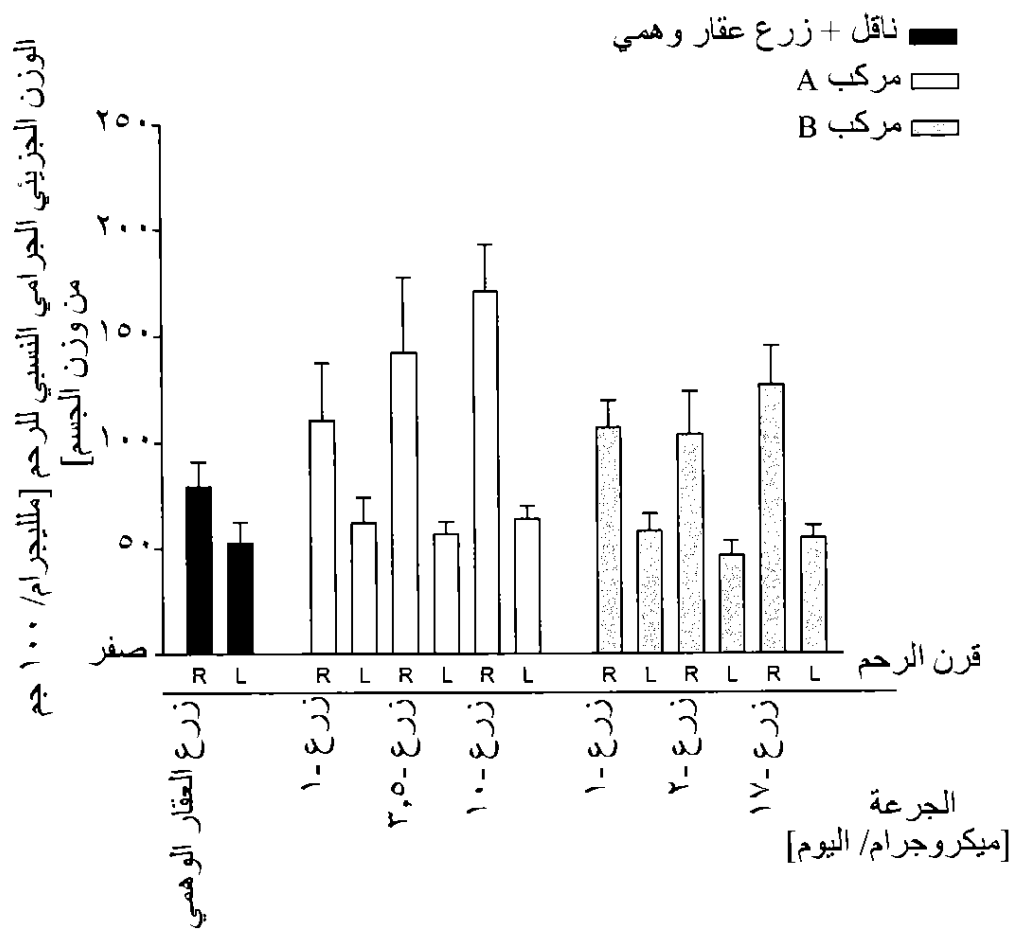
- 4- نظام داخل الرحم (intrauterine system) طبقا لعنصر الحماية 2، يشتمل على 18-methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one. 2

- 5- نظام داخل الرحم (intrauterine system) طبقا لعنصر الحماية 3، يتميز أن الجرعة اليومية من 1-200 ميكروجرام من 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one يتم إطلاقها من النظام. 3

- 6- نظام داخل الرحم (intrauterine system) طبقا لعنصر الحماية 5، يتميز أن الجرعة اليومية من 1-100 ميكروجرام من 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one يتم إطلاقها من النظام. 1 2 3
- 7- نظام داخل الرحم (intrauterine system) طبقا لعنصر الحماية 6، يتميز أن الجرعة اليومية من 2-50 ميكروجرام من 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one يتم إطلاقها من النظام. 1 2 3
- 8- نظام داخل الرحم (intrauterine system) طبقا لعنصر الحماية 4، يتميز أن الجرعة اليومية من 2-500 ميكروجرام من 18-methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one يتم إطلاقها من النظام. 1 2 3
- 9- نظام داخل الرحم (intrauterine system) طبقا لعنصر الحماية 8، يتميز بأن الجرعة اليومية من 2-200 ميكروجرام من 18-methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one يتم إطلاقها من النظام. 1 2 3
- 10- نظام داخل الرحم (intrauterine system) طبقا لعنصر الحماية 9، يتميز بأن الجرعة اليومية من 5-100 ميكروجرام من 18-methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one يتم إطلاقها من النظام. 1 2 3
- 11- نظام داخل الرحم (intrauterine system) طبقا لأي من عناصر الحماية 2-10 للاستخدام في منع الحمل. 1 2
- 12- نظام داخل الرحم (intrauterine system) طبقا لأي من عناصر الحماية 2-10 للاستخدام في معالجة أمراض النساء، باستثناء الاستخدام في معالجة غزارة الطمث وأشكال أخرى من اضطرابات نزيف الرحم. 1 2 3
- 13- استخدام 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one في منع الحمل ومعالجة أمراض النساء، باستثناء الاستخدام في معالجة غزارة الطمث وأشكال أخرى من اضطرابات نزيف الرحم. 1 2 3

8/1

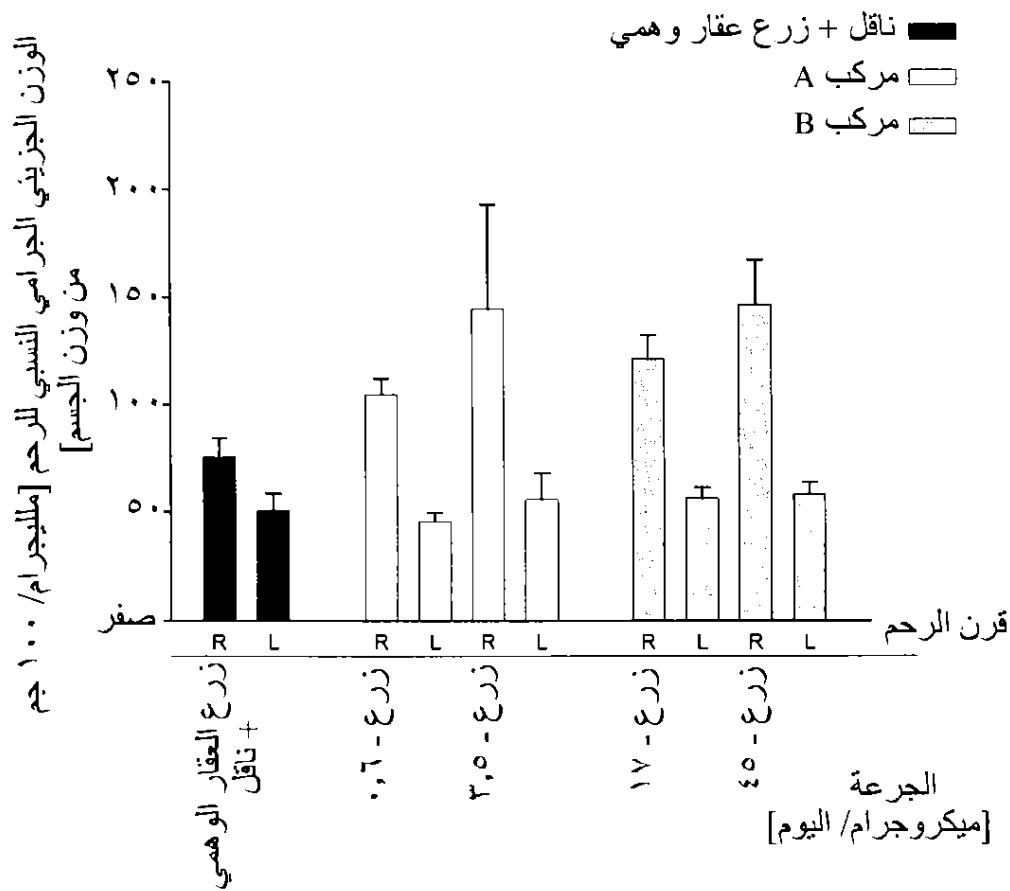
شكل 1



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

8/2

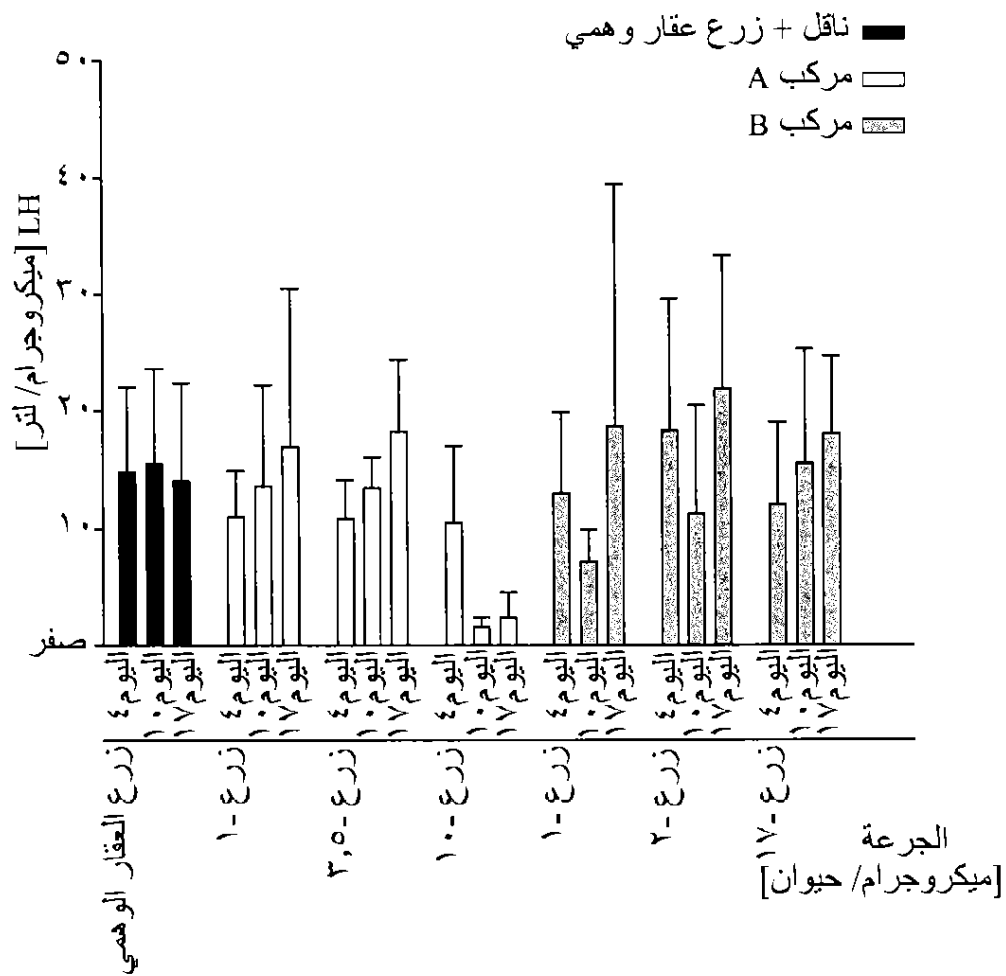
شكل 2



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

8/3

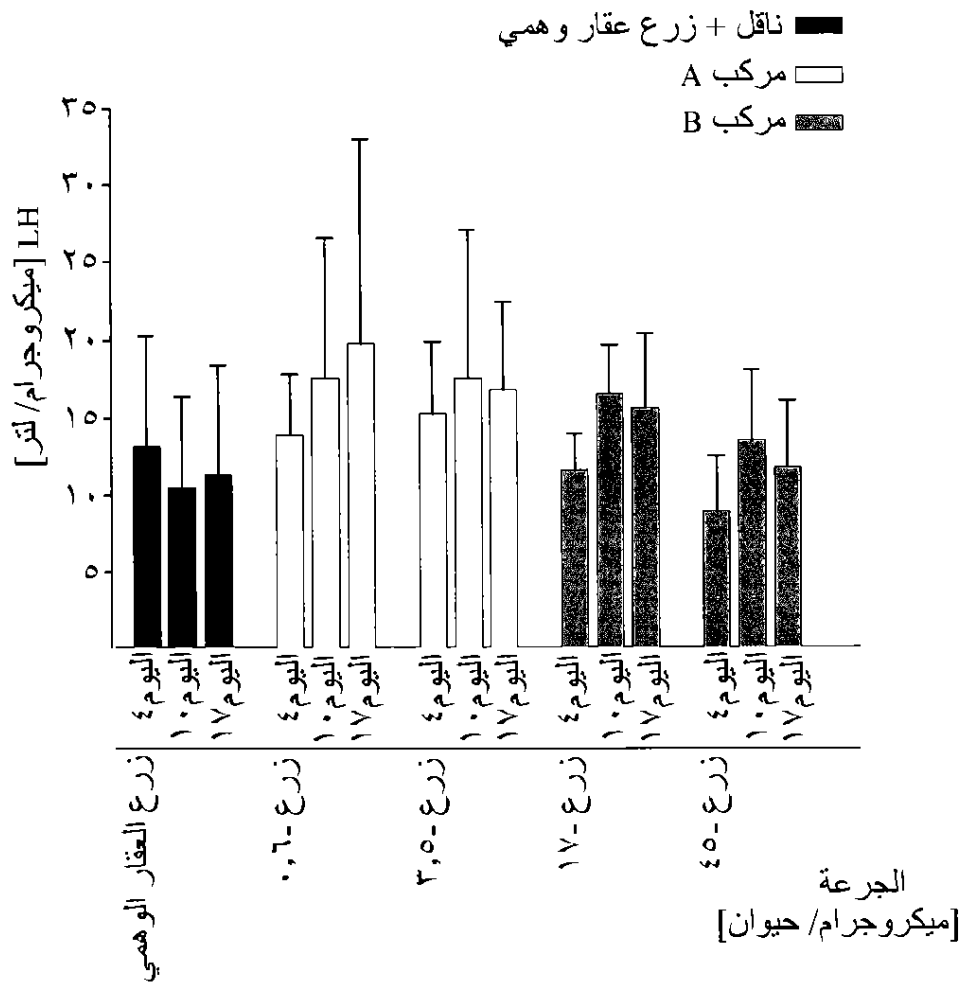
شكل 3



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.

8/4

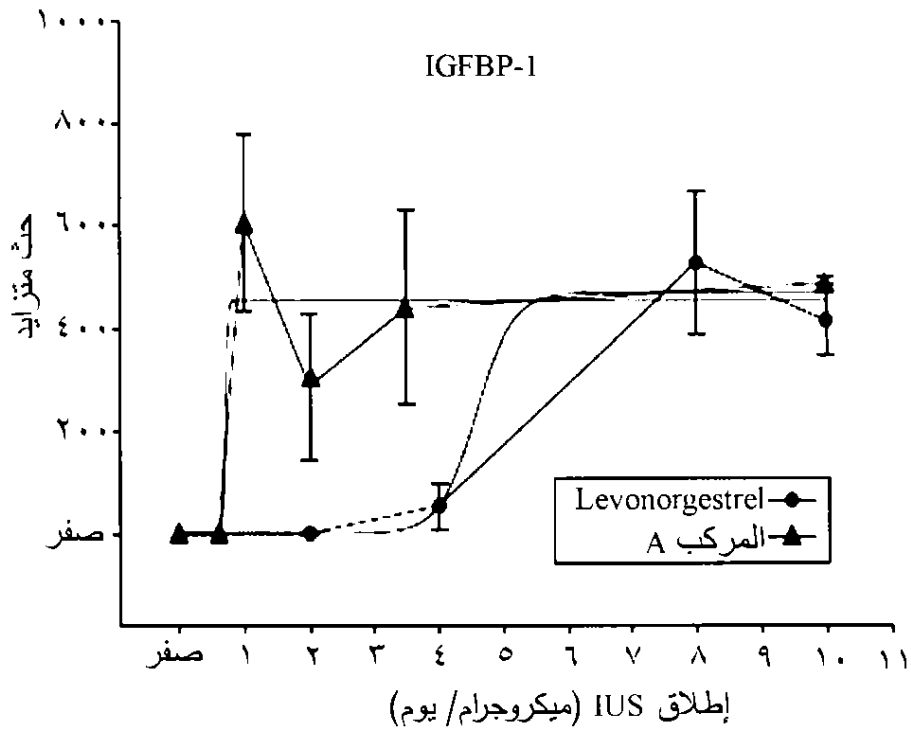
شكل 4



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.

8/5

شكل 5

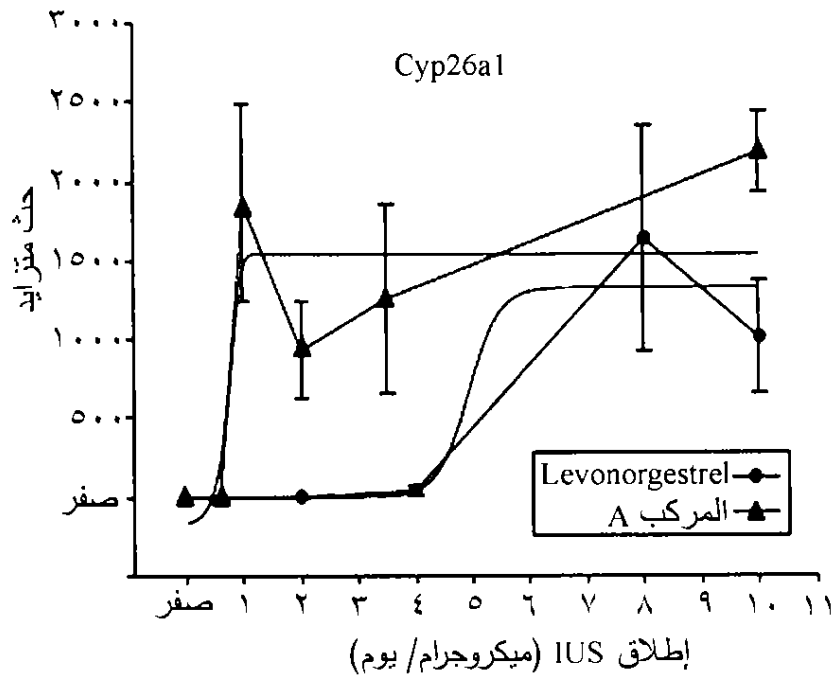


يظهر المركب A زيادة متميزة في إظهار جيني في مدي جرعة من 1 ميكروجرام/يوم أو أكثر.

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

8/6

شكل 6



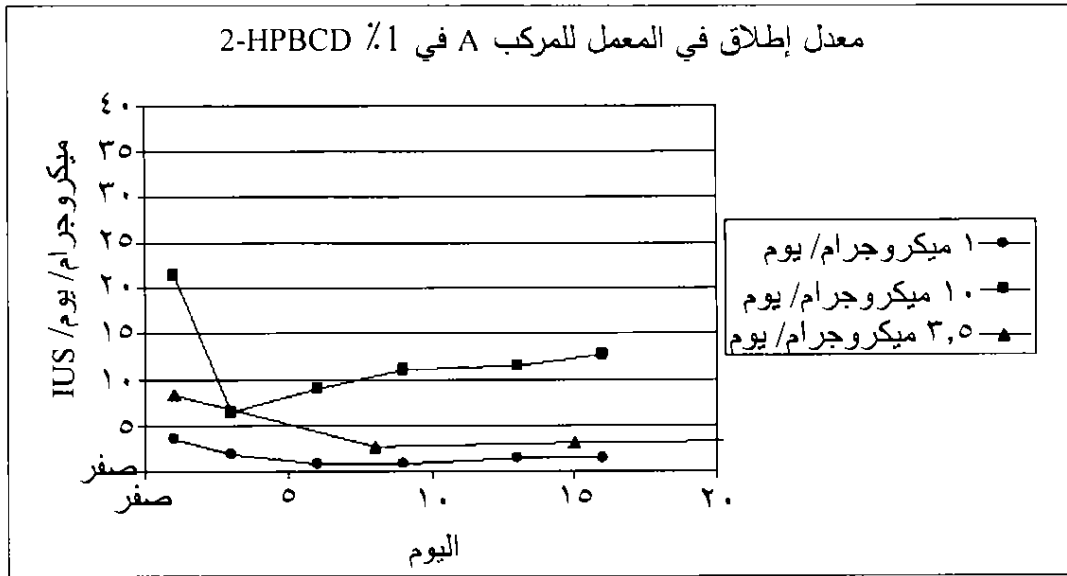
يظهر المركب A زيادة متميزة في إظهار جيني في مدي جرعة من 1 ميكروجرام/يوم أو أكثر.

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

8/7

شكل 7

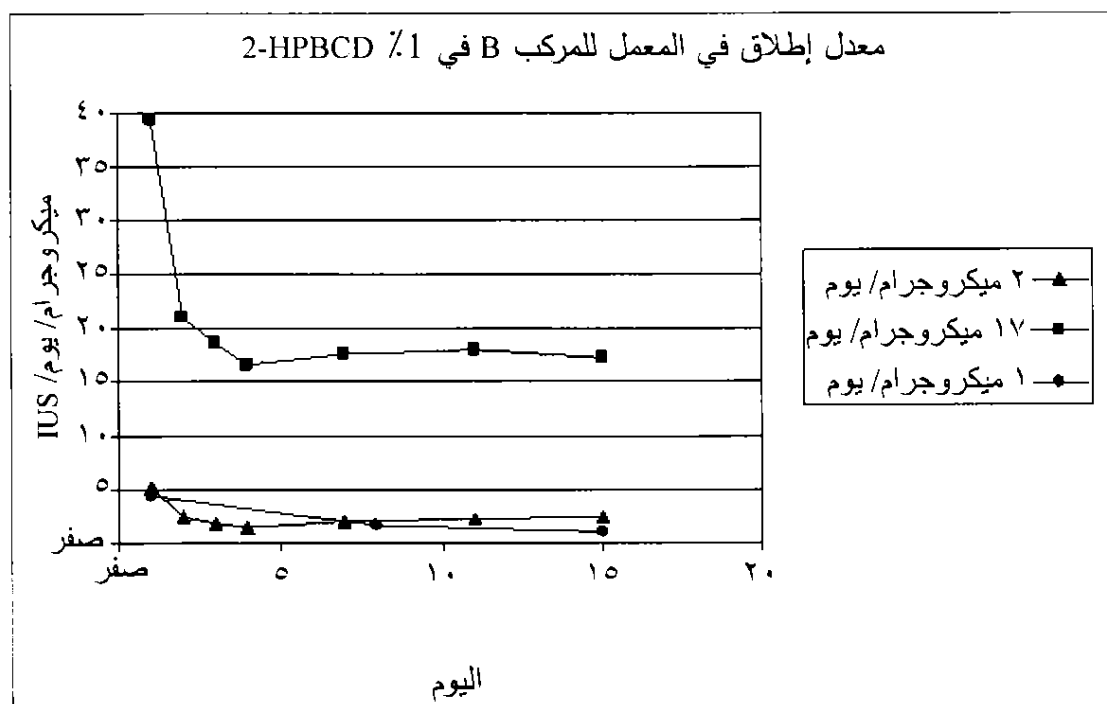
معدلات إطلاق في المعمل للمركب A (الأيسر) والمركب B (الأيمن) في
2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin



8/8

شكل 8

معدلات إطلاق في المعمل للمركب A (الأيسر) والمركب B (الأيمن) في
2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin





**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 telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande

N° de la demande : 37444	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 INTRA-UTÉRINE DE 18-MÉTHYL-15 BÊTA, 16-BÊTA-MÉTHYLÈNE-19-NOR-20-SPIROX-4-EN-3-ONES, SYSTÈME INTRA-UTÉRIN CONTENANT DU 18-MÉTHYL-15 BÊTA, 16-BÊTA-MÉTHYLÈNE-19-NOR-20-SPIROX-4-EN-3-ONES, ET UTILISATION DESDITS COMPOSÉS POUR LA CONTRACEPTION ET LES TRAITEMENTS GYNÉCOLOGIQUES.

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 brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site <http://worldwide.espacenet.com>, et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.

Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :

Partie 1 : Considérations générales

- Cadre 1 : Base du présent rapport
- Cadre 2 : Priorité
- Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés

Partie 2 : Rapport de recherche

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité

- Cadre 4 : Remarques de clarté
- Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle
- Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée
- Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention

Examineur: R. TELLAA

Date d'établissement du rapport : 17/10/2016

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
13
- Planches de dessin
15 -22

Partie 2 : Rapport de recherche**Classement de l'objet de la demande :**

CIB : A61K31/58, A61P15/18

CPC : A61K31/58; A61K9/0039

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, ORBIT, PUBCHEM, SCIENCEDIRECT

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	WO2008000521; BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; 03/ 01/2008.	1
Y		1-12
Y	P LÄHTEENMÄKI et al; THE LEVONORGESTREL INTRAUTERINE SYSTEM IN CONTRACEPTION; 01/10/2000.	1-12
Y	S CAMERON ET AL; CONTRACEPTION AND GYNAECOLOGICAL CARE; 01/04/2009	1-12
Y	WO0152857; SCHERING AG [DE]; HEIL WOLFGANG [DE]; HILMANN JUERGEN [DE]; 26/07/2001.	1-12
Y	WO2008107373;BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; MOELLER CARSTEN [DE]; KAUFMANN ULRIKE [DE]; 12/09/2008	1-12

***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 » Eventuelles 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 4 : Remarques de clarté*

Les revendications 1 -13 ne rependent aux exigences de l'article 35 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13

- a- La nouveauté et l'activité inventive, des revendications 1-10 a été examinée sur la base d'une revendication de produit, dans ce cas, sur celle d'un dispositif médical, comme par exemple un implant.
- b- Le même jugement s'applique aux revendications 11-12 qui ont pour objet une utilisation d'un «système intra-utérin". Cependant, ce ne sont pas des composés et des compositions, mais des dispositifs médicaux, comme par exemple des implants.

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 2-12 Revendications 1	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1-12	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-12 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 : THE LEVONORGESTREL INTRAUTERINE SYSTEM IN CONTRACEPTION

1. Nouveauté (N) :

Le document D1 revendique les composés de l'ensemble de la présente demande, et 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 de la revendication 1 n'est pas nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D2 considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet des revendications 2-12 décrit un système contenant du lévonorgestrel intra-utérin "LNG IUS" (page 693, colonne gauche, paragraphe 1 - page 694, colonne gauche, paragraphe 1). "LNG IUS" est décrit comme très efficace dans la contraception réversible (la page 695, colonne gauche, paragraphe 3 - colonne droite, paragraphe 1). "LNG IUS" a un bon profil effets secondaires dans l'utilisation à long terme (page 696, colonne gauche, paragraphe 2 - colonne droite, paragraphe

4, tableau 3).

L'objet des revendications 2-12 diffère de D2 par le composé chimique qui est utilisé dans le système intra-utérin.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme fournir un système intra-utérin alternatif qui est adapté pour une utilisation dans la contraception.

La solution est évidente pour l'homme de métier à l'égard de l'art antérieur pour les raisons suivantes :

Le document D1 décrit des composés pour la contraception et pour traiter, entre autres, les affections prémenstruels (page 6, ligne 7, revendications 1-6). Les composés revendiqués dans la présente demande sont choisis parmi la liste des composés préférés de D1 (revendication 6). Par conséquent, 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 fournir un système intra-utérin alternatif.

Par conséquent, l'objet des revendications 2-12 n'implique pas d'activité inventive 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 invention 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 de la revendication 13 concerne une méthode de traitement thérapeutique qui ne sont pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi N° 17-97 tel que modifiée et complétée par la loi 23-13.