



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2020 00640**

(22) Data de depozit: **04/05/2020**

(41) Data publicării cererii:
29/04/2022 BOPI nr. **4/2022**

(71) Solicitant:
• **NORDIC GROUP B.V., SIRIUSDREEF 41,
HOOFDDORP, NL**

(72) Inventatori:
• **ROLANDE VAN TOMME SOPHIE,
TOLWEG 15, 3741 LM, BAARN, NL;**

• **SCHRAM HANS, 38 RUE DES
VENDANGEURS, 94440, MAROLLES EN
BRIE, FR;**
• **HERMAN-DEMARS HELENE, 4 SQUARE
HENRY BATAILLE, 75016, PARIS, FR**

(74) Mandatar:
**ROMINVENT S.A.,
STR. ERMIL PANGRATTI NR.35,
SECTOR 1, 011882, BUCUREȘTI**

(54) **FORMĂ ORALĂ DE MIFEPRISTONĂ PENTRU ÎN UTILIZARE
ÎN MATURAREA COLULUI UTERIN ȘI INDUCEREA NAȘTERII**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o formulare dozată orală de mifepristonă pentru utilizare în maturarea colului uterin și inducerea nașterii. Formularea, conform invenției, cuprinde o cantitate selectată din grupul constând din 75 mg, 150 mg sau 300 mg de mifepristonă și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, eventual, în com-

binăție cu un agent terapeutic suplimentar ales dintre prostaglandine, analogi ai acestora și oxitocină, respectiv, un tratament manual sau combinația acestora, utilizate în inducerea travaliului.

Revendicări: 10

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI	
Cerere de brevet de invenție	
Nr.	a 20 00 640
Data depozit	04-05-2020

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI	
CERERE DE MODEL DE UTILITATE	
Nr.	u 20 00 012
Data de depozit	04-05-2020

80
02

Descriere

Formă orală de mifepristonă pentru utilizare în maturarea colului uterin și inducerea nașterii

DOMENIUL INVENȚIEI

[1] Invenția de față se referă la noi doze ale unei forme orale de mifepristonă pentru utilizare în maturarea colului uterin și inducerea nașterii.

DOMENIUL TEHNIC

- [2] Lungimea medie a gestației umane este de 280 de zile, sau 40 de săptămâni, din prima zi a ultimei perioade menstruale a femeii. O sarcină este considerată înainte de termen de la 37 de săptămâni la 39 de săptămâni de gestație, la termen de la 39 de săptămâni până la 41 de săptămâni de gestație, și trecută de termen de la 41 de săptămâni până la 42 de săptămâni de gestație.
- [3] Inducerea nașterii este definită ca procesul de stimulare artificială a uterului pentru a începe travaliul. Inducerea travaliului poate fi necesară în diferite situații, și în special acolo unde există riscuri pentru sănătatea copilului sau sănătatea mamei, atunci când s-a rupt apa, dar colul este nefavorabil, sau atunci când mama are o sarcină de mai mult de 40 de săptămâni și travaliul nu a început natural.
- [4] Prima etapă poate fi o dilatare manuală a colului pentru a rupe manual membranele amniotice și a induce contracțiile uterului depinzând de vârsta gestațională și urgența nașterii.
- [5] O altă tehnică obișnuită de inducere a travaliului este de a insera un cateter cu balon în cervix pentru a îl ajuta să se dilate, astfel încât copilul să poată trece prin canalul de naștere. Un cateter cu balon este un tub lung, de cauciuc, cu un balon gonflabil la un capăt, care poate fi umplut cu aer sau apă sterilă. Atunci când balonul se umflă în interiorul colului, pune presiune pe celulele cervicale, ajutând la dilatarea acestuia și crescând răspunsul țesutului la oxitocină și prostaglandine, și astfel crescând contracțiile uterului.

- [6] Inducerea nașterii poate fi de asemenea realizată prin administrarea de prostaglandine (PGE2 și PGF2a) sau analogi ai prostaglandinelor. Prostaglandinele sunt hormoni produși în întregul corp, care induc travaliul. Acestea sunt aplicate local în vagin sub formă de comprimate, geluri, supozitoare și ovule pentru a reduce efectele secundare. Doza, numărul de doze și timpul dintre doze variază considerabil. Ovulele cu eliberare prelungită reduc necesitatea de doze repetate și astfel numărul de examinări vaginale. Dinoprostona, o prostaglandină PGE2, maturează colul și induce contracții uterine. Misoprostolul este un analog de prostaglandină PGE1 și este utilizat în mod obișnuit pentru a începe travaliul. Prostaglandinele și analogii prostaglandinelor produc contracții și maturarea, eliminarea sau subțierea colului.
- [7] Oxitocina este un hormon peptidic produs în mod natural de hipotalamus și este eliberat de glanda pituitară posterioară. Aceasta produce dilatația colului și contracții uterine. Cu toate acestea, oxitocina nu este eficace atunci când colul este nefavorabil.
- [8] Dacă starea colului este nefavorabilă, un proces de maturare este în general utilizat înainte de inducere, pentru a scurta durata inducerii și a maximiza posibilitatea nașterii vaginale. Acesta este o parte a inducerii travaliului.
- [9] Un col uterin este considerat nefavorabil atunci când nu este pregătit în mod adecvat pentru o naștere vaginală. În cererea de față, se consideră că cervixul este nefavorabil atunci când scorul Bishop este mai mic de 6, sau 6. Un col uterin favorabil este unul în care scorul Bishop este mai mare de 6.
- [10] Altfel spus, inducerea travaliului cuprinde coacerea colului uterin sau maturarea colului uterin pentru a facilita inducerea travaliului, care constă în inducerea contracțiilor uterine. Într-adevăr, maturarea colului uterin, denumită de asemenea și eliminarea colului uterin sau maturare cervicală, constă în înmuierea colului uterin. Înainte de eliminare, colul uterin este ca un gât lung de sticlă, de obicei de lungime de patru centimetri. Pe întreaga durată a sarcinii, colul uterin este închis strâns și protejat de un dop de mucus. Atunci când colul uterin este eliminat, dopul de mucus este eliberat și trece prin vagin. Pe măsură ce eliminarea are loc, colul uterin se

scurtează apoi, sau se elimină, trăgându-se în sus în uter și devenind parte a peretelui uterin inferior. Eliminarea poate fi măsurată în procente, de la zero procente (neeliminat), la 100 de procente, ceea ce indică un col uterin subțire ca hârtia. Eliminarea este însoțită de dilatație a colului uterin. Dilatația colului uterin este deschiderea colului uterin.

- [11] Mifepristona este recunoscută ca componentă a unui avort sigur și este inclusă în WHO Model Lists of Essential Medicines (WHO Model Lists of Essential Medicines 21st List (2019) (disponibilă pe <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>). Administrarea a 200 mg de mifepristonă oral a fost studiată anterior. Într-unul din studii, această doză s-a dovedit a îmbunătăți scorul Bishop după 24 de ore față de placebo și a reduce utilizarea prostaglandinei, dar aceste descoperiri nu au fost statistic semnificative (D. Wing et al, Mifepristone for Preinduction Cervical Ripening Beyond 41 Weeks' Gestation: A Randomized Controlled Trial, *Obstetrics & Gynecology*, 96 (4) October 2000, pp. 843-548). Un studiu clinic a descoperit că mifepristona a fost eficientă în inducerea maturării colului uterin și travaliului într-o sarcină la termen. În conformitate cu acest studiu, deoarece mifepristona a dovedit capacitate de a induce maturarea colului uterin în sarcina la termen, studii comparative sunt necesare pentru a descoperi în ce situații, vârste gestaționale, indicații și combinații cu alte metode de inducere a travaliului, utilizarea acesteia ar fi cea mai eficace și mai sigură (O.R. Baev et al., Outcomes de mifepristone usage for cervical ripening and induction of labour in full-term pregnancy. Randomized controlled trial, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 217 (2017) 144–149). Cu toate acestea, un studiu care să compare eficacitatea mifepristonei la doza de 50, 100, 200, 400 și 600 mg de mifepristonă față de placebo a tras concluzia că mifepristona nu a fost mai eficace decât placebo-ul, indiferent de doză (de la 50 la 600 mg) (N.Berkane et al, Use de mifepristone to ripen the cervix and induce labor in term pregnancies, *American Journal of Obstetrics și Gynecology* (2005) 192, 114-20).

[12] Astfel, există necesitatea de a se adapta la diferite tratamente, în paralel având o bună eficiență de maturare a colului uterin și inducere a travaliului.

REZUMATUL INVENȚIEI

[13] Invenția de față furnizează noi doze de formulare orală de mifepristonă pentru utilizare în inducerea travaliului.

[14] Într-adevăr, după cum a fost demonstrat mai sus, există informații insuficiente disponibile din studii clinice pentru a sprijini utilizarea mifepristonei pentru a induce travaliul și foarte puține informații disponibile asupra efectelor asupra copilului. Adițional, doza existentă nu poate fi ajustată pentru toate femeile.

[15] Mai specific, obiectivul invenției este o formulare orală de mifepristonă cuprinzând o cantitate de mifepristonă selectată din grupul constând din 75mg, 150 mg or 300 mg, pentru utilizare în inducerea travaliului la o femeie gravidă cu cel puțin 37 de săptămâni gestație și un col uterin nefavorabil cu un scor Bishop între de la 0 la 6.

[16] În mod avantajos, femeia gravidă poate fi în cel puțin 40 de săptămâni gestație, de preferință în cel puțin 41 de săptămâni gestație.

[17] În mod avantajos, femeia gravidă menționată a fost supusă unei cezariene anterioare, de preferință formularea orală de mifepristonă menționată cuprinde 75 mg de mifepristonă.

[18] Într-o primă concretizare, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, cuprinde 75mg sau 150mg de mifepristonă atunci când femeia gravidă menționată este multipară.

[19] De preferință, femeia gravidă menționată este multipară atunci când a experimentat 2 sau mai multe nașteri anterioare.

[20] De preferință, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, cuprinde 75 mg de mifepristonă atunci când femeia gravidă menționată este multipară și a fost supusă deja unei cezariene.

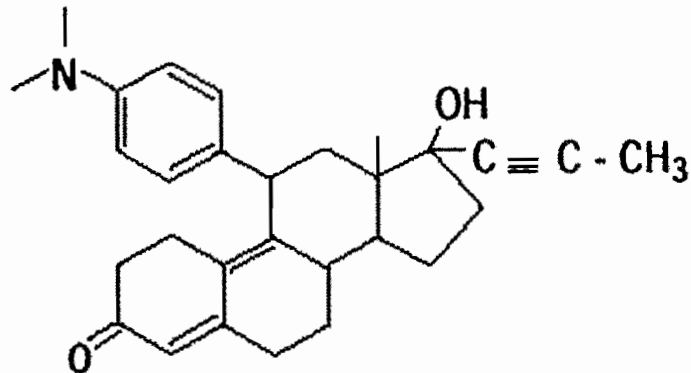
- [21] Într-o a doua concretizare, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, cuprinde 150 mg sau 300 mg de mifepristonă atunci când femeia gravidă menționată este nulipară. În mod avantajos, scorul Bishop al femeii gravide poate fi 5 sau mai puțin de 5, mai preferabil 4 sau mai puțin de 4.
- [22] În a treia concretizare, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, cuprinde 150mg sau 300mg de mifepristonă atunci când femeia gravidă menționată este primipară.
- [23] De preferință, femeia gravidă primipară menționată a experimentat o naștere anterioară.
- [24] În mod avantajos, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate fi utilizată pentru administrare unică la femeia gravidă.
- [25] În mod avantajos, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate fi administrată suplimentar la femeia gravidă la 24 de ore \pm 6 ore sau 48 de ore \pm 6 ore după prima administrare dacă scorul Bishop este încă 6 sau mai mic de 6.
- [26] În mod avantajos, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate crește scorul Bishop cel puțin la 24 de ore \pm 6 ore după prima administrare.
- [27] Într-o concretizare preferată, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate crește scorul Bishop al femeii gravide la 2 sau la cel puțin 2.
- [28] În mod avantajos, inducerea travaliului este ambulatorie.
- [29] În mod avantajos, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate fi utilizată în combinație cu cel puțin un agent terapeutic suplimentar sau tratament manual ales dintre prostaglandine, analogi ai prostaglandinelor, oxitocină, cateter cu balon, dilatare manuală, și combinația acestora.

- [30] În mod avantajos, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate fi o formă orală solidă aleasă dintre comprimat, capsulă, formă dozată dispersabilă oral, plic, granule, pulbere.
- [31] Într-o concretizare preferată, forma orală de mifepristonă este un comprimat, de preferință un comprimat care poate fi sfărâmat.
- [32] În mod avantajos, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate cuprinde suplimentar cel puțin un excipient farmaceutic acceptabil ales dintre purtători, agenți de încărcare, diluanți, conservanți, agenți lianți, agent de umectare, agenți de dispersie, îndulcitor, agenți de aromatizare, agenți de colorare, agenți de fluiditate.
- [33] În cea mai preferată concretizare, formularea orală de mifepristonă din invenție, este un comprimat, de preferință un comprimat care poate fi sfărâmat, și cuprinde suplimentar amidon de porumb, povidonă (E1201), stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal și celuloză microcristalină.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

- [34] Invenția de față furnizează noi doze de formulare orală de mifepristonă.
- [35] Primul obiectiv al invenției este o formulare orală de mifepristonă cuprinzând o cantitate de mifepristonă selectată din grupul constând din 75mg, 150 mg sau 300 mg, pentru utilizare în inducerea travaliului la o femeie gravidă cu cel puțin 37 de săptămâni de gestație și un col uterin nefavorabil cu un scor Bishop între 0 la 6.
- [36] Mifepristona (numărul CAS: 84371-65-3), cunoscută de asemenea sub denumirea de RU-486, este un antiprogesteron steroidian cu formula următoare:

[Structura chimică 1]



[37] În prezența progesteronului, aceasta acționează ca antagonist competitiv pe receptorii progesteronului. Ca rezultat al retragerii efectului inhibitor al progesteronului, există o creștere a sintezei prostaglandinei. Sensibilitatea miometrului la activitatea de inducere a contracțiilor a prostaglandinei crește marcat după administrarea mifepristonei.

[38] În conformitate cu invenția de față, dozele de mifepristonă sunt utile pentru inducerea travaliului la o femeie gravidă care este la termen, adică, o femeie care este gravidă în cel puțin 37 de săptămâni, de preferință cel puțin 40 de săptămâni, mai preferabil 41 de săptămâni. Dozele de formulare orală de mifepristonă în conformitate cu invenția, sunt utilizate specific pentru maturarea colului uterin și astfel inducerea travaliului la femeile la termen.

[39] De preferință, scorul Bishop al femeii gravide poate fi 6 sau mai puțin de 6 mai preferabil 5 sau mai puțin de 5 și chiar mai preferabil 4 sau mai puțin de 4. Scorul Bishop, cunoscut de asemenea și sub denumirea de scor pelvian, este utilizat în mod obișnuit pentru a nota cât este de gata colul uterin pentru inducerea travaliului. Scorul Bishop dă puncte la 5 măsurători ale examinării pelviene: dilatația, eliminarea colului uterin, staționarea fătului, consistența colului uterin, și poziția colului uterin. Fiecare măsurătoare este dată cu un sub-scor între 0 și 3, astfel:

[40] [Tabelul 1]

Examen al colului uterin	0 puncte	1 punct	2 puncte	3 puncte
Dilatația	Închis	1-2 cm	3-4 cm	5-6 cm
Eliminarea (%)	0-30%	40-50%	60-70%	80% și mai mare
Staționarea	-3	-2	-1, 0	+1, +2
Consistențe colului uterin	Fermă	Medie	Moale	
Poziția colului uterin	Posteroară	Mediană	Anterioară	

[41] În conformitate cu una din concretizările invenției, femeia gravidă menționată este multipară și a fost supusă unei cezariene anterioare, de preferință formularea orală de mifepristonă menționată cuprinde 75 mg de mifepristonă.

[42] Într-o primă concretizare, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate cuprinde 75mg sau 150mg de mifepristonă atunci când femeia gravidă menționată este multipară. Multipar este termenul medical pentru o femeie care a experimentat sau mai multe nașteri anterioare. Cu toate acestea, în contextul invenției de față, multipară denumește o femeie care a experimentat două sau mai multe nașteri anterioare. În conformitate cu prima concretizare, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate cuprinde 75mg sau 150mg de mifepristonă atunci când femeia gravidă menționată a experimentat 2 sau mai multe nașteri anterioare.

[43] În a doua concretizare, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate cuprinde 150 mg sau 300 mg de mifepristonă atunci când femeia gravidă menționată este nulipară. Nulipară este termenul medical pentru o femeie care nu a născut.

- [44] În a treia concretizare, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate cuprinde 150 mg sau 300 mg de mifepristonă atunci când femeia gravidă menționată este primipară. Primipară este termenul medical pentru o femeie care a născut doar un copil. În conformitate cu a treia concretizare, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate cuprinde 150 mg sau 300 mg de mifepristonă atunci când femeia gravidă menționată a experimentat o naștere anterioară.
- [45] Formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate fi utilizată pentru administrare unică la femeia gravidă. Formularea orală de mifepristonă a invenției poate fi dozată odată la femeia gravidă în ziua sosirii ei la inducția nașterii. În această concretizare, administrarea unică este îndeajuns pentru a induce maturarea colului uterin și nici o administrare suplimentară a formulării orale de mifepristonă, agent terapeutic sau tratament manual menționate nu este necesară pentru inducerea travaliului.
- [46] Formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate fi administrată suplimentar la femeia gravidă la 24 de ore \pm 6 ore sau 48 de ore \pm 6 ore după prima administrare dacă scorul Bishop al acesteia este încă 6 sau mai mic de 6.
- [47] În mod avantajos, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate crește scorul Bishop cel puțin la 24 de ore \pm 6 ore după prima administrare.
- [48] În conformitate cu un aspect invenției, formularea orală de mifepristonă cuprinzând o cantitate selectată din grupul constând din 75mg, 150 mg sau 300 mg de mifepristonă, și formularea menționată este pentru utilizare în inducerea travaliului la o femeie gravidă cu cel puțin 37 de săptămâni gestație și un col uterin nefavorabil cu un scor Bishop de 6 sau mai puțin de 6, și în care:
- în ziua 0: mifepristona este administrată odată la femeia gravidă menționată, și dacă nu există semne de naștere

- opțional în ziua 1: scorul Bishop al femeii gravide menționată este determinat, și/sau
- Opțional în ziua 2: scorul Bishop al femeii gravide menționată este determinat, și atunci când un scor Bishop de peste 6 este observat, femeia gravidă va fi tratată cu compus de inducere a travaliului sau metode de inducere a travaliului în conformitate un protocol standard. Protocoalele standard pot fi găsite în WHO recommendations for induction of labour (ISBN: 978 92 4 150115 6) sau pot fi adaptate de medic.

[49] În conformitate cu una din concretizări, formularea orală de mifepristonă cuprinzând o cantitate selectată din grupul constând din 75 mg, 150 mg sau 300 mg de mifepristonă este pentru utilizare în inducerea travaliului la o femeie gravidă cu cel puțin 37 de săptămâni gestație și un col uterin nefavorabil, cu un scor Bishop of 6 sau mai puțin de 6, și în care formularea orală de mifepristonă menționată este administrată doar odată la femeia gravidă menționată în ziua 0. Ziua 0 este ziua sosirii acesteia la inducerea travaliului. În această concretizare, formularea orală de mifepristonă este suficientă pentru a induce travaliul, și induce travaliul la femeia gravidă menționată în 1 sau 2 zile, fără administrarea suplimentară a altor agenți terapeutici sau tratament manual utilizate convențional pentru inducerea travaliului.

[50] În conformitate cu o altă concretizare, formularea orală de mifepristonă cuprinzând o cantitate selectată din grupul constând din 75 mg, 150 mg sau 300 mg de mifepristonă is pentru utilizare în inducerea travaliului la o femeie gravidă cu cel puțin 37 de săptămâni gestație și un col uterin nefavorabil cu un scor Bishop de 6 sau mai puțin de 6, și în care formularea orală de mifepristonă menționată este administrată pentru prima dată în ziua 0, și fără nici un semn de naștere, scorul Bishop al femeii menționate este determinat în ziua 1 și/sau ziua 2, și formularea orală de mifepristonă menționată poate fi administrată suplimentar în ziua 1 sau în ziua 2. În această concretizare, femeia gravidă primește o primă doză din formularea orală de mifepristonă a invenției în ziua 0. Apoi scorul Bishop poate fi evaluat în ziua 1 și/sau în ziua 2. În conformitate cu scorul Bishop al femeii gravide menționate, formularea orală de mifepristonă în conformitate cu invenția, poate fi

administrată suplimentar fie în ziua 1, după evaluarea scorului Bishop în ziua 1 sau înainte de evaluarea scorului Bishop în ziua 2, sau poate fi administrată suplimentar în ziua 2, după evaluarea scorului Bishop în ziua 1 și/sau în ziua 2. Specialistul poate să determine momentul de administrare a unei a doua doze de formulare orală de mifepristonă la femeia gravidă menționată în conformitate cu scorul Bishop.

- [51] Formularea orală de mifepristonă în conformitate cu invenția, permite maturarea colului uterin și îmbunătățește scorul Bishop. De preferință, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate crește scorul Bishop al femeii gravide la 2 sau la cel puțin 2.
- [52] În una din concretizările invenției, inducerea travaliului este ambulatorie. Într-adevăr, femeia gravidă poate primi prima doză, și posibil a doua doză, și așteaptă începerea travaliului acasă.
- [53] În mod avantajos, formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate fi utilizată în combinație cu cel puțin un agent terapeutic suplimentar sau tratament manual ales dintre prostaglandine, analogi ai prostaglandinelor, oxitocină, cateter cu balon, dilatare manuală, și combinația acestora. Agentul terapeutic suplimentar poate fi utilizat la doza uzuală sau poate fi utilizat convențional.
- [54] Formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu invenția, poate fi o formă orală solidă aleasă dintre comprimat, capsulă, formă dozată dispersabilă oral, plic, granule, pulbere. Într-o concretizare preferată, forma orală de mifepristonă este un comprimat, mai preferabil un comprimat care poate fi sfărâmat.
- [55] Formularea orală de mifepristonă poate cuprinde suplimentar cel puțin un excipient farmaceutic acceptabil ales dintre purtători, agenți de încărcare, diluanți, conservant, agenți lianți, agent de umectare, agenți de dispersie, îndulcitor, agenți de aromatizare, agenți de colorare, agenți de fluiditate. Specialistul poate utiliza cantitatea adecvată de excipienți farmaceutic acceptabili pentru a formula formularea orală în conformitate cu invenția.

29
42

[56] În contextul invenției, o sare sau un excipient "farmaceutic acceptabili" înseamnă orice sare sau excipient autorizat de European Pharmacopoeia (notată "Ph. Eur.") și United States Pharmacopoeia (notată "United States Pharmacopoeia (USP)").

[57] În cea mai preferată concretizare, formularea orală de mifepristonă a invenției este un comprimat, de preferință un comprimat care poate fi sfărâmat, și cuprinde suplimentar amidon de porumb, povidonă, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal și celuloză microcristalină.

EXEMPLU

[58] Un studiu clinic este realizat pe 150 de femei cu vârste cuprinse între 18 și 40 de ani. Criteriile de includere au fost:

- Femei gravide la termen în săptămâna 40 + 5 zile de gestație,
- Scorul Bishop ≤ 5 în ziua 0 (referință),
- Membrane intacte,
- Femei primipare,
- BMI înainte de sarcină ≤ 30 ,
- Sarcină fiziologică unică, și
- Sarcină fără medicație medicală (fără factori de risc, fără anomalii în examinările clinice și de laborator în timpul sarcinii).

[59] Femeile au primit fie un comprimat de 75 mg, un comprimat de 150 mg sau un comprimat de 300 mg de mifepristonă în ziua = 0 a studiului sau un placebo la grupa de control. Scorul Bishop este evaluat la 24 de ore după prima administrare a fie mifepristonei, fie a placebo.

[60] Punctele finale principale ale studiului sunt un câștig al scorului Bishop la 48 de ore de la referință și prezența oricărui efect advers. Punctele finale secundare sunt următoarele:

- Rata subiecților cu un câștig al scorului Bishop ≥ 2 ,

- O schimbare a scorului Bishop după 24 de ore,
- Timpul până la nașterea vaginală,
- Rata nașterii vaginale spontane (fără nici o asistență alta decât mifepristona sau placebo în grupa de control), și
- Rata operațiilor cezariene

[61] În ceea ce privește nou născuții, este realizat un studiu de urmărire în ziua nașterii, în ziua nașterii +1 și în ziua nașterii +2. Studiul de urmărire cuprinde evaluarea următoarelor măsurători:

- Scorul Apgar (1, 5 și 10 minute după naștere)
- Semnele vitale
- Examinarea fizică
- Testele de screening pentru nou născuți (în ziua nașterii +1)
- Doza de mifepristonă și metaboliți din sângele cordonului ombilical (ziua nașterii)
- Doza de ACTH, cortizol și aldosteron din sângele cordonului ombilical (ziua nașterii)
- Medicația concomitentă,
- Înregistrarea efectelor adverse.

[62] Scorul Apgar este o metodă de a evalua rapid sănătatea copilului nou născut. Scorul Apgar este determinat prin evaluarea copilului nou născut în ceea ce privește cinci criterii simple pe o scară de la zero la doi, însumarea celor cinci valori, după cum se arată în Tabelul 2. Scorul rezultat se situează în intervalul de la zero la 10. Cele cinci criterii sunt rezumate utilizând cuvinte alese dintre un acronim (aspect, puls, grimasă, activitate, respirație).

[63] [Tabelul 2]

Parametru	Scorul de 0	Scorul de 1	Scorul de 2
Culoarea pielii (aspect)	Albastră sau pală peste tot	Extremități albastre, corp roz (acrocianoză)	Fără cianoză, corp și extremități roze
Rata pulsului (Puls)	Absent	< 100 bătăi pe minut	≥ 100 bătăi pe minut
Iritabilitatea reflexă (Grimasă)	Nici un răspuns la stimulare	Grimasă la supt sau la stimulare agresivă	Plâns la stimulare
Tonusul muscular (Activitate)	Lipsă	Puțină flexiune	Brațe flexate și picioare care rezistă la îndreptare
Efort respirator (respirația)	absent	Slab, neregulat, gâfâie	Plâns puternic, robust

[64] O altă evaluare a sănătății copilului este realizată la vârsta de 5 luni. Pediatrii locali sunt rugați să completeze un chestionar care conține informațiile despre dezvoltarea psihomotorie, medicație, orice patologie în rezultatele de laborator sau în orice examene, și efectele adverse.

[65] Analiză statistică: o analiză statistică este realizată asupra diferenței de tratament pentru creșterea scorului Bishop la 48 de ore de la referință. Intervalul de încredere de 95% cu două părți este calculat și raportat pentru a detecta un efect al tratamentului statistic semnificativ și clinic relevant.

REVENDICĂRI

1. Formularea orală de mifepristonă cuprinzând o cantitate de mifepristonă selectată din grupul constând din 75mg, 150 mg sau 300 mg, pentru utilizare în inducerea travaliului la o femeie gravidă cu cel puțin 37 de săptămâni gestație și un col uterin nefavorabil cu un scor Bishop între 0 la 6.
2. Formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care femeia gravidă are cel puțin 40 de săptămâni de gestație.
3. Formularea orală de mifepristonă cuprinzând 75 mg sau 150 mg de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările precedente, în care femeia gravidă menționată este multipară.
4. Formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările precedente, în care femeia gravidă menționată a fost supusă unei cezariene anterioare, de preferință cuprinzând 75 mg de mifepristonă.
5. Formularea orală de mifepristonă cuprinzând 150 mg sau 300 mg de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 sau 2, în care femeia gravidă menționată este nulipară.
6. Formularea orală de mifepristonă cuprinzând 150 mg sau 300 mg de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 sau 2, în care femeia gravidă menționată este primipară.
7. Formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările de la 1 la 6, pentru administrare unică la femeia gravidă.

8. Formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările de la 1 la 6, în care aceasta este administrată suplimentar la femeia gravidă la 24 de ore \pm 6 ore sau 48 de ore \pm 6 ore după prima administrare dacă scorul Bishop al acesteia este mai puțin de 6.
9. Formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările precedente, în combinație cu cel puțin un agent terapeutic suplimentar sau tratament manual ales dintre prostaglandine, analogi ai prostaglandinelor, oxitocină, cateter cu balon, dilatare manuală, și combinația acestora.
10. Formularea orală de mifepristonă pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările precedente, în care inducerea travaliului este ambulatorie.