



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2022 00411

(22) Data de depozit: 13/07/2022

(41) Data publicării cererii:
30/01/2024 BOPI nr. 1/2024

(71) Solicitant:
• BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG
SARL, 2-8 RUE JULIEN VESQUE,
LUXEMBOURG, L-2668, LU

(72) Inventatori:
• PIETTE PAUL, MEERWEG, RUISBROEK,
1191601, BE

(74) Mandatar:
CABINET M.OPROIU - CONSILIERE ÎN
PROPRIETATE INTELECTUALĂ S.R.L.,
STR.POPA SAVU NR.42, PARTER,
SECTOR 1, CP2-229, BUCUREȘTI

(54) **PROGESTOGENI ÎN PREVENIREA NAȘTERII PREMATURE**

(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă la domeniul medicinei reproductive. În particular, prezenta invenție se referă la o compoziție care conține progesteron pentru utilizare într-o metodă de gestionare a riscurilor de sarcină și de naștere prematură, metoda menționată cuprinzând administrarea compoziției care conține progesteron, precum și la produsele care pot fi utilizate în aceste metode, sub formă de truse farmaceutice. Prezentul inventator a stabilit că regimurile de tratament (intra) vaginal reduc riscul de naștere prematură și îmbunătățesc rezultatele perinatale în gestația (unică)

la femeile cu col uterin scurt și/sau factori de risc anamnistici. Astfel, prezenta invenție, enunțată foarte general, se referă la o compoziție care conține progesteron pentru utilizare în metode de management al sarcinii la anumiți subiecți care au nevoie în mod special de un astfel de tratament, metoda menționată implicând administrarea (intra) vaginală a compoziției cuprinzând progesteron.

Revendicări: 15

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 2022 de 411
Data depozit	13-07-2022

37

PROGESTATIVI ÎN PREVENIREA NAȘTERII PREMATURE

Domeniul invenției

Prezenta invenție se referă la domeniul medicinei reproductive. În particular,
 5 prezenta invenție se referă la metode de gestionare a riscurilor de sarcină și naștere prematură, metodele menționate cuprinzând administrarea de compoziții care conțin progesteron, precum și la produsele care pot fi utilizate în aceste metode, sub formă de truse farmaceutice.

Stadiul tehnicii în domeniul invenției

Nașterea prematură (NP < 37 săptămâni de vârstă gestațională) apare în 5 până la 18% din sarcini și este principala cauză de morbiditate, mortalitate și deces infantil neonatal. Până la 30% dintre NP se datorează motivelor iatrogenice, dar restul se datorează debutului spontan al travaliului sau rupturii premature a membranelor
 15 înainte de travaliu (RPMIT). În timpul sarcinii, uterul rămâne inactiv, iar colul uterin rămâne lung și închis. Deși mecanismele exacte care duc la nașterea prematură spontană (NPS) nu sunt pe deplin înțelese, este probabil ca căile terminale care sunt comune travaliului la termen să fie activate prematur. În ciuda eforturilor continue de cercetare pentru a dezvolta strategii preventive, nu au existat progrese majore care să
 20 ducă la reducerea ratelor NPS. Datele sunt contradictorii în ceea ce privește ipoteza că nașterea prematură este asociată cu rezultate adverse cardiovasculare materne pe termen lung. A fost efectuată o cercetare sistematică de către MEDLINE și EMBASE pentru a identifica studii relevante care au evaluat asocierea dintre nașterea prematură și riscul de scor compus crescut în viitor al bolilor cardiovasculare materne, boli coronariene, accident vascular cerebral și deces cauzate de boli cardiovasculare sau coronariene și accident vascular cerebral. Au fost cuantificate asociațiile care
 25 utilizează metaanaliza efectelor aleatoare. Au fost identificate douăzeci și unu de studii cu peste 5,8 milioane de femei, inclusiv peste 338 000 de femei cu nașteri premature anterioare. Meta-analiza studiilor care s-au ajustat pentru potențiali factori de confuzie
 30 au arătat că nașterea prematură a fost asociată cu un risc crescut de boală cardiovasculară maternă viitoare (raportul de risc [R.R.] 1,43, interval de încredere [I.I.] 95%, 1,18, 1,72), decesul prin boli cardiovasculare (R.R. 1,78, I.I. 95%, 1,42, 2,21), boală coronariană (R.R. 1,49, I.I. 95%, 1,38, 1,60), moarte prin boală coronariană (R.R. 2,10, I.I. 95%, 1,87, 2,36) și accident vascular cerebral (R.R. 1,65, I.I. 95%, 1,51,

1,79). Analiza de sensibilitate a arătat că cele mai mari riscuri au apărut atunci când nașterile premature au avut loc înainte de 32 de săptămâni de gestație sau au fost indicate din punct de vedere medical. Expulzarea prematură a fost asociată cu o creștere a viitoarelor rezultate cardiovasculare adverse materne, inclusiv o creștere de
5 două ori a deceselor cauzate de boala coronariană. Aceste constatări sprijină evaluarea expulzării premature în evaluarea riscului cardiovascular la femei.

Progesteronul joacă un rol important în menținerea sarcinii. La începutul sarcinii, progesteronul produs de corpul galben este esențial pentru menținerea sarcinii până în a 7-a la a 9-a săptămână de gestație, unde placenta preia această funcție. În
10 această perioadă funcția progesteronului matern scade doar ușor și apoi crește continuu pe parcursul sarcinii. În acest stadiu incipient, progesteronul reglează producția de prostaglandine și facilitează toleranța imună a fătului prin modularea răspunsurilor imune materne, reduce apoptoza celulelor endometriale și menține inactivitatea uterului. Într-adevăr, îndepărtarea sursei de progesteron (corpul galben)
15 sau administrarea unui antagonist al receptorului de progesteron induce cu ușurință avortul înainte de șapte săptămâni (49 de zile) de gestație.

În fazele ulterioare ale gestației, progesteronul placentar menține multe dintre proprietățile distincte ale uterului gravid, inclusiv funcțiile imunologice și anti-apoptotice, precum și menținerea inactivității miometriale. La termen, placenta produce
20 aproximativ 250 mg progesteron pe zi.

Progesteronul își modulează efectele prin legare la receptorul de progesteron, pentru a modifica expresia genelor țintă specifice și prin modificarea activatorilor receptorului de progesteron și acetilarea histonelor celulelor miometriale pentru a reduce contractilitatea și a reduce expresia citokinelor proinflamatorii. Progesteronul
25 favorizează inactivitatea mușchilor uterini înainte de travaliu prin limitarea producției de stimulatori puternici ai contracțiilor uterine, prostaglandine F2a și E2 și prin inhibarea expresiei genelor proteice asociate contracției (canale ionice, receptori de oxitocină și prostaglandine și joncțiuni comunicante) în interiorul miometrului. O funcție a prostaglandinelor este de a crește concentrațiile intracelulare de calciu disponibile
30 pentru aparatul contractil miozin-actină al mușchiului neted uterin. Într-adevăr, studiile au arătat că există o creștere bruscă a concentrației de prostaglandine în lichidul amniotic înainte de inițierea nașterii. Prin urmare, prin inhibarea funcției prostaglandinelor, progesteronul susține hiperpolarizarea celulelor miometriale pentru a reduce excitabilitatea și a suprima contracțiile mușchilor netezi uterini în a doua

jumătate a sarcinii. Progesteronul inhibă, de asemenea, efectele legate de prostaglandine ale pregătirii și dilatației cervicale.

Sarcina de succes depinde, de asemenea, de un răspuns imun matern adecvat la făt. Ca hormon steroid, progesteronul ajută la stabilirea unui mediu imun protector al sarcinii. Celulele ucigașe naturale sunt antagoniste ale progesteronului și stimulează sinteza prostaglandinelor. Într-un mediu proinflamator, activitatea celulelor ucigașe naturale crește. Pentru a combate efectele celulelor ucigașe naturale, progesteronul reglează localizarea uterină, proliferarea celulelor ucigașe naturale și reglarea la nivel înalt ("upregulation") a receptorilor inhibitori ai celulelor ucigașe naturale.

Păstrarea inactivității uterine pe durata gestației, care previne expulzia prematură, se numește blocare cu progesteron. Dovezile cumulate de la diferite specii de mamifere indică faptul că unele modificări miometrice asociate travaliului sunt mediate direct de progesteron, iar retragerea progesteronului „activează” uterul pentru a iniția travaliul. O scădere a nivelurilor materne de progesteron nu este totuși observată la om și s-a propus în schimb o retragere „funcțională” a progesteronului, care este legată de o creștere a proteinei placentare care leagă progesteronul sau de o scădere a numărului de receptori miometriali de progesteron care poate modifica concentrația sa eficientă. Este posibil ca retragerea funcțională a progesteronului să apară în miometru independent de concentrația de progesteron în circulația periferică. Nu se știe ce efect are retragerea progesteronului asupra colului uterin, deși o scădere a acțiunilor progesteronului este probabil să provoace modificări cervicale în metabolismul matricei extracelulare și răspunsurile inflamatorii.

Există o serie de strategii cu diferite niveluri de dovezi pentru a preveni nașterea prematură. Suplimentarea cu progesteron, precum și alte tratamente pe bază de progesteron, au fost folosite de câteva decenii pentru a preveni NP, deși mecanismul exact prin care progestativii pot întârzia nașterea nu este pe deplin înțeles. După cum este bine recunoscut în domeniu, unele dintre cele mai mari provocări în evaluarea eficacității terapeutice a tratamentelor (farmacologice) pentru prevenirea NP rezidă în eterogenitatea populațiilor studiate și lipsa de înțelegere a proceselor patologice implicate.

Obiectivul prezentei invenții este de a furniza metode de tratament care sunt eficiente în prevenirea și/sau reducerea riscului de expulzare prematură la subiecții care au nevoie de aceasta.

Rezumatul invenției

Pe baza rezultatelor (publicate și nepublicate) ale mai multor studii clinice mari, de înaltă calitate, care implică populații eterogene de femei cu risc de NP și diferite regimuri de tratament, au fost efectuate mai multe studii retrospective de cohortă, analize de subgrup și meta-analize aprofundate ale datelor individuale ale participanților (DIP). Rezultatele i-au determinat pe inventatorii prezenți să concluzioneze că schemele de tratament (intra)vaginal cu progesteron reduc riscul de NP și îmbunătățesc rezultatele perinatale în gestația (unică) la femeile cu un col uterin scurt și/sau factori de risc anamnestici, cum ar fi o naștere prematură anterioară sau ruperea prematură a membranei, fără efecte nocive demonstrabile asupra dezvoltării copilului. Deși inventatorii nu doresc să fie legați de nicio teorie, ei concluzionează că se pot obține rezultate deosebit de bune cu o doză relativ mare de progesteron, cum ar fi doze de aproximativ 200, 300 sau 400 mg, administrate (intra)vaginal, o dată pe zi. În forme de realizare preferate în mod special, progesteronul este administrat seara, chiar înainte de culcare. În alte forme de realizare deosebit de preferate, progesteronul este furnizat sub forma unei capsule de gelatină umplută cu o dispersie lichidă de progesteron, de preferință sub formă micronizată, într-un lichid sau un amestec de lichide, cum ar fi un ulei comestibil sau un amestec de uleiuri comestibile.

Astfel, prezenta invenție, enunțată foarte general, se referă la metode de gestionare a sarcinii (precoce) la anumiți subiecți care au nevoie în mod special de un astfel de tratament, metoda menționată implicând administrarea (intra)vaginală a unei compoziții cuprinzând progesteron. Mai în special, invenția se referă la următoarele aspecte.

Un prim aspect al invenției se referă la o metodă de prevenire a nașterii premature, reducerea riscului de naștere prematură și/sau prelungirea sarcinii la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda menționată cuprinzând administrarea (intra)vaginală a unei compoziții care conține progesteron.

Un al doilea aspect al invenției se referă la o compoziție care conține progesteron pentru utilizare într-o metodă de prevenire a nașterii premature, reducere a riscului de naștere prematură și/sau prelungire a sarcinii la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda menționată cuprinzând administrarea (intra)vaginală a compoziției.

Un al treilea aspect al invenției se referă la utilizarea unei compoziții care cuprinde progesteron, la fabricarea unui medicament pentru utilizare într-o metodă de

prevenire a nașterii premature, reducerea riscului de naștere prematură și/sau prelungirea sarcinii la un subiect care are nevoie de aceasta, metoda menționată cuprinzând administrarea (intra)vaginală a compoziției.

Un al patrulea aspect al invenției se referă la o trusă farmaceutică care cuprinde
5 un pachet care conține o multitudine de forme de dozare unitară și un prospect, în care formele de dozare unitară menționate conțin o cantitate eficientă de progesteron și în care prospectul menționat conține instrucțiuni tipărite pentru auto-administrarea în mod repetat a dozei unitare menționate prin inserare în vagin, astfel încât să se reducă riscul și/sau să se prevină nașterea prematură și/sau să se prelungească sarcina.

10 Se va înțelege că aceste aspecte ale invenției implică toate aceleași compoziții, aceleași metode de tratament, aceiași subiecți etc., dacă nu se specifică altfel. Detaliile specifice și formele de realizare preferate ale metodelor menționate mai sus, precum și ale compozițiilor și truselor farmaceutice utilizate în acestea vor deveni evidente pentru persoanele de specialitate în domeniu pe baza următoarei descrieri detaliate și
15 a părții experimentale anexate.

Descrierea detaliată a invenției

Compoziții

În contextul prezentei invenții, termenul „progesteron” este folosit pentru a
20 desemna hormonul sexual progestativ uman endogen, care este de obicei denumit progesteron, dar uneori și pregnenedionă, D4-pregnen-3,20-dionă; Δ 4-pregnen-3,20-dionă; sau pregn-4-en-3,20-dionă, în orice formă acceptabilă farmaceutic. De preferință, progesteronul este sub formă micronizată. În contextul prezentei invenții, termenul „progesteron micronizat” se referă la un progesteron în care cel puțin 80%
25 dintre particule au o dimensiune a particulei cuprinsă între 1 și 15 μ m, de preferință 50% dintre particule au o dimensiune a particulei între 1 și 10 μ m, și chiar mai de preferință 25% dintre particule au o dimensiune a particulei cuprinsă între 1 și 5 μ m, aceste dimensiuni ale particulelor fiind măsurate utilizând un instrument laser pentru determinarea mărimii particulelor de tip Malvern, prin procedura descrisă în exemplele
30 din prezenta cerere de brevet.

În conformitate cu diferitele aspecte ale invenției, compoziția este de preferință furnizată într-o formă de dozare unitară care este adecvată pentru administrare (intra)vaginală. Termenul „formă de dozare unitară” se referă la o unitate fizică discretă adecvată ca doză unitară pentru subiecții umani, fiecare unitate conținând o cantitate

predeterminată de material activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit în asociere cu orice purtător(i) farmaceutic(i) și/sau excipient(i) adecvat(i). Exemple nelimitative de forme de dozare unitare includ o tabletă, o pilulă, o capsulă (de exemplu, o capsulă tare sau o capsulă moale), o pastilă, un film, o bandă, o capsulă gelatinoasă precum și orice volum măsurat dintr-un sirop, gel, elixir, unguent, cremă sau loțiune, care poate fi conținută, de exemplu, într-o fiolă, seringă, dispozitiv de aplicare, plic etc.

În formele de realizare preferate ale invenției, compoziția este furnizată într-o formă de dozare unitară solidă adecvată pentru administrare vaginală sau intravaginală.

Termenul „formă de dozare unitară solidă” se referă la o unitate având o anumită formă, individuală din punct de vedere fizic, adecvată ca doză unitară pentru subiecții umani, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de material activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit în asociere cu orice purtător(i) farmaceutic(i) și/sau excipient(i) adecvat(i) și excluzând formulările cu volum măsurat.

Exemplele de forme de dozare unitare solide, nelimitative, includ o tabletă (de exemplu, o tabletă masticabilă), pilulă, capsulă (de exemplu, o capsulă tare sau o capsulă moale), pastilă, film, bandă și capsulă gelatinoasă.

În conformitate cu diferitele aspecte ale invenției, compoziția este furnizată într-o doză unitară cuprinzând progesteron în cantitate de cel puțin aproximativ 25 mg, mai preferabil cel puțin aproximativ 50 mg, cel puțin aproximativ 100 mg, cel puțin aproximativ 125 mg, cel puțin aproximativ 150 mg, cel puțin aproximativ 175 mg sau cel puțin aproximativ 200 mg. În conformitate cu diferitele aspecte ale invenției, compoziția este furnizată într-o unitate de dozare care cuprinde progesteron într-o cantitate de aproximativ 1000 mg sau mai puțin, mai preferabil aproximativ 800 mg sau mai puțin, aproximativ 600 mg sau mai puțin, aproximativ 500 mg sau mai puțin, aproximativ 425 mg sau mai puțin sau aproximativ 400 mg sau mai puțin. În conformitate cu diferitele aspecte ale invenției, compoziția este furnizată într-o unitate de dozare cuprinzând progesteron într-o cantitate în intervalul de aproximativ 25-1000 mg, mai preferabil aproximativ 50-800 mg, aproximativ 100-600 mg, aproximativ 150-500 mg, aproximativ 175-425 mg sau aproximativ 200-400 mg. În formele de realizare preferate ale invenției, compoziția este furnizată într-o doză unitară care cuprinde progesteron într-o cantitate în intervalul de aproximativ 200-800 mg, cum ar fi aproximativ 200, 300 sau 400 mg.

Compozițiile conform invenției pot cuprinde unul sau mai multe ingrediente suplimentare. Într-o formă de realizare preferată, compoziția cuprinde unul sau mai multe ingrediente suplimentare care fac compoziția adecvată pentru administrare la subiecții care au nevoie de aceasta, cum ar fi unul sau mai mulți purtători și/sau
5 excipienți. După cum este cunoscut de specialistul în domeniu, alegerea adecvată a excipienților depinde în mare măsură de forma farmaceutică și calea de administrare preferată. Compozițiile conform invenției pot fi formulate pentru o varietate de căi de administrare, administrarea intravaginală fiind în mod deosebit preferată. Este de competența specialistului în domeniu să conceapă și să dezvolte formulări adecvate,
10 bazându-se pe cunoștințele generale comune, așa cum se reflectă în manuale precum Remington's Pharmaceutical Sciences (Meade Publishing Co., Easton, Pa., Ed. 20.sup., 2000), a cărui dezvoltare integrală este încorporată aici prin referință, și pe eforturile de rutină de dezvoltare.

În conformitate cu diferitele aspecte ale invenției, compoziția este cel mai
15 preferabil furnizată sub forma unei capsule adecvate pentru administrare vaginală sau intravaginală. În formele de realizare preferate ale invenției, compoziția cuprinzând progesteron este furnizată sub forma unei capsule de gelatină umplută cu o dispersie lichidă de progesteron, de preferință progesteron sub formă micronizată, într-un lichid sau amestec de lichide. În formele de realizare preferate, dispersia lichidă menționată
20 cuprinde un ulei comestibil, uleiul fiind de preferință selectat din grupul constând din ulei de arahide, ulei de floarea soarelui, ulei de măsline, ulei de susan, ulei de rapiță și ulei de migdale, mai preferabil din grupul constând din ulei de floarea soarelui, ulei de măsline, ulei de susan, ulei de rapiță și ulei de migdale. Cel mai preferabil, uleiul menționat este ulei de floarea soarelui. În formele de realizare preferate ale invenției,
25 dispersia lichidă menționată mai cuprinde o fosfolipidă, de preferință lecitină (din soia). Capsulele care conțin progesteron care sunt adecvate în mod special pentru utilizare în conformitate cu prezenta invenție includ, de asemenea, capsulele descrise în publicația cererii internaționale de brevet nr. WO2003041720A1 acordat lui Besins International Belgique, a cărui dezvoltare integrală este inclusă aici prin referință. Prin
30 urmare, în formele de realizare deosebit de preferate ale invenției, compoziția care cuprinde progesteron este furnizată sub forma unei compoziții care cuprinde progesteron micronizat, lecitină de soia și cel puțin un ulei selectat din grupul constând din ulei de floarea soarelui, ulei de măsline, ulei de susan, ulei de rapiță și ulei de migdale, compoziție cu care poate fi, de exemplu, umplută o capsulă. În formele de

realizare preferate, raportul progesteron/ulei este între 0,15/1 și 3/1, de preferință între 0,25/1 și 2/1, mai preferabil între 0,40/1 și 1/1, și chiar mai preferabil este 0,67/1. În plus, în formele de realizare preferate, raportul lecitină din boabe de soia/ulei este între 0,0015/1 și 0,03/1, de preferință între 0,0025/1 și 0,02/1, mai preferabil între 0,0040/1 și 0,01/1, chiar mai preferabil este 0,0067/1.

Indicații terapeutice

În formele de realizare ale invenției, metoda este o metodă de prevenire a nașterii premature (precoce), a travaliului prematur (precoce) și/sau a expulzării premature (precoce), reducând riscul acestora și/sau prelungind sarcina. Nașterea, expulzarea și/sau travaliul sunt în general considerate premature dacă au loc înainte de a 37-a săptămână de sarcină. « Prematur precoce » se referă, în general, la nașterea, expulzarea și/sau travaliul care au loc înainte de a 32-a săptămână de sarcină.

În formele de realizare preferate ale invenției, metoda de tratament este efectuată cu obiectivul de a preveni travaliul, nașterea și/sau expulzarea înainte de a 37-a săptămână de sarcină, înainte de a 36-a săptămână de sarcină, înainte de a 35-a săptămână de sarcină, înainte de a 34-a săptămână de sarcină sau înainte de a 33-a săptămână de sarcină. În alte forme de realizare preferate ale invenției, metoda de tratament este realizată cu obiectivul de a prelungi sarcina până la a 33-a săptămână, până la a 34-a săptămână, până la a 35-a săptămână, până la a 36-a săptămână sau până la a 37-a săptămână de sarcină.

În anumite forme de realizare ale invenției, metoda de tratament este efectuată cu scopul de a preveni apariția complicațiilor neonatale asociate cu nașterea prematură. În anumite forme de realizare ale invenției, metoda de tratament este realizată cu scopul de a reduce severitatea complicațiilor neonatale asociate cu nașterea prematură. În formele de realizare preferate ale invenției, complicațiile neonatale menționate sunt una sau mai multe dintre greutatea mică la naștere a nou-născutului, necesitatea de ventilație asistată, enterocolita necrozantă și internarea în Unitatea de Terapie Intensivă Neonatală. În anumite forme de realizare ale invenției, metoda de tratament este efectuată cu scopul de a îmbunătăți și/sau de a menține sănătatea nou-născutului. În anumite forme de realizare ale invenției, metoda de tratament este efectuată cu scopul de a preveni morbiditatea sau mortalitatea perinatală și/sau neonatală.

Termenii „trata”, „tratare” sau „tratament” așa cum sunt utilizați aici, atunci când apar împreună cu o tulburare sau un simptom specific (de exemplu: „metodă de tratare a bolii...”) se referă la o metodă de ameliorare sau suprimare a acestei tulburări și /sau a simptomelor însoțitoare. Termenii „preveni”, „prevenind” sau „prevenire”, așa cum
5 sunt utilizați aici, se referă la o metodă de împiedicare a unui subiect să dobândească o tulburare și/sau simptomele însoțitoare. În anumite forme de realizare, termenii „preveni”, „prevenind” sau „prevenire” se referă la o metodă de reducere a riscului de dobândire a unei tulburări și/sau a simptomelor însoțitoare. Termenii „trata”, „tratare” sau „tratament”, atunci când sunt utilizați în legătură cu un pacient sau subiect (de
10 exemplu: „metodă de tratare a unui subiect”), se referă în mod obișnuit la actul de administrare a unui compus terapeutic respectivului pacient sau subiect în orice scop terapeutic și/sau profilactic.

Subiecți

15 Invenția așa cum este definită aici se referă la tratamentul subiecților femeii gravide. De obicei, în conformitate cu invenția, subiectul este trecut de a 10-a săptămână de sarcină, trecut de a 12-a săptămână de sarcină, trecut de a 14-a săptămână de sarcină, trecut de a 15-a săptămână de sarcină sau trecut de a 16-a săptămână de sarcină. Într-o formă de realizare preferată a invenției, subiectul se află
20 într-un stadiu al sarcinii în care un sac gestațional este vizibil la ultrasunete. În formele de realizare preferate ale invenției, sarcina este o sarcină unică. În alte forme de realizare preferate ale invenției, sarcina este o sarcină multiplă, cum ar fi o sarcină gemelară.

Invenția așa cum este definită aici se referă la tratamentul subiecților femeii
25 gravide care au nevoie în mod particular de aceasta, de exemplu, deoarece acestea prezintă un risc crescut de naște prematur.

În conformitate cu formele de realizare preferate ale invenției, subiectul este considerat a avea un risc crescut de a naște prematur în cazul unui col uterin scurt și/sau în cazul unor factori de risc anamnestici.

30 În formele de realizare preferate ale invenției, subiectul are un col uterin scurt. Așa cum este utilizat aici, termenul „cervix scurt” indică o lungime cervicală, definită ca distanța dintre capetele corespunzătoare ale canalului endocervical, așa cum a fost stabilită folosind ecografia transvaginală standard, de sub 30 mm. În formele de realizare preferate ale invenției, subiectul de tratat are o lungime cervicală, măsurată

prin ecografie transvaginală, de sub 30 mm. În realizări mai preferate ale invenției, subiectul are o lungime cervicală, măsurată prin ecografie transvaginală, sub 29 mm, sub 28 mm, sub 27 mm, sub 26 mm sau sub 25 mm. În formele de realizare preferate ale invenției, subiectul care urmează să fie tratat nu are un col uterin ultracurt. În formele de realizare preferate ale invenției, subiectul de tratat are o lungime cervicală, măsurată prin ecografie transvaginală, mai mare de 5 mm, mai mare de 10 mm, mai mare de 12 mm, mai mare de 13 mm, mai mare de 14 mm sau mai mare de 15 mm.

În formele de realizare preferate ale invenției, lungimea cervicală, așa cum este definită aici, este determinată în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, adică în timpul săptămânilor 13 până la 28 de sarcină. În alte forme de realizare preferate ale invenției, lungimea cervicală menționată este determinată după săptămâna 10, săptămâna 11, săptămâna 12, săptămâna 13 sau săptămâna 14 și/sau înainte de săptămâna 28, săptămâna 24, săptămâna 20, săptămâna 18, săptămâna 16, săptămâna 15 sau săptămâna 14.

În anumite forme de realizare ale invenției, subiectul este altfel asimptomatic, ceea ce înseamnă că subiectul este într-o sănătate bună/normală și, în afară de colul scurt, nu prezintă niciun simptom fizic sau semn care să indice că sarcina este în pericol.

În anumite forme de realizare ale invenției, subiectul are unul sau mai mulți factori de risc anamnestic, cum ar fi una sau mai multe apariții anterioare de naștere prematură. În unele exemple de forme de realizare ale invenției, subiectul este un subiect care are un istoric de naștere prematură spontană anterioară, cum ar fi un subiect care a experimentat cel puțin o apariție anterioară de naștere prematură spontană, mai preferabil cel puțin două apariții anterioare de nașteri premature spontane, sau cel puțin trei apariții anterioare de nașteri premature spontane, cel puțin două apariții anterioare consecutive de nașteri premature spontane sau cel puțin trei apariții anterioare consecutive de nașteri premature spontane.

În anumite realizări ale invenției, factorul de risc anamnestic este un istoric familial de nașteri premature spontane.

În încă alte forme de realizare ale invenției, subiectul este un subiect care are un istoric de apariții anterioare de ruptură prematură precoce a membranelor, cum ar fi un subiect care a experimentat cel puțin o apariție anterioară de ruptură prematură precoce a membranelor, cum ar fi cel puțin două apariții anterioare de ruptură prematură precoce a membranelor, cel puțin trei apariții anterioare de ruptură

prematură precoce a membranelor, cel puțin două apariții anterioare consecutive de ruptură prematură precoce a membranelor sau cel puțin trei apariții anterioare consecutive de ruptură prematură precoce a membranelor.

5 Tratamente

Toate aspectele diferitele ale prezentei invenții, așa cum sunt definite aici, se referă la tratamente care implică administrarea unei compoziții care conține progesteron, de obicei o compoziție așa cum a fost definită aici mai înainte.

10 În formele de realizare preferate în mod special ale invenției, tratamentul cuprinde administrarea compoziției pe cale vaginală sau pe cale intravaginală.

În formele de realizare deosebit de preferate ale invenției, tratamentul cuprinde administrarea de progesteron într-o doză de cel puțin aproximativ 25 mg, mai preferabil cel puțin aproximativ 50 mg, cel puțin aproximativ 100 mg, cel puțin aproximativ 200 mg, cel puțin aproximativ 250 mg, cel puțin aproximativ 300 mg sau cel puțin
15 aproximativ 350 mg. În formele de realizare preferate în mod special ale invenției, tratamentul cuprinde administrarea de progesteron la o doză de aproximativ 1000 mg sau mai puțin, mai preferabil aproximativ 800 mg sau mai puțin, aproximativ 700 mg sau mai puțin, aproximativ 600 mg sau mai puțin, aproximativ 550 mg sau mai puțin, aproximativ 500 mg sau mai puțin sau aproximativ 450 mg sau mai puțin. În formele
20 de realizare deosebit de preferate ale invenției, tratamentul cuprinde administrarea de progesteron într-o doză în intervalul de aproximativ 25-1000 mg, mai preferabil aproximativ 50-800 mg, aproximativ 100-700 mg, aproximativ 200-600 mg, aproximativ 250 mg-550 mg, aproximativ 300-500 mg sau aproximativ 350-450 mg. În cele mai preferate realizări ale invenției, tratamentul cuprinde administrarea de progesteron la
25 o doză în intervalul de aproximativ 200-800 mg, cum ar fi aproximativ 200, 300 sau 400 mg.

Conform invenției, doza indicată per administrare este de preferință conținută într-o singură formă de dozare unitară. Totuși, sunt avute în vedere, de asemenea, forme de realizare în care doza este conținută într-o multitudine de forme de dozare
30 unitară. De exemplu, într-o formă de realizare, metoda cuprinde administrarea a două capsule cuprinzând 200 mg de progesteron, care pot fi administrate concomitent sau una imediat după cealaltă.

În formele de realizare preferate în mod special ale invenției, tratamentul cuprinde administrarea repetată a compoziției care conține progesteron, de preferință

în doza așa cum a fost definită aici anterior. În formele de realizare deosebit de preferate ale invenției, tratamentul cuprinde administrarea repetată a compoziției care conține progesteron, de preferință în doza așa cum este definită aici anterior, la o frecvență de cel puțin o dată pe săptămână, cel puțin o dată la trei zile, cel puțin o dată la două zile, cel mai preferabil cel puțin o dată pe zi. În alte forme de realizare preferate ale invenției, tratamentul cuprinde administrarea repetată a compoziției care conține progesteron, de preferință în doza așa cum a fost definită aici anterior, la o frecvență de o dată pe săptămână, o dată la trei zile, o dată la două zile, o dată pe zi, de două ori pe zi sau de trei ori pe zi. Specialiștii în domeniu vor înțelege, pe baza informațiilor prezentate aici, că administrarea repetată implică, de preferință, administrarea compoziției care conține progesteron la momente fixe în timpul zilei și/sau la intervale regulate, cum ar fi :

- în fiecare dimineață, în fiecare după-amiază sau în fiecare seară în cazul administrării o dată pe zi; sau
- în fiecare dimineață și în fiecare seară în cazul administrării de două ori pe zi; sau
- în fiecare dimineață, în fiecare după-amiază și în fiecare seară în cazul administrării de trei ori pe zi; sau
- dimineața din două în două zile, după-amiaza din două în două zile sau seara din două în două zile în caz de administrare o dată la două zile.

În formele de realizare mai preferate ale invenției, tratamentul cuprinde administrarea repetată a compoziției care conține progesteron, de preferință în doza definită aici anterior, la o frecvență de o dată pe zi, mai preferabil o dată pe zi seara și/sau la culcare.

Așa cum este folosit aici, termenul „la culcare” se referă la ora la care o persoană încearcă pentru prima dată să adoarmă, indiferent de ora din zi, deși va fi de obicei seara în majoritatea cazurilor. Prin urmare, în formele de realizare preferate ale invenției, tratamentul cuprinde administrarea repetată a compoziției care conține progesteron, la o frecvență de o dată pe zi, mai puțin de 2 ore, mai puțin de 1,5 ore, mai puțin de 1 oră, mai puțin de 45 de minute, mai puțin de 30 de minute sau mai puțin de 15 minute, înainte ca subiectul să se culce, înainte ca subiectul să adoarmă, înainte ca subiectul să încerce prima dată să adoarmă și/sau înainte ca subiectul să adoarmă.

În formele de realizare deosebit de preferate ale invenției, tratamentul cuprinde administrarea repetată a compoziției care conține progesteron, de preferință în

conformitate cu regimurile definite mai sus, pe o perioadă de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, cel puțin șase săptămâni, cel puțin șapte săptămâni, cel puțin opt săptămâni, cel puțin nouă săptămâni sau cel puțin zece săptămâni.

5 În alte forme de realizare preferate ale invenției, tratamentul cuprinde administrarea repetată a compoziției care conține progesteron, de preferință în conformitate cu regimurile definite mai sus, pe o perioadă de o săptămână, două săptămâni, trei săptămâni, patru săptămâni, cinci săptămâni, șase săptămâni, șapte săptămâni, opt săptămâni, nouă săptămâni sau zece săptămâni, unsprezece
10 săptămâni, douăsprezece săptămâni, treisprezece săptămâni, paisprezece săptămâni, cincisprezece săptămâni, șaisprezece săptămâni, șaptesprezece săptămâni, optsprezece săptămâni, nouăsprezece săptămâni sau douăzeci de săptămâni.

In conformitate cu realizările preferate ale invenției, perioada menționată începe
15 în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, adică în timpul săptămânilor 13 până la 28 de sarcină. În alte forme de realizare preferate ale invenției, perioada menționată începe în săptămâna 10 de sarcină, de preferință în săptămâna 11, săptămâna 12, săptămâna 13 sau în săptămâna 14 și/sau înainte de săptămâna 28, săptămâna 24, săptămâna 20, săptămâna 18, săptămâna 16, săptămâna 15 sau săptămâna 14.

20 În conformitate cu formele de realizare deosebit de preferate ale prezentei invenții, perioada menționată de administrare repetată a compoziției care conține progesteron începe (la scurt timp) după momentul în care s-a stabilit că subiectul are o lungime cervicală scurtă, de exemplu, în termen de o zi de la momentul menționat, în termen de trei zile de la momentul menționat, în termen de patru zile de la momentul
25 menționat, în termen de cinci zile de la momentul menționat, în termen de șase zile de la momentul menționat sau în termen de șapte zile de la momentul menționat.

In conformitate cu formele de realizare preferate ale invenției, perioada menționată începe indiferent de apariția oricărui semn sau simptom particular de (de exemplu) amenințare de naștere prematură.

30 In formele de realizare preferate ale invenției, tratamentul cuprinde administrarea repetată a compoziției care conține progesteron până la și inclusiv în săptămâna 37 de gestație, până la și inclusiv în săptămâna 36 de gestație, până la și inclusiv în săptămâna 35 de gestație și/sau până la și inclusiv în săptămâna 34 de gestație. In realizări mai preferate ale invenției, tratamentul cuprinde administrarea

repetată a compoziției care conține progesteron din săptămânile 19 până la 34 de sarcină.

5 În unele forme de realizare, tratamentul cu progesteron conform invenției poate fi utilizat împreună cu alte tratamente care pot ajuta la prevenirea nașterii premature și/sau la prelungirea sarcinii. Prin urmare, în formele de realizare ale invenției, sunt furnizate metode de tratament așa cum sunt definite aici, metoda menționată cuprinzând în plus plasarea cerclajului.

Truse farmaceutice

10 Al patrulea aspect al invenției se referă la o trusă farmaceutică care cuprinde un pachet care conține o multitudine de forme de dozare unitară și un prospect, în care formele de dozare unitară menționate conțin o cantitate eficientă de progesteron și în care prospectul menționat conține instrucțiuni tipărite pentru auto-administrare repetată a formelor de dozare unitară respective prin inserare în vagin astfel încât să
15 se atingă unul sau mai multe dintre obiectivele terapeutice și/sau profilactice definite aici.

În conformitate cu formele de realizare preferate ale invenției, trusa farmaceutică cuprinde un recipient, cum ar fi o cutie de carton, care conține unul sau mai multe pachete blister, cele unul sau mai multe pachete blister menționate
20 conținând o multitudine de forme de dozare unitare solide, așa cum au fost definite aici anterior, de preferință o multitudine de capsule așa cum s-a definit aici mai înainte. În formele de realizare deosebit de preferate ale invenției, trusa farmaceutică cuprinde cel puțin 5, cel puțin 8, cel puțin 10, cel puțin 12 sau cel puțin 15 forme de dozare unitare menționate, de exemplu 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
25 sau 20 de forme de dozare unitare.

În conformitate cu invenția, trusa farmaceutică cuprinde un prospect introdus în recipient, de obicei un prospect cu informații pentru pacient care conține informații tipărite, informații care pot include o descriere a formei și compoziției formelor de dozare unitare conținute în trusă, o indicație despre indicațiile terapeutice pentru care
30 este destinat produsul, instrucțiuni privind modul de utilizare a produsului și informații și avertismente privind efectele adverse și contraindicațiile asociate utilizării. Se va înțelege de către specialistul în domeniu, pe baza informațiilor prezentate aici, că prospectul care face parte din trusa conform invenției va conține în mod obișnuit informații referitoare la indicațiile terapeutice, utilizări, regimuri de tratament etc. așa

cum este descris aici mai sus în legătură cu metodele de tratament din prezenta invenție.

Definiții

5 Așa cum este utilizat aici, termenul "cuprind" și variațiile termenului, cum ar fi "cuprinzând" și "cuprinde", nu sunt destinate să excludă alți aditivi, componente, numere întregi sau etape. Termenii "o", "un" și "-le, -ii" și referințele similare utilizate aici trebuie interpretați ca acoperă atât singularul, cât și pluralul, cu excepția cazului în care utilizarea lor în context indică altfel. În plus, în măsura în care termenul „includ”,
10 „au” sau altele asemănătoare este utilizat în descriere sau revendicări, un astfel de termen este intenționat să fie cuprinzător într-o manieră similară cu termenul „cuprind” atunci când este folosit ca un cuvânt de legătură într-o revendicare.

Așa cum este utilizată aici, expresia „cel puțin unul dintre” precedând o serie de articole, cu termenul „și” sau „sau” pentru a separa oricare dintre elemente, modifică
15 lista ca un întreg, mai degrabă decât fiecare membru al listei (adică fiecare articol). Expresia „cel puțin unul dintre” nu necesită selectarea a cel puțin unuia dintre fiecare articol enumerat; mai degrabă, expresia permite o semnificație care include cel puțin unul dintre oricare dintre elemente și/sau cel puțin unul dintre orice combinație a elementelor și/sau cel puțin unul dintre fiecare dintre elemente. Cu titlu de exemplu,
20 expresia "cel puțin unul dintre A, B și C" se referă numai la A, numai la B sau numai la C, la orice combinație de A, B și C și/sau la cel puțin unul dintre A, B și C.

Termenul „aproximativ”, ori de câte ori este utilizat împreună cu un număr sau o valoare, înseamnă, în general, în intervalul de toleranță al echipamentului utilizat pentru a determina valoarea sau, în unele exemple, înseamnă plus sau minus 10%,
25 sau plus sau minus 5%, sau plus sau minus 1%, dacă nu se specifică altfel în mod expres. Mai mult, aici termenul „în mod substanțial” așa cum este utilizat aici înseamnă o majoritate, sau aproape toate, sau toate, sau o cantitate cu un interval de la aproximativ 51% până la aproximativ 100%, de exemplu.

Pe tot parcursul acestui text, utilizarea termenilor din paranteze, mai ales dacă
30 preced direct un substantiv, un verb sau un adjectiv, înseamnă de obicei că termenul dintre paranteze specifică o posibilă opțiune sau un posibil sens și, prin urmare, nu trebuie considerat limitativ. De exemplu, termenul „(intra)vaginal” ar trebui citit ca „vaginal sau intravaginal”.

Toate publicațiile și brevetele citate în această dezvăluire sunt încorporate prin referință în întregime. În măsura în care materialul încorporat prin referință contrazice sau este incompatibil cu această descriere, descrierea va înlocui orice astfel de material. Citarea oricăror referințe aici nu este o acceptare a faptului că aceste referințe
5 sunt stadiul tehnicii la prezenta invenție.

Descrierea de mai sus este furnizată pentru a permite unui specialist în domeniu să practice diferitele forme de realizare descrise aici. În timp ce tehnologia subiectului a fost descrisă în mod special cu referire la diferitele forme de realizare, se va înțelege că acestea au doar scop ilustrativ și nu trebuie să fie considerate ca limitând extinderea
10 protecției tehnologiei subiectului. Specialiștii în domeniu vor recunoaște, sau vor fi în măsură să determine, folosind nu mai mult decât experimente de rutină, mulți echivalenți ai formelor de realizare specifice ale invenției descrise aici.

Diversele aspecte și forme de realizare așa cum sunt definite în cele de mai sus vor fi ilustrate în continuare prin intermediul următoarelor exemple nelimitative.
15

Experimente

Prevenirea nașterii premature

Studiul UTRO-200-PTD a fost un studiu de fază III deschis, multicentric, cu un singur braț, care a evaluat dacă utilizarea profilactică zilnică a 200 mg progesteron vaginal în săptămânile 19-34 de sarcină reduce rata nașterii premature la femeile cu risc crescut pentru nașterea prematură.
20

Obiectivul principal al studiului a fost de a îmbunătăți rezultatele obstetrice prin prelungirea sarcinii și prin urmare reducerea ratei nașterilor premature (nașterea înainte de 34+0 săptămâni) cu utilizarea profilactică a 200 mg/zi de progesteron natural (Utrogestan) în săptămânile 19-34 de gestație la femeile cu risc crescut de naștere prematură în comparație cu populația cu risc de naștere prematură.
25

Toate pacientele (N = 220) care s-au înrolat în studiu au primit 200 mg/zi de Utrogestan pe cale vaginală timp de 10 până la 15 săptămâni, în funcție de vârsta gestațională la înscriere. Tratamentul a fost început nu mai devreme de săptămâna 30 19+0 și nu mai târziu de săptămâna 24+0 de sarcină, iar durata maximă a tratamentului a fost de 15 săptămâni (săptămânile 19 până la 34 de gestație).

O sută zece (110) paciente au fost grupate astfel:

- Pacientele cu colul uterin scurtat (lungimea colului uterin >10 și <25 mm în săptămânile 18-24 de gestație) și

• Pacientele cu factori de risc anamnestic (o naștere prematură anterioară sau ruptură prematură a membranelor).

Pacientele cu ambii factori de risc au fost incluse în grupul cu col uterin scurtat.

5 Cercetătorii au concluzionat că, conform datelor generate în studiu, riscul de naștere prematură înainte de 34 de săptămâni a fost redus efectiv prin tratamentul cu capsule vaginale de Utrogestan 200 mg la pacientele cu factori de risc pentru nașterea prematură (col uterin scurtat și istoric medical de naștere prematură și/sau ruptura prematură precoce a membranelor).

10 Studiul sponsorizat de companie este susținut în continuare de recenzii sistematice, meta-analize și numeroase studii sponsorizate de cercetători care arată în mod similar un risc semnificativ mai scăzut de naștere prematură înainte de 34 de săptămâni de gestație la femeile cu un col uterin scurt și/sau antecedente de naștere prematură.

15 *Cervix (col uterin) scurt și/sau antecedente de naștere prematură*

Fonseca 2007¹ a fost un studiu randomizat, dublu-orb, cu martor placebo, care a examinat efectele progesteronului vaginal pentru prevenirea nașterii premature la femeile cu col uterin scurt. În acest studiu, femeilor li s-a alocat să primească fie Utrogestan 200 mg/zi, fie placebo între a 24-a și a 34-a săptămână de gestație, cu scopul principal de a măsura frecvența expulzării premature spontane la <34 de săptămâni de gestație. Pacientele tratate cu Utrogestan au avut o rată mai mică de expulzare prematură (<34 săptămâni) decât cele din grupul placebo [19,2% (24/125) față de 34,4% (43/125)].

25 Studiul OPPTIMUM² a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu martor placebo, efectuat pe un grup eterogen de femei cu risc de PTB pentru a determina dacă progesteronul vaginal (200 mg zilnic de la 22-24 săptămâni la 34 săptămâni de gestație) a redus riscul de naștere prematură. Studiul a evaluat, de asemenea, dacă profilaxia cu progesteron afectează rezultatele neonatale și ale copilăriei.

30 Deși raportul de șanse (RS) a fost în direcția beneficiului, administrarea de progesteron nu a modificat semnificativ riscul rezultatelor obstetrice (moarte fetală sau naștere <34 săptămâni; RS 0,86) sau rezultatul neonatal (un scor compus de deces, leziuni cerebrale sau displazie bronhopulmonară; RS 0,62) la această populație eterogenă de femei cu risc de NP. Profilaxia cu progesteron pentru nașterea prematură nu a avut niciun efect asupra rezultatelor copilăriei (la 2 ani).

Studiul OPPTIMUM a raportat o reducere nesemnificativă de 38% a riscului de deces neonatal sau de morbiditate neonatală gravă, care este foarte asemănătoare cu reducerea semnificativă de 43% a riscului de scor compus de morbiditate și mortalitate neonatală găsită într-un studiu anterior de Meta-analiză a Datelor Individuale ale Pacientului (DIP) realizată de Romero (R.R. 0,59, I.I. 95%, 0,38-0,91).

Într-o analiză de subgrup a femeilor cu un col uterin scurt ≤ 25 mm, estimările individuale care intră în scorul compus al efectelor neonatale conform studiului OPPTIMUM (R.S. 0,54; I.I. 0,25-1,16) au fost comparabile cu R.R. de 0,57 în meta-analiza DIP realizată de Romero și colegii.

Este de remarcat faptul că studiul OPPTIMUM a fost insuficient pentru a detecta o diferență semnificativă între progesteronul vaginal și placebo în subgrupul de femei cu lungimea colului ≤ 25 mm. Prin urmare, o nouă meta-analiză la nivel de Date Individuale ale Pacientului, incluzând rezultatele studiului OPPTIMUM, a fost obligatorie pentru a înțelege ce indică totalitatea dovezilor, în special în cadrul subgrupurilor de interes și pentru a aborda efectul progesteronului vaginal pentru cel mai puternic factor de risc (cervix scurt).

O primă meta-analiză agregată, incluzând datele OPPTIMUM, a fost publicată la scurt timp după publicarea datelor studiului OPPTIMUM pentru a cuantifica eficacitatea progesteronului vaginal în îmbunătățirea morbidității și mortalității perinatale la femeile asimptomatice cu gestație unică și cu col uterin scurt în trimestrul al doilea. În 5 studii clinice randomizate care au inclus 974 de femei, progesteronul vaginal a fost asociat cu o reducere cu 34% a riscului de NP ≤ 34 săptămâni sau a decesului fetal (R.R. 0,60, I.I. 95%, 0,52-0,83, $P=0,0005$). Riscul de scor compus crescut al morbidității și mortalității neonatale a fost, de asemenea, redus semnificativ la femeile tratate cu progesteron vaginal, împreună cu o reducere a sindromului de detresă respiratorie, greutatea la naștere < 1500 g și internarea în Unitatea de Terapie Intensivă Neonatală.

Ca urmare a meta-analizei agregate din 2016, o meta-analiză aprofundată a Datelor Individuale ale Participanților (DIP), care a inclus date individuale ale pacientului din studiul OPPTIMUM, a raportat cu dovezi de Nivel I că progesteronul vaginal reduce riscul de NP și îmbunătățește rezultatele perinatale în gestația unică cu un col uterin scurt în trimestrul al doilea. Progesteronul vaginal nu a avut niciun efect asupra rezultatelor neurodezvoltării copilăriei.

Au fost publicate câteva meta-analize suplimentare privind utilizarea progesteronului în prevenirea nașterii premature, fiecare dintre acestea susținând în continuare utilizarea progesteronului vaginal în prevenirea nașterii premature la femeile însărcinate cu un col uterin scurt în trimestrul al doilea, cu reduceri ale morbidității și mortalității neonatale (Romero 2017³, Romero 2012⁴, Conde-Agudelo 2018⁵, Jarde 2017a⁶, Jarde 2017b⁷, Schuit 2014⁸, Dodd 2013⁹, Velez Edwards 2013¹⁰, Sotiriadis 2012¹¹, Likis 2012¹²).

Împreună, aceste constatări sugerează că screening-ul de rutină al femeilor pentru a detecta lungimea scurtă a colului uterin în al doilea trimestru de sarcină și administrarea profilactică de progesteron celor care s-au dovedit a avea un col uterin scurt este justificată.

Meta-analizele studiilor clinice randomizate cu martor au demonstrat, de asemenea, că progesteronul vaginal zilnic, inițiat în aproximativ a 16-a săptămână de gestație, previne NP la femeile cu antecedente de NP spontană. (Conde-Agudelo 2018⁵, Saccone 2017¹³, Jarde 2017a⁶, Jarde 2017b⁷, Oler 2017¹⁴, Dodd 2013⁹, Sotiriadis 2012¹¹, Likis 2012¹², Dodd 2005¹⁵).

O revizuire Cochrane a evaluat beneficiile și daunele progesteronului pentru prevenirea nașterii premature la femeile cu antecedente de naștere prematură. Constatările, toate semnificativ în favoarea progesteronului, au inclus o reducere a riscului de naștere prematură la <34 și <37 săptămâni de gestație, o creștere semnificativă a prelungirii sarcinii și îmbunătățiri semnificative ale mortalității perinatale, greutății sugarului la naștere, utilizării ventilației asistate, enterocolitei necrozante, decesului neonatal și internării la Unitatea de Terapie Intensivă Neonatală (Dodd 2013⁹).

25

References

1 - Fonseca E.B., Celik E., Parra M., Singh M., Nicolaidis K.H. "Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix". N. Engl. J. Med. 2007; 357(5):462-9.

2- Norman J.E., Marlow N., Messow C.M., Shennan A., Bennett P.R. et al. "Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): A multicentre, randomised, double-blind trial". The Lancet. 2016; 387:2106-2116.

- 3 - Romero R., Conde-Agudelo A., El-Refaie W., Rode L., Brizot M.L. "Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data". *Ultrasound Obst Gyn.* 2017; 49(3):303-314.
- 5 4 - Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A., Tabor A., O'Brien J.M., Cetingoz E., et al. "Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(2):124 e1- 19.
- 10 5 - Conde-Agudelo A., Romero R., Da Fonseca E., O'Brien J.M., Cetingoz E. et al. "Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis." *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 219(1):10-25.
- 15 6 - Jarde A., Lutsiv O., Park C.K., Beyene J., Dodd J.M., Barrett J. et al. "Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis". *BJOG.* 2017a; 124(8):1176-89.
- 7 - Jarde A., Lutsiv O., Park C.K., Beyene J., Dodd J.M., Barrett J. et al. "Preterm birth prevention in twin pregnancies with progesterone, pessary, or cerclage: a systematic review and meta-analysis". *BJOG.* 2017b; 124(8):1163-73.
- 20 8 - Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse D, Lim A, Norman J, et al. "Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis". *BJOG.* 2014; 122:27-37.
- 25 9 - Dodd J.M., Jones L., Flenady V., Crowther C.A. "Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth". *Cochrane Database of Syst Rev.* 2013; No. 7:CD004947.
- 10 - Velez Edwards D.R., Likis F.E., Andrews J.C., Woodworth A.L., Jerome R.N. et al. "Progestogens for preterm birth prevention: A systematic review and meta-analysis by drug route". *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2013; 287(6):1059-1066.
- 30

- 11 - Sotiriadis A., Papatheodorou S., Makrydimas G. "Perinatal outcome in women treated with progesterone for the prevention of preterm birth: a meta-analysis". *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012; 40(3):257-66.
- 12 - Likis F.E., Edwards D.R., Andrews J.C., Woodworth A.L., Jerome R.N.,
5 Fonnesbeck C.J., et al. "Progestogens for preterm birth prevention: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.*" 2012;120(4):897-907.
- 13 - Saccone G., Khalifeh A., Elimian A., Bahrami E., Charman-Ara K. et al. "Vaginal progesterone vs intramuscular 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: systematic review and
10 meta-analysis of randomized controlled trials". *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017b; 49(3):315-321.;
- 14 - Oler E., Eke A.C. & Hesson A. "Meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17alphahydroxyprogesterone caproate and vaginal progesterone for the prevention of recurrent spontaneous preterm delivery". *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2017;
15 138(1):12-16.
- 15 - Dodd J.M., Crowther C.A., Cincotta R., Flenady V., Robinson J.S. "Progesterone supplementation for preventing preterm birth: a systematic review and meta-analysis". *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2005; 84(6):526-33.

Revendicări

1. Compoziție cuprinzând progesteron pentru utilizare într-o metodă de prevenire a nașterii premature, de reducere a riscului de naștere prematură și/sau de prelungire a sarcinii, la un subiect care are nevoie de acesta, în care subiectul menționat este o femeie gravidă care prezintă un risc crescut de a naște prematur și în care metoda menționată cuprinde administrarea (intra)vaginală de progesteron.
5
2. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 1, în care metoda menționată este o metodă de prevenire a nașterii înainte de săptămâna 34 de gestație, de preferință înainte de săptămâna 37 de gestație.
10
3. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 1 sau 2, în care subiectul este un subiect cu antecedente de naștere prematură spontană și/sau ruptură prematură precoce a membranelor.
15
4. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 1 sau 2, în care subiectul are un col uterin scurt, de preferință o lungime a colului uterin sub 30 mm, mai preferabil sub 25 mm, stabilit prin ecografie transvaginală.
20
5. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 4, în care lungimea cervicală menționată este determinată în timpul celui de-al doilea trimestru de gestație.
6. Compoziție pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care compoziția este furnizată într-o formă de dozare unitară selectată dintre capsule, tablete și supozitoare adecvate pentru administrare vaginală sau intravaginală, de preferință sub forma unei capsule adecvate pentru administrare vaginală sau intravaginală.
25
7. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 6, în care compoziția este furnizată într-o formă de dozare unitară, forma de dozare unitară menționată cuprinzând 200-800 mg de progesteron, de preferință 200, 300 sau 400 mg de progesteron.
30

8. Compoziție pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care metoda cuprinde administrarea repetată a compoziției.
- 5 9. Compoziție pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care metoda cuprinde administrarea repetată a compoziției la o doză de progesteron de 200-800 mg, de preferință la o doză de progesteron de 200, 300 sau 400 mg.
- 10 10. Compoziție pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care metoda cuprinde administrarea repetată a compoziției la o frecvență variind de la o dată pe săptămână la de trei ori pe zi, de preferință o dată pe zi.
11. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 10, în care metoda cuprinde administrarea o dată pe zi a compoziției seara sau la culcare.
- 15 12. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 11, în care metoda cuprinde administrarea repetată a compoziției pe o perioadă de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, cel puțin șase săptămâni, cel puțin șapte săptămâni, cel puțin opt săptămâni, cel puțin nouă săptămâni sau cel puțin zece săptămâni.
- 20 13. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 12, în care perioada menționată începe în timpul celui de-al doilea trimestru de gestație, de preferință în timpul oricăreia dintre săptămânile 16-24 de gestație.
- 25 14. Compoziție pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 8 și 13, în care metoda cuprinde administrarea repetată a compoziției din săptămâna 19 până în săptămâna 34 de gestație.
- 30 15. Trusă farmaceutică cuprinzând un pachet care conține o multitudine de forme de dozare unitară și un prospect, în care formele de dozare unitară menționate conțin progesteron și în care prospectul menționat conține instrucțiuni tipărite pentru auto-administrarea în mod repetat a formelor de dozare unitare menționate prin introducerea în vagin, astfel încât să se prevină nașterea prematură, să se reducă riscul de naștere

prematură și/sau să se prelungească sarcina, în/la un subiect care este o femeie gravidă care prezintă un risc crescut de a naște prematur.

5

10

15

20

25

30