



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98124** (13) **C2**  
(51) МПК (2012.01)  
**A61K 31/56** (2006.01)  
**A61P 15/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2009 05097</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Подольскі Джозеф С. (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>24.10.2007</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>РЕПРОС ТЕРАП'ЮТИКС ІНК.,</b> 2408 Timberloch Place, Suite B-7, The Woodlands, TX 77380, United States of America (US)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.04.2012</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.</b> <b>№115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>60/862,632,</b> <b>60/885,348</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 97/41145 A1, 06.11.1997</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>24.10.2006,</b> <b>17.01.2007</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US,</b> <b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.08.2009, Бюл.№ 16</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.04.2012, Бюл.№ 8</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2007/082432,</b> <b>24.10.2007</b>		

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТА ПРОГЕСТЕРОНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЗУ**

**(57) Реферат:**

Винахід належить до галузі медицини, а саме до гормонотерапії, та стосується застосування антагоніста прогестерону для виготовлення лікарського засобу для періодичного введення для лікування ендометріозу або пов'язаного з ним болю у жінки.

UA 98124 C2



Даний винахід стосується композицій і способів, призначених для придушення ендометріальної проліферації. Точніше, даний винахід стосується композицій, що включають один або більше антагоністів прогестерону для придушення ендометріальної проліферації.

За даною заявкою вимагається пріоритет на попередній патент за заявкою США №60/862632, поданою 24 жовтня 2006, і на попередній патент за заявкою США №60/885348, поданою 17 січня 2007, зміст кожної з яких цілком включено як посилання.

Естрогени складають групу гормонів, необхідних для ряду фізіологічних процесів, що включають розвиток матки і молочних залоз, підтримання щільності кістки і захист серцево-судинної системи, через позитивний вплив на ліпідні профілі. Впливи естрогену опосередковані зв'язуванням з естрогеновими рецепторами в ядрі клітини. Відповідно до класичної моделі, вільний естрогеновий рецептор у ядрі, у результаті зв'язування естрогену, здобуває здатність до взаємодії з послідовностями ДНК у промоторах естрогензалежних генів. ДНК-зв'язаний естрогеновий рецептор модулює транскрипцію таких генів, або позитивно, або негативно.

Відомо, що естроген чинить гіперпроліферативний вплив на тканину молочної залози і матки. Наприклад, показано, що введення естрогену, що не зустрічає протидії, жінці в клімактеричному періоді, призводить як до гіперплазії ендометрія, так і до раку ендометрія. Протилежно, прогестерон ефективно перешкоджає естрогензалежності ендометріальної проліферації і розвитку раку. Тому, для запобігання впливів естрогену, що не зустрічає протидії, у рамках гормонозаміщувальної терапії (HRT) звичайно призначають прогестин. Однак, широким клінічним дослідженням "Ініціатива в ім'я здоров'я жінок" недавно встановлено, що комбінування сполученого естрогену і медроксипрогестеронацетату збільшує ризик розвитку серцево-судинного захворювання, раптового нападу, емболії легень і раку молочної залози. До того ж, експериментальні дані на макаках, хірургічно приведених у стан менопаузи, показали, що режим комбінування естрогену і прогестерону призводить до більших рівнів проліферації і гіперплазії молочної залози, ніж окреме застосування естрогену. Спільне введення прогестину також пов'язане з проривною кровотечею, що додатково обмежує придатність зазначеного препарату як засобу, який перешкоджає гіперпроліферативній дії естрогену.

З рівня техніки відомо багато сполук, що впливають на естрогензалежну активацію естрогенового рецептора. У залежності від ряду факторів зазначені сполуки можуть бути цілком естрогенними, у тому значенні, що є мімічним естрогеном, цілком антиестрогенними, у тому значенні, що блокують впливи естрогену, або можуть бути чимось проміжним. Сполуки, що мають змішані естрогенні й антиестрогенні властивості, називаються селективні модулятори рецепторів естрогену (СМЕРи). СМЕРи виявляють естрогенні чи антиестрогенні дії тканинспецифічним чином. Механізм, що лежить в основі такої тканинспецифічності не зрозумілий, але може включати, крім іншого, рекрутмент білків-компресорів і білків-співактиваторів, відносні рівні експресії яких змінюються в залежності від типів тканини і тканинспецифічної експресії  $\alpha$  і  $\beta$  ізоформів естрогенового рецептора,  $\alpha$ -естрогеновий рецептор є активатором, тоді як  $\beta$ -естрогеновий рецептор може інгібувати активність  $\alpha$ -естрогенового рецептора, утворюючи з зазначеним рецептором гетеродимер.

Подвійні активності СМЕР мають деякі потенційні переваги для жінок. Естрогенні властивості СМЕР можуть бути використані для лікування або попередження захворювань, викликаних дефіцитом естрогену, таких як остеопороз, при цьому зводяться до мінімуму деякі небажані ефекти естрогену. Протилежно, антиестрогенні властивості СМЕР можуть бути використані для попередження або лікування захворювань, таких як рак молочної залози, при яких естрогенна активність небажана. Проте, гіперплазія ендометрія пов'язана зі СМЕР-терапією, що, таким чином, обмежує застосовність зазначеної терапії.

Наприклад, показано, що СМЕР тамоксифен, є антиестрогенним у молочній залозі, де блокує проліферативні дії естрогену, і, отже, корисним для терапії деяких типів раку молочної залози. З іншого боку, тамоксифен чинить естрогенні впливи на кістки і матку, і пов'язаний з підвищеною захворюваністю гіперплазією ендометрія і раком ендометрія, що обмежує застосовність тамоксифену як антиестрогену.

Попередні дослідження на приматах указує на те, що антипрогестини чинять антипроліферативні дії на ендометрій. Однак існує побоювання, що тривале лікування антипрогестинами може призвести до гіперплазії ендометрія в результаті впливу естрогену, що не зустрічає протидії. Деякі недавні дослідження на дорослих жінках виявляють потовщення ендометрія при тривалому лікуванні високими дозами антипрогестинів, передбачувано, внаслідок активності естрогену, що не зустрічає протидії, що, очевидно, не виявляється при низьких дозах.

Залишається потреба в схемах лікування, придатних для тривалого застосування, що перешкоджають поліферативним діям естрогену й у той же час зберігають позитивні впливи естрогену на організм.

Даний винахід стосується способів придушення ендометріальної проліферації, що включають введення потребуючому такого лікування пацієнту кількості антагоніста прогестерону, ефективної для придушення проліферації в ендометріальній тканині. Потребуючим такого лікування пацієнтом може бути жінка з ендометріозом. Антагоністом прогестерону може бути чистий антипрогестин або селективний модулятор рецепторів прогестерону (СПРМ). У переважному варіанті здійснення, антагоніст прогестерону має низьку спорідненість до глюкокортикоїдного рецептора. В іншому переважному варіанті здійснення, введення антагоніста прогестерону жінці знижує рівні прогестерону лютеїнової фази в жіночому організмі. У ще одному переважному варіанті здійснення, введення антагоніста прогестерону жінці не істотно знижує рівні естрогену в жіночому організмі.

У ще одному аспекті, даний винахід стосується способів застосування антагоністів прогестерону в терапіях із застосуванням естрогену і СМЕР для попередження естрогензалежного захворювання. Точніше, даний винахід стосується застосування антагоністів прогестерону в дозах, достатніх для придушення ендометріальної проліферації в жінок, які проходять лікування, що включає введення естрогену або СМЕР. Наприклад, пацієнтом може бути жінка в клімактеричному або постклімактеричному періоді, що піддається гормонозаміщувальній терапії. У ще одному аспекті, винахід стосується способів попередження розвитку гіперплазії ендометрія і/або раку ендометрія шляхом застосування антагоністів прогестерону в терапіях естрогеном і СМЕР. Антагоністом прогестерону може бути антипрогестин або селективний модулятор рецепторів прогестерону (СПРМ), за умови, що антагоніст прогестерону використовують у кількості, ефективній для придушення ендометріальної проліферації.

У ще одному аспекті, даний винахід стосується способів застосування антагоністів прогестерону для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом. Антагоністи прогестерону можуть бути використані для тривалого лікування болю, пов'язаного з ендометріозом.

Фіг.1 представляє графік, що показує вплив селективних модуляторів рецепторів прогестерону на кортизол у сироватці щурів.

Фіг.2 представляє графік, що показує дозозалежний вплив CDB-4124 на кортизол у сироватці щурів.

Докладний опис винаходу

Термін "ефективна доза" означає кількість активного компонента композиції, достатню для досягнення необхідного ефекту, що може полягати, наприклад, у придушенні ендометріальної проліферації або лікуванні болю, пов'язаного з ендометріозом.

Термін "селективні модулятори рецепторів прогестерону" означає сполуки, що впливають на функції прогестеронового рецептора тканинспецифічним чином. Сполуки діють як антагоністи рецепторів прогестерону в деяких тканинах (наприклад, у матці) і як агоністи рецепторів прогестерону в інших тканинах.

Терміни "лікувати" або "лікування" означає як терапевтичний вплив, так і профілактичні або запобіжні заходи, ціль яких полягає в запобіганні або стримуванні (ослабленні) небажаної фізіологічної зміни або порушення. У рамках даного винаходу, сприятливі або необхідні клінічні результати включають, але не в порядку обмеження, ослаблення симптомів, зниження обсягу захворювання, стабілізований (тобто такий, що не погіршується) стан захворювання, затримку або вповільнення прогресування захворювання, поліпшення або тимчасове полегшення стану захворювання і ремісію (або часткову, або повну), що або виявляються, або не виявляються. "Лікування" може також означати продовження виживаності в порівнянні з очікуваною виживаністю за відсутності лікування. У число пацієнтів, що потребують лікування, входять пацієнти з вже існуючим станом або захворюванням, а також пацієнти схильні до стану або захворювання, або ті, у кого стан або захворювання варто попередити.

Термін "агоніст прогестерону" означає сполуку, що зв'язується з рецептором прогестерону й імітує дію природного гормону.

Термін "антагоніст прогестерону" означає сполуку, що зв'язується з рецептором прогестерону і інгібує дію прогестерону.

Термін "придушувати" або "придушує", або "придушення", використовуваний тут відносно проліферації ендометріальної тканини, означає, що мітотична проліферація ендометріальної тканини придушується при введенні антагоніста прогестерону в порівнянні з необробленою ендометріальною тканиною в ідентичних умовах і на відміну від некрозу клітин через, наприклад, апоптоз. Активність антагоніста прогестерону в придушенні ендометріальної

мітотичної проліферації може бути досліджена, наприклад, на лініях клітин матки, наприклад, шляхом порівняння включення бромдеоксіуридину (Brd) у клітини, оброблені антагоністом прогестерону, і контрольні (необроблені) клітини.

Термін "не істотно знижені" відносно рівнів гормонів у жінки, означає, що рівні гормонів підтримуються в межах норми під час введення композицій за винаходом. Таким чином, вважається, що можливе деяке зниження в рівні гормону, за умови, що рівень гормону підтримується в межах норми.

Термін "не істотно збільшені" відносно рівнів гормонів у жінки, означає, що рівні гормонів підтримуються в межах норми під час введення композицій за винаходом. Таким чином, вважається, що можливе деяке збільшення в рівні гормону, за умови, що рівень гормону підтримується в межах норми.

Даний винахід стосується застосування антагоністів прогестерону в дозах, ефективних для придушення ендометріальної проліферації. Способи основані на несподіваному відкритті, що деякі антагоністи прогестерону роблять зворотний дозозалежний ефект на ендометріальну проліферацію, підтримуючи при цьому рівні естрогену в межах норми. Зокрема, виявлено, що постійний прийом високої дози антипрогестин/СПРМ CDB-4124 придушує ендометріальну проліферацію, тоді як більш низькі дози нездатні придушувати ендометріальну проліферацію і навіть виявляють тенденцію до активування ендометріальної проліферації, незважаючи на те, що близькі рівні естрогену спостерігаються при високих і низьких дозах. Сказане особливо несподіване через нездатність антипрогестин/СПРМ RU 486 до придушення ендометріальної проліферації при високих дозах, показаних нижче, і деяких недавніх повідомлень про те, що постійний прийом високих доз антипрогестинів активує ендометріальну проліферацію, приблизно через впливи естрогену, що не зустрічає протидії. Даний винахід також демонструє, що антагоністи прогестерону несподівано виявилися корисними для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом.

Придушення ендометріальної проліферації при схемі лікування, що включає щоденний прийом ефективної кількості антагоніста прогестерону протягом шестимісячного періоду, наведений нижче, демонструє корисність таких антагоністів прогестерону у випадках, коли потрібно постійне/довгострокове введення. При цьому способи за винаходом можуть включати введення композиції, що містить кількість антагоніста прогестерону, достатню для придушення ендометріальної проліферації, за період введення щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 або більше днів. Композиція може бути також уведена за період введення щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 або більше місяців. Композиція може бути також уведена за період введення щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або більше років. Протягом періоду введення композицію можна вводити щодня або періодично, як наприклад, через день, тільки по парним або по непарним місяцям і так далі. Композицію можна також вводити з перервами. Наприклад, композиція може бути введена за період введення 1, 2, 3, 4, 5 або більше місяців, з наступним періодом припинення, за яким йде період введення 1, 2, 3, 4, 5 або більше місяців, і так далі.

Під "введенням з перервами" розуміють період введення терапевтично ефективної дози антагоніста прогестерону, з наступним періодом часу припинення, за яким йде інший період введення, і так далі.

Під "періодом припинення" або "періодом призупинення" розуміють призупинення щоденного, щотижневого, щомісячного або іншого проміжку введення антагоніста прогестерону. Період часу припинення може бути довшим або коротшим, ніж період введення, але завжди довший, ніж інтервал між прийомами лікарського засобу протягом періоду введення. Наприклад, коли період введення включає щоденне, щотижневе або щомісячне введення лікарського засобу, період припинення становить щонайменше 2 дні, щонайменше 8 днів або щонайменше 32 дні, відповідно. Таким чином, період припинення може становити щонайменше близько 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 або більше днів.

В одному з варіантів здійснення, композицію вводять з перервами, так що в пацієнтки відбувається менструація під час щонайменше одного періоду припинення. Очікується, що такий підхід дозволить уникнути негативного впливу, пов'язаного з потовщенням або застійним ендометрієм, що може супроводжувати тривале лікування антагоністами прогестерону, такого як кров'янисті виділення, проривна кровотеча, ендометріальна гіперпроліферація або рак ендометрія. Щонайменше один і переважно кожний період припинення є досить тривалим для суб'єкта, в якого відбувається менструація. Більш переважно, у суб'єкта відбувається менструація протягом кожного періоду припинення. В особливо переважному варіанті здійснення, композицію вводять щодня за період введення в чотири місяці, з наступним

періодом припинення, протягом якого у суб'єкта відбувається менструація, після чого йде інший період введення в чотири місяці, і так далі.

Необов'язково, агоніст або антагоніст гормону, що вивільняє гонадотропін (GnRH), може бути введений за період припинення для прискорення відділення і відновлення ендометрія. Необмежувальні приклади агоністів GnRH включають нафарелін, бусерелін, лейпрорелін, трипторелін, гозерелін, [DLys<sup>6</sup>]GnRH, [DALa<sup>6</sup>]GnRH тощо. Необмежувальні приклади антагоністів GnRH включають гістрелін, абарелікс і антагоністи, представлені в патентах США №№4409208, 4547370, 4565804, 4569927 і 4619914, повністю включених тут як посилання.

Необов'язково, прогестин може бути введений під час періоду припинення для того, щоб в пацієнта відбувалась нормальна менструація. Уведення прогестину, переважно, приводить до профілю прогестерону, що імітує природне зростання і спад рівнів прогестерону під час менструації. Такі схеми лікування добре відомі з рівня техніки. Введення прогестину під час періоду припинення може також перешкоджати дії естрогену на додаток до протидії, що досягається при введенні антагоніста прогестерону і, таким чином, сприяти вилікуванню естрогензалежних станів, таких як потовщення ендометрія. Необмежувальні приклади прогестинів включають медрогестон, медроксипрогестерон, мегестрол, норетиндрон, прогестерон, гідроксипрогестерон, ацетоксипрегненолон, алапестренол, ципротерон, дезогестрел, диметистерон, етистерон, етинодіол діацетат, гестаден, лінестренол тощо.

В одному з варіантів здійснення, пацієнтці з ендометріозом вводять композицію, що включає антагоніст прогестерону в кількості, ефективній для придушення ендометріальної проліферації. У спорідненому варіанті здійснення, композицію, що включає антагоніст прогестерону, вводять жінці з ендометріозом у кількості, ефективній для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом. Наприклад, введення антагоніста прогестерону може послаблювати біль, пов'язаний з ушкодженнями ендометрія. Біль є найбільш домінуючим і виснажливим симптомом ендометріозу і служить основним показанням як для медикаментозного, так і хірургічного лікування захворювання. Біль може виявлятися як дисменорейний, тазовий біль, біль у попереку, біль у животі, біль у молочній залозі, диспареунія тощо. Введення антагоніста прогестерону може також знижувати розмір ендометріального ушкодження. Використовувані в даний час схеми лікування ендометріозу включають агоністи GnRH, що викликають стан псевдоменопаузи шляхом придушення оваріальної секреції естрогену і тому не прийнятні для довгострокового введення через втрату щільності кістки, зниження загальної концентрації кальцію в організмі й інші побічні остеопорозоподібні ефекти. Композиції за винаходом можуть вводитися довгочасно при несуттєвому зниженні в рівнях естрогену.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується способів лікування естрогензалежного стану, пов'язаного з використовуваними терапіями, основаними на застосуванні естрогенних сполук, таких як естрогени або СМЕРі, шляхом спільного введення кількості антагоніста прогестерону, ефективного для придушення ендометріальної проліферації. Естрогензалежні стани, пов'язані з використовуваними в даний час гормонотерапіями, що застосовують естроген/СМЕР, включають, але не в порядку обмеження, гіперплазію ендометрія і рак ендометрія. При цьому, антагоніст прогестерону може бути введений до, під час або після введення естрогенів або СМЕР у рамках схеми комбінованої гормонотерапії.

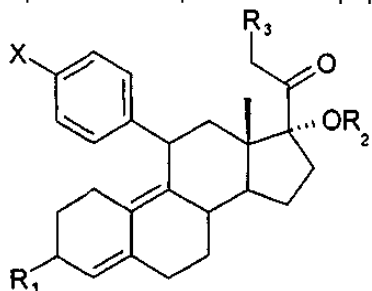
У ще одному варіанті здійснення, даний винахід стосується методу гормонозаміщення, що включає введення жінці в клімактеричному або постклімактеричному періоді ефективної кількості антагоніста прогестерону і естрогенної сполуки, де кількість антагоніста прогестерону ефективна для придушення естрогензалежного стану. Естрогенною сполукою може бути естроген або СМЕР. Естрогенна сполука може бути введена до, під час або після антагоніста прогестерону, або в комбінації з антагоністом прогестерону. Естрогензалежним станом може бути, але не в порядку обмеження, ендометріальна проліферація, ендометріальна гіперпроліферація або рак ендометрія.

У переважному варіанті здійснення кожного зі способів за винаходом, введення антагоніста прогестерону жінці не істотно знижує рівні естрогену в жіночому організмі. Таким чином, даний винахід забезпечує перевагу над існуючими в даний час терапевтичними методами лікування ендометріозу, у яких часто використовують агоністи гормону, що вивільняє гонадотропін (GnRH), такі як Lupron® (лейпролідацетат).

В іншому переважному варіанті здійснення кожного зі способів за винаходом, введення антагоніста прогестерону жінці не істотно підвищує рівні прогестерону в жіночому організмі. Більш переважно, введення антагоніста прогестерону жінці знижує рівні прогестерону в жіночому організмі, особливо рівні прогестерону лютеїнової фази.

У ще одному переважному варіанті здійснення кожного зі способів за винаходом, антагоніст прогестерону має знижену спорідненість до глюкокортикоїдного рецептора. Більш переважно, спорідненість антагоніста прогестерону до зв'язування рецептора прогестерону щонайменше у 1,5 рази вища, ніж спорідненість антагоніста прогестерону до зв'язування глюкокортикоїдного рецептора.

Будь-який відомий антагоніст прогестерону з характеристиками вищевказаних сполук може бути використаний фахівцем при практичному здійсненні даного винаходу. Особливо корисні сполуки включають сполуки, описані в патенті США №6900193, повністю включеному тут як посилання, а також описані в патенті США №6861415, повністю включеному тут як посилання, що є 21-заміщеними 19-норпрегнанами загальної формули:



де:

X може означати, наприклад, алкіл, алкеніл, алкініл, водень, галоген, моноалкіламіно або діалкіламіно, такий як N, N-диметиламіно;

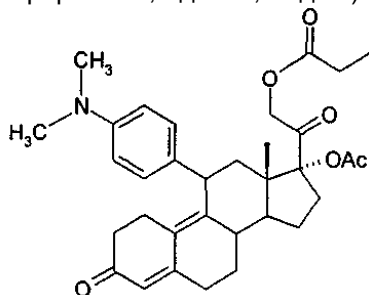
R<sub>1</sub> може означати, наприклад, O, NOH або NO-метил;

R<sub>2</sub> може означати, наприклад, водень або ацетил і

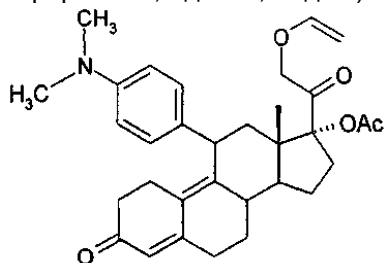
R<sub>3</sub> може означати, наприклад, метилокси, формілокси, ацетокси, ацилокси, S-алкокси, ацетилтеоніл, гліцимат, простий вініловий ефір, ацетил оксиметил, метилкарбонат, галогени, метил, гідрокси і етилокси.

Приклади 21-заміщених 19-норпрегнанів включають, але не в порядку обмеження, наступні 24 сполуки, описані нижче.

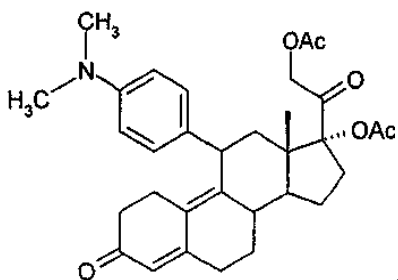
1. CDB-4247 (21-пропіо[[1]]нілокси-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



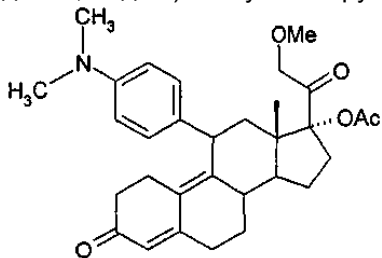
2. CDB-4361 (21-простий вініловий ефір-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



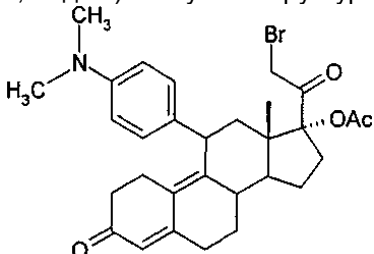
3. CDB-4059 (21-ацетокси-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



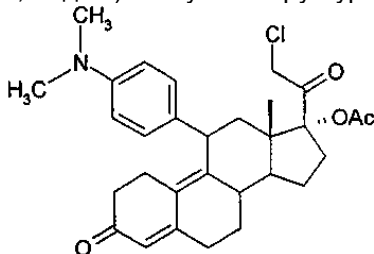
4. CDB-4124 (21-метоксі-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



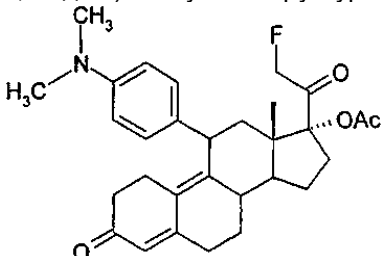
5. CDB-4031 (21-бром-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



6. CDB-3876 (21-хлор-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:

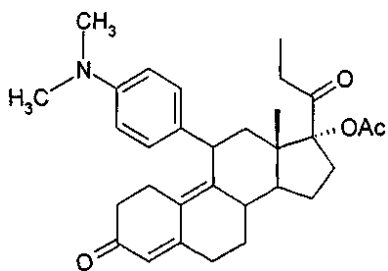


7. CDB-4058 (21-фтор-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:

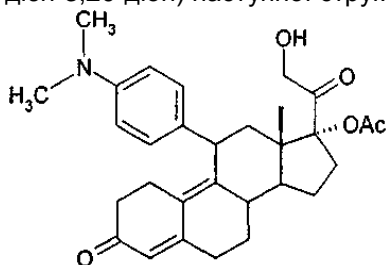


8. CDB-4030 (21-метил-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:

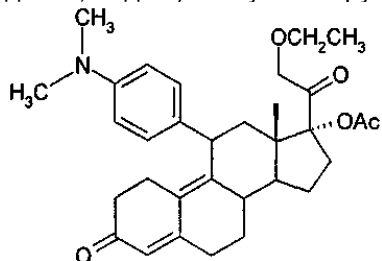




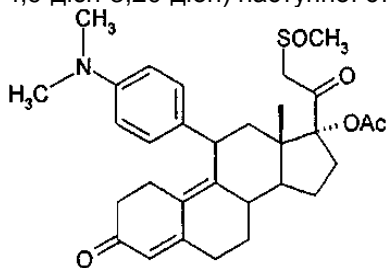
9. CDB-4152 (21-гідроксі-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



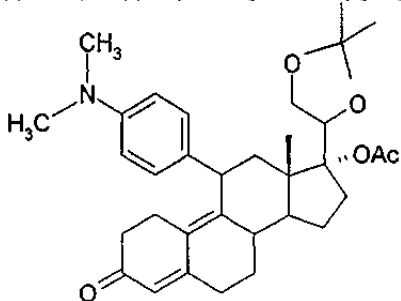
5 10. CDB-4167 (21-етилокси-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



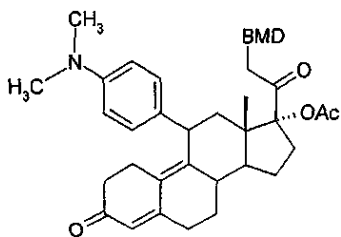
11. CDB-4101 (21-метокситіо-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



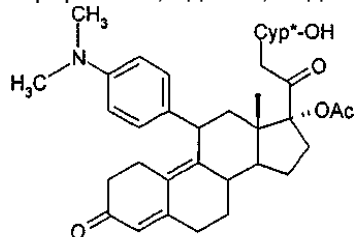
10 12. CDB-4110 (21-ацетонід-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



15 13. CDB-4111 (21-BMD-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:

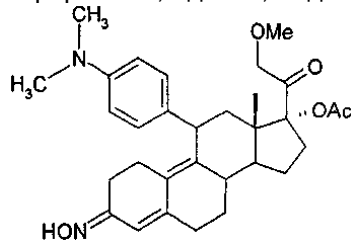


14. CDB-4125 (21-(Сур\*-гідроксі)-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:

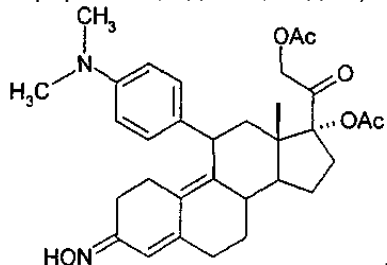


5 \*Сур=3-циклопентилпропіонілокси-

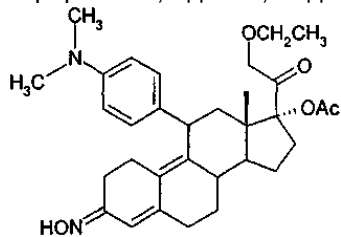
15. CDB-4205 (3-гідроксіаміно-21-метоксі-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



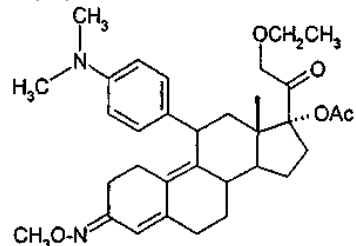
10 16. CDB-4206 (3-гідроксіаміно-21-ацетоксі-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



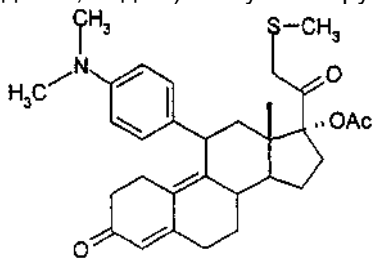
17. CDB-4226 (3-гідроксіаміно-21-етилокси-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



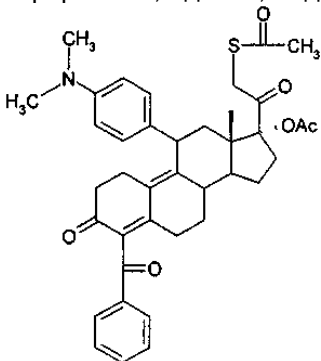
15 18. CDB-4262 (3-метоксіаміно-21-етилокси-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



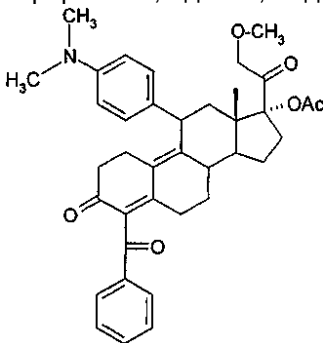
19. CDB-4223 (21-метилтіо-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



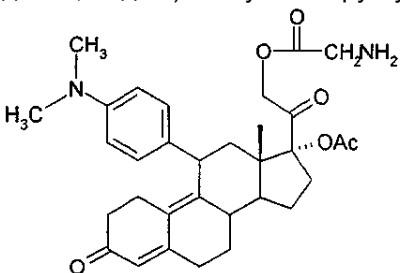
20. CDB-4119 (4-бензоїн-21-ацетилтіо-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



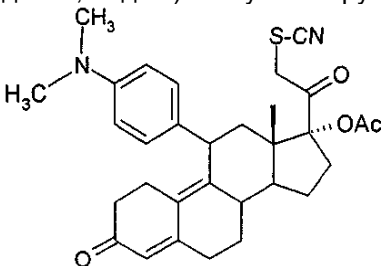
21. CDB-4239 (4-бензоїн-21-метокси-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



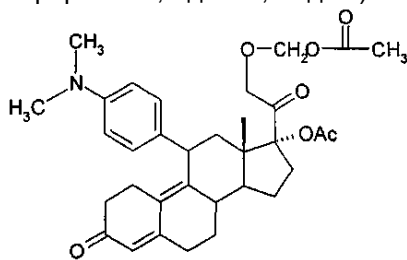
22. CDB-4306 (21-гліцинат-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



23. CDB-43 52 (21-ціанотіо-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



24. CDB-4362 (21-метоксіяцетил-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон) наступної структурної формули:



11 $\beta$ ]-Монодеметиловані похідні 24 сполук, зазначених вище (тобто сполук, у яких X означає N-метиламіно), також особливо корисні при практичному здійсненні даного винаходу. При цьому показано, що CDB-4453 (21-метокси-17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N-метиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон), монодеметиловане похідне CDB-4124, має навіть меншу антиглюкокортикоїдну активність, ніж вихідна сполука. Attardi et al, 2002, Mol. Cell. Endocrin. 188:111-123, зміст якого повністю включений тут як посилання.

Хоча сполуки вищевказаної загальної формули і монодеметиловані похідні таких сполук є переважними, будь-який антагоніст прогестерону може бути використаний при практичному здійсненні даного винаходу для забезпечення антагоністичної дії на рецептор прогестерону. Переважно, щоб антагоніст прогестерону мав одну або більше наступних характеристик: низьку антиглюкокортикоїдну активність, мінімальні естрогені й антиестрогені активності і не істотно підвищував рівні прогестерону.

Антипрогестини, що можуть бути корисні за даним винаходом, включають, але не в порядку обмеження, азоприсніл (бензальдегід-4-[(11 $\beta$ , 17 $\beta$ )-17-метокси-17-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11-іл]-1-(E)-оксим; J867), метаболіт зазначеної сполуки, J912 (4-[17 $\beta$ -гідрокси-17 $\alpha$ -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 $\beta$ -іл]бензальдегід-(1E)-оксим), і інші сполуки, описані в DE 43 32 283 і DE 43 32 284; CDB-2914 (17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон) і інші сполуки, описані в Stratton et al., 2000, Hu. Reprod. 15: 1092-1099; JNJ-1250132 і інші сполуки, описані в Allan et al, 2006, Steroids 71:949-954; 5-арил-1,2-дигідрохромено[3,4-f]хіноліни, описані в Zhi et al, 1998, J. Med. Chem. 41:291-302; 1,4-дигідробензо[d][1,3]оксазин-2-они, описані в патентах США №№6509334, 6566358 і 6713478, Zhang et al.; 1,3-дигідроіндол-2-они, описані в патенті США №6391907, Fensome et al.; 2,3-дигідро-1H-індоли, описані в патенті США №6417214, Ulrich et al.; бензимидазолони і відповідні аналоги, описані в патенті США №6380235, Zhang et al.; 2,1-бензизотіазолін-2,2-діоксиди, описані в патенті США №6339098, Collins et al.; циклокарбамати і циклоаміди, описані в патентах США №№6306851 і 6441019, Santilli et al.; похідні циклічного карбаміду і циклічного амід, описані в патенті США №6369056, Zhang et al.; і похідні хіназолінону і бензоксазину, описані в патенті США №6358948, Zhang et al.

Інші антипрогестини, що можуть бути корисні за даним винаходом, включають, але не в порядку обмеження, (6 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 17 $\beta$ )-11-(4-диметиламінофеніл)-6-метил-4',5'-дигідроспіро[естра-4,9-дієн-17,2'(3'H)-фуран]-3-он (ORG-31710) і інші сполуки, описані в патенті США №4871724; (11 $\beta$ , 17 $\alpha$ )-11-(4-ацетилфеніл)-17,23-епокси-19,24-динорхола-4,9,20-триєн-3-он (ORG-33628); (7 $\beta$ , 11 $\beta$ , 17 $\beta$ )-11-(4-диметиламінофеніл-7-метил)-4',5'-дигідроспіро[естра-4,9-дієн-17,2'(3'H)-фуран]-3-он (ORG-31806) і інші сполуки, описані в патенті США №4921845; ZK-112993 і інші сполуки, описані в Michna et al., 1992, J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 41:339-348; ORG-31376; ORG-33245; ORG-31167; ORG-31343; RU-2992; RU-1479; RU-25056; RU-49295; RU-46556; RU-26819; LG1127; LG120753; LG120830; LG1447; LG121046; CGP-19984A; RTI-3021-012; RTI-3021-022; RTI-3021-020; RWJ-25333; ZK-136796; ZK-114043; ZK-230211; ZK-136798; ZK-98229; ZK-98734 і ZK-137316.

Ще додаткові антипрогестини, що можуть бути корисні за винаходом, включають, але не в порядку обмеження, міфепристон (11 $\beta$ )-[п-(диметиламіно)феніл]-17 $\beta$ -гідрокси-17-(1-пропіл)естра-4,9-дієн-3-он; RU 486) і інші сполуки, описані в патентах США №№4386085, 4447424, 4519946 і 4634695; фосфоровмісні в 17 $\beta$ -бічному ланцюзі аналоги міфепристону, описані в Jiang et al., 2006, Steroids 71:949-954; онапристон (11 $\beta$ )-[п-(диметиламіно)феніл]-17 $\alpha$ -гідрокси-17-(3-гідроксипропіл)-13 $\alpha$ -естра-4,9-дієн-3-он) і інші сполуки, описані в патенті США №4780461; лілопристон (((Z)-11 $\beta$ )-[(4-диметиламіно)феніл]-17 $\beta$ -гідрокси-17 $\alpha$ -(3-гідрокси-1-пропіл)естра-4,9-дієн-3-он) і інші сполуки, описані в патенті США №4609651; 11 $\beta$ -заміщені 19-норстероїди, такі як 11 $\beta$ -(4-метоксифеніл)-17 $\beta$ -гідрокси-17 $\alpha$ -етиніл-4,9-естрадієн-3-он, описаний у Belagner et al., 1981, Steroids 37:361-382; 11 $\beta$ -арил-4-естрени, такі як (Z)-11 $\beta$ )-[(4-

диметиламіно)феніл]-17β-гідрокси-17α-(3-гідрокси-1-пропеніл)естр-4-ен-3-он, описаний у патенті США №5728689; похідні 11β-арилестрену, описані в патентах США №№5843933 і 5843931; похідні 11-бензальдоксиместрадієну, такі як 4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11β-іл]бензальдегід-1-(Е)-оксим, описаний у патенті США №5693628; похідні 11-бензальдоксим-17β-метокси-17α-метоксиметилестрадієну, такі як 4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11β-іл] бензальдегід-1-(Е)-[О-(етиламіно)карбоніл]оксим, описаний у патенті США №5576310; тіолові ефіри S-заміщеної 11[β]-бензадоксиместра-4,9-дієнкарбонової кислоти, такі як 4-[17β-метокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11β-іл]бензальдегід-1-(Е)-[О-(етилтіо)карбоніл]оксим, описаний у WO 99/45023; складні стероїдні ефіри, такі як (Z)-6'-(4-ціанофеніл)-9,11α-дигідро-17β-гідрокси-17α-[4-(1-оксо-3-метилбутокс)-1-бутеніл]-4'H-нафто-[3',2',1'; 10,9,11]естр-4-ен-3-он, описані в DE 19652408, DE 4434488, DE 4216003, DE 4216004 і WO 98/24803; фторовані стероїди з 17α-алкільним ланцюгом, такі як 11β-(4-ацетилфеніл)-17β-гідрокси-17α-(1,1,2,2,2-пентафторетил)естра-4,9-дієн-3-он, описаний у WO 98/34947; 17-спірофуран-3'-іліденові стероїди, такі як 11-бета-(4-ацетилфеніл)-19,24-динор-17,23-епокси-17альфа-хола-4,9,20-триєн-3-он, описаний у патенті США №5292878; (Z)-11-бета-19-[4-(3-піридиніл)-о-фенілен]-17-бета-гідрокси-17[α]-[3-гідрокси-1-пропеніл]-4-андростен-3-он і інші сполуки, описані в патенті США №5439913; 13-алкіл-11-бета-фенілгонани, такі як 11-бета-[4-(1-метилетеніл)феніл]-17α-гідрокси-17-бета-(3-гідроксипропіл)-13α-естра-4,9-дієн-3-он, описаний у патенті США №5446036; 11-арилстероїди, такі як 4',5'-дигідро-11-бета-[4-(диметиламіно)феніл]-6-бета-метилспіро[естра-4,9-дієн-17-бета, 2'(3'H)-фуран]-3-он, описаний у патенті США №4921845; 11-бета-арилестрадієни, описані в патентах США №№ 4829060, 4814327 і 5089488; 11-бета-арил-4,9-гонадієни і 11-бета-арил-13-алкіл-4,9-гонадієни, описані в патентах США №№5739125, 5407928 і 5273971; 11-бета-арил-6-алкіл-(або алкеніл-, або алкініл-) стероїди, описані в EP 289073; 10-бета, 11-бета-місткові стероїди, описані в патенті США №5093507; 11-бета-арил-14-бета-стероїди, описані в патенті США №5244886; 19,11-бета-місткові стероїди, описані в патентах США №№5095129, 5446178, 5478956 і 5232915; 1-арилсульфоніл-, арилкарбоніл- і 1-арилфосфоніл-3-феніл-1,4,5,6-тетрагідропіридазини, описані в патенті США №5684151; похідні 1-арилсульфоніл-, арилкарбоніл- і арилтіокарбонілпіридазино, описані в патенті США №5753655; похідні 1,2-дигідро-[1,2-g]-хіноліну і похідні 1,2-дигідрохромено-[3,4-f]-хіноліну, описані в патентах США №№5688808, 5693646, 5693647, 5696127, 5696130 і 5696133; оксастероїди 6, що є похідними (8S, 13S, 14R)-7-оксаестра-4,9-дієн-3,17-діону 1, описаного в Kang et al., 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15:907-910; і 7-оксастероїди 4, описані в Kang et al, 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2531-2534.

У переважному варіанті здійснення, антагоністом прогестерону є антипрогестин/СПРМ CDB-4124 (21-метокси-17α-ацетокси-11β-(4-N, N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон). Приклад 10 показує, що введення CDB-4124 у високих дозах (50мг/день) придушує ендометріальну проліферацію в дорослих жінок, але не придушує ендометріальну проліферацію при низьких дозах (25мг/день і 12,5мг/день).

Композиції на основі антагоніста прогестерону за даним винаходом можуть призначатися пацієнтам, що проходять гормонотерапію, пов'язану з підвищеним ризиком або захворюваністю гіперплазією ендометрія або раком ендометрія. Таке лікування може включати, але не в порядку обмеження, введення естрогенів або введення СМЕР. Композиції на основі антагоніста прогестерону за даним винаходом можуть також призначатися пацієнтам, що проходять лікування антиестрогенами, оскільки для пацієнтів можуть бути корисні антиполіферативні дії, що проявляються сполуками-антагоністами прогестерону в ендометріальній тканині матки.

СМЕРи вводять у даний час для лікування різних порушень, що включають рак молочної залози, остеопороз, рак товстої кишки, нейродегенеративні хвороби, такі як хвороби Паркінсона й Альцгеймера, серцево-судинні захворювання, вагінальну атрофію й ожиріння. Однак СМЕР-терапія пов'язана з гіперплазією ендометрія і раком ендометрія. Наприклад, лікування тамоксифеном раку молочної залози призводить приблизно до 20 % захворюваності гіперплазією з атипією у жінок з інтактною маткою. У пацієнтів з ендометріальними пробами, що виявляють атипію, існує 25 % імовірність розвитку карциноми. Сполуки за даним винаходом вводять у дозах, достатніх для того, щоб перешкодити гіперплазії, що супроводжує лікування СМЕРами. Сполуки за даним винаходом можуть бути введені в комбінації зі СМЕРами для лікування кожного з вищевказаних порушень.

Естрогени вводять у даний час у рамках гормонозамістовальної терапії (HRT) жінкам у постклімактеричному періоді, організм яких більше продукує естрогени. Однак терапія тільки естрагеном вважається небезпечною для жінок у клімактеричному періоді з інтактною маткою, оскільки супроводжується гіперплазією ендометрія. Спільне введення прогестину часто

забороняється для запобігання гіперпроліферативній дії естрогену; при цьому, відповідно до WHI-досліджень, введення прогестину пов'язане з раком молочної залози і може призводити до проривної кровотечі. Сполуки за даним винаходом можуть бути введені в комбінації з естрогенами в рамках схеми гормонозаміщення.

5 Сполуки, розкриті в даному винаході, можуть діяти як антагоністи прогестерону в матці. Сполуки за даним винаходом можуть бути придатні для тривалого вживання, що вимагається для пацієнок у клімактеричному періоді, що проходять гормонозаміщувальну терапію, а також у випадку ряду інших показань. Там, де розглядається таке застосування, сполуки переважно мають лише низьку зв'язувальну активність відносно глюкокортикоїдного рецептора, і тому  
10 сполуки не істотно перешкоджають функціям глюкокортикоїдного рецептора. Таким чином, застосування сполук характеризується зниженим побічними діями, такими як перепади в настрої, стомлюваність і втрата у вазі, які звичайно виявляються при використанні антипрогестинів з високою спорідненістю до глюкокортикоїдного рецептора.

В іншому варіанті здійснення даний винахід представляє способи, які можуть бути використані для ідентифікації сполук, що мають селективну зв'язувальну активність відносно  
15 рецепторів прогестерону. Такі способи включають зв'язування з рецептором і біологічні дослідження *in vivo*, такі як випробування на анти-McGinty, анти-Clauberg, глюкокортикоїдну, естрогенну, андрогенну, антиглюкокортикоїдну (AG), антиестрогенну й антиандрогенну активності, а також посткоїтальну й антиовуляторну активності, де лідируючі сполуки за даним  
20 винаходом використовуються як еталон.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід показує, що потенційні СПРМи також можна аналізувати відносно впливу на транскрипційну активність у клітинах людини. Коли СПРМи, описані в даному винаході, використовують як еталон, такий аналіз може дати інформацію про  
25 (1) взаємодію СПРМів з рецептором, (2) взаємодії активованого рецептора з іншими факторами транскрипції, (3) активації транскрипційного комплексу в прогестерон-відповідаючому елементі, (PRE) і, нарешті, впливі зазначеного комплексу на експресію гена. У таких експериментах плазміда, що експресує hPR-B, може бути ко-трансфікована з будь-яким репортером, відомим фахівцю в даній галузі, під дією PRE-залежного промотору в HeLa, Hep2 або T47D клітинах. Репортери можуть включати, але не в порядку обмеження, люциферазу, (3-галактозидазу,  
30 зелений флуоресцентний білок, червоний флуоресцентний білок або жовтий флуоресцентний білок. Після трансфекції клітини обробляють або випробовують сполукою, або одним з описаних у даній заявці СПРМів, що служить як позитивний контроль. Після обробки клітини випробують на експресію репортера.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід показує, що потенційні СПРМи можуть бути  
35 досліджені на здатність перешкоджати викликуваному дексаметазоном некрозу клітин у CEM-7 лімфоцитарній клітинній лінії людини і зіставлені з діями СПРМів, розкритими у даному описі. У зазначених експериментах, дексаметазон може бути введений у концентрації, що призводить до некрозу клітин. Потім клітини або обробляють RU486, одним зі СПРМів за даним винаходом, або випробовують сполукою при концентраціях у діапазоні від  $10^{-6}$  до  $10^{-8}$  M.

40 Сполуки-антагоністи прогестерону, що можуть застосовуватися за даним винаходом, можуть бути синтезовані з використанням синтетичних хімічних методик, відомих з рівня техніки, таких як методики, описані в патенті США №6861415. Варто розуміти, що деякі функціональні групи можуть у реакційних умовах заважати іншим речовинам, що беруть участь у взаємодії, або реагентам і тому мають потребу в тимчасовому захисті. Використання захисних груп описане в 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2<sup>nd</sup> edition, T. W. Greene & P. G. M. Wutz,  
45 Wiley-Interscience (1991).

В одному з варіантів здійснення, композиції за винаходом містять один або більше антагоністів прогестерону або фармацевтично прийнятні солі зазначених антагоністів. У залежності від технологічних умов одержана сольова сполука може бути або в нейтральній  
50 формі, або в сольовій формі. Сольові форми включають гідрати й інші сольвати, а також кристалічні поліморфи. Як вільна основа, так і солі таких кінцевих продуктів можуть бути використані за даним винаходом.

Кислотно-адитивні солі можуть бути по суті відомим способом перетворені у вільну основу з застосуванням основних агентів, таких як луг, або шляхом іонного обміну. Одержана вільна  
55 основа може також утворювати солі з органічними або неорганічними кислотами.

При одержанні кислотно-адитивних солей переважно використовують такі кислоти, що утворюють відповідні фармацевтично прийнятні солі. Прикладами таких кислот є хлористоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, аліфатична кислота, аліциклічні карбонові або сульфонові кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова  
60 кислота, пропіонова кислота, бурштинова кислота, гліколева кислота, молочна кислота, яблучна

кислота, винна кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, глюкуронова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, піровиноградна кислота, аспарагінова кислота, глутамінова кислота, п-гідроксибензойна кислота, ембонова кислота, етансульфонова кислота, гідроксіетансульфонова кислота, фенілоцтова кислота, мигдальна кислота, галогенбензолсульфонова кислота, толуолсульфонова кислота, галактарова кислота, галактуронова кислота або нафталінсульфонова кислота. Усі поліморфи кристалічної форми можуть бути використані відповідно до даного винаходу.

Основно-адитивні солі також можуть бути використані відповідно до винаходу і можуть бути одержані при контактуванні форми вільної кислоти з достатньою кількістю необхідної для одержання солі основи загальноприйнятим способом. Форма вільної кислоти може бути регенована при контактуванні сольової форми з кислотою і виділенні вільної кислоти загальноприйнятим способом. Фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі одержують з металами або амінами, такими як лужні або лужноземельні метали або органічні аміни. Прикладами металів, використовуваних як катіони, служать натрій, калій, кальцій, магній тощо. Прикладами придатних амінів служать амінокислоти, такі як лізин, холін, діетаноламін, етилендіамін, N-метилглюкамін тощо.

У вищевказаних цілях, сполуки за даним винаходом можуть бути введені пацієнту будь-яким загальноприйнятим способом, при якому антагоніст прогестерону є активним. Наприклад, антагоніст прогестерону за даним винаходом може бути введений перорально, парентерально, сублінгвально, трансдермально, ректально, трансмукозально, місцево, шляхом інгаляції, шляхом трансбукального введення або комбінацією зазначених способів. Парентеральне введення включає, але не в порядку обмеження, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньочеревинне, підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньооболонкове, внутрішньосуглобне, інтрацистернальне і внутрішньошлункове. Формою введення може бути таблетка, капсула, пігулка, спрей для носа, аерозоль, пелет, імплантат (або інше депо) тощо.

Терапевтично ефективна кількість композиції, необхідної для застосування при лікуванні, може змінюватися в залежності від конкретного використовуваної сполуки, способу введення, тяжкості стану, що виліковується, періоду часу, протягом якого потрібна активність, поряд з іншими факторами, і, у кінцевому рахунку, визначається лікарем-фахівцем. В усіх випадках, ефективна доза конкретної сполуки відповідає дозі, достатній для придушення ендометріальної проліферації. Однак у цілому дози, використовувані для лікування людини, звичайно змінюються в діапазоні приблизно від 0,001мг/кг до 500мг/кг на день, наприклад приблизно від 1мкг/кг до 1мг/кг на день або приблизно від 1мкг/кг до 100мкг/кг на день. Для найбільш великих ссавців, сумарна добова доза становить приблизно від 1 до 100мг, переважно від 2 до 80мг. Режим дозування може бути пристосований для забезпечення оптимальної терапевтичної відповіді. Необхідну дозу може бути зручно вводити у вигляді разової дози або у вигляді багаторазових доз, що вводяться з відповідними інтервалами, наприклад у вигляді двох, трьох, чотирьох або більше субдоз на день.

Як ілюстрація, композиція за даним винаходом може бути введена суб'єкту для забезпечення антагоністом прогестерону в кількості приблизно від 1мкг/кг до 1мг/кг маси тіла, наприклад близько 1мкг/кг, близько 25мкг/кг, близько 50мкг/кг, близько 75мкг/кг, близько 100мкг/кг, близько 125мкг/кг, близько 150мкг/кг, близько 175мкг/кг, близько 200мкг/кг, близько 225мкг/кг, близько 250мкг/кг, близько 275мкг/кг, близько 300мкг/кг, близько 325мкг/кг, близько 350мкг/кг, близько 375мкг/кг, близько 400мкг/кг, близько 425мкг/кг, близько 450мкг/кг, близько 475мкг/кг, близько 500мкг/кг, близько 525мкг/кг, близько 550мкг/кг, близько 575мкг/кг, близько 600мкг/кг, близько 625мкг/кг, близько 650мкг/кг, близько 675мкг/кг, близько 700мкг/кг, близько 725мкг/кг, близько 750мкг/кг, близько 775мкг/кг, близько 800мкг/кг, близько 825мкг/кг, близько 850мкг/кг, близько 875мкг/кг, близько 900мкг/кг, близько 925мкг/кг, близько 950мкг/кг, близько 975мкг/кг або близько 1мг/кг маси тіла.

Композиції за даним винаходом можуть містити приблизно від 25 до 90 % активного інгредієнта в комбінації з носієм, найчастіше приблизно від 5 % до 60мас. %.

Тверді носії можуть включати крохмаль, лактозу, дикальційфосфат, мікрокристалічну целюлозу, сахарозу і каолін, тоді як рідкі носії можуть включати стерильну воду, поліетиленгліколі, неіоногенні поверхнево-активні речовини і їстівні олії, такі як кукурудзяна, арахісова і кунжутна олії, відповідно до природи активного інгредієнта і необхідної конкретної форми введення. Також у препарати можуть бути включені коригенти, барвники, консерванти й антиоксиданти, наприклад, вітамін Е і аскорбінова кислота. При звичайних умовах збереження і застосування препарати можуть містити консервант для попередження росту мікроорганізмів.

Композиції за даним винаходом можуть бути сформульовані в таблетки на таблетковому пресі з застосуванням технологій, добре відомих фахівцю у відповідній галузі. Необов'язково,

активні інгредієнти за даним винаходом можна пресувати окремо в двошарові таблетки. Відповідно до даного винаходу, таблетки можуть включати антиестрогени, естрогени або СМЕР як один з активних інгредієнтів. Композиції за даним винаходом можуть бути сформульовані у вигляді масляного розчину.

5 Пацієнти, що піддаються лікуванню композиціями за даним винаходом, повинні регулярно піддаватися моніторингу на рівні естрогену в сироватці і рівні глюкокортикоїду.

Наступні необмежувальні приклади наведені для кращого розуміння положень даного винаходу.

Усі згадані тут патенти, патентні заявки і публікації повністю включені як посилання відповідно до передбаченого закону.

#### Приклад 1

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані у вигляді таблеток

Для одержання таблеток при практичному здійсненні даного винаходу, наступні інгредієнти можуть бути пресовані разом на таблетковому пресі:

15 50,0мг CDB-4124,  
140,5мг лактози,  
69,5мг кукурудзяного крохмалю,  
2,5мг полі-N-вінілпіролідону,  
2,0мг аеросилу,  
20 0,5мг стеарату магнію.

Для одержання двошарових таблеток при практичному здійсненні даного винаходу, наступні інгредієнти можуть бути пресовані разом на таблетковому пресі:

20,0мг тамоксифену,  
50,0мг CDB-4124,  
25 105,0мг лактози,  
40,0мг кукурудзяного крохмалю,  
2,5мг полі-N-вінілпіролідону 25,  
2,0мг аеросилу,  
0,5мг стеарату магнію.

30 Для одержання таблеток, що містять антиестрогени, при практичному здійсненні даного винаходу, наприклад, наступні інгредієнти можуть бути пресовані разом на таблетковому пресі:

10,0мг ралоксифену,  
50,0мг СБВ-4124,  
125,0мг лактози,  
35 50,0мг кукурудзяного крохмалю,  
2,5мг полі-N-вінілпіролідону 25,  
2,0мг аеросилу,  
0,5мг стеарату магнію.

40 Для одержання масляних препаратів, при практичному здійсненні даного винаходу, наприклад, наступні інгредієнти можуть бути змішані разом і завантажені в ампули:

100,0мг СБВ-4124,  
343,4мг касторової олії,  
608,6мг бензилбензоату.

#### Приклад 2

45 Сполуки за даним винаходом можуть мати лише слабку зв'язувальну активність відносно антиглюкокортикоїдного рецептора

Деякі антипрогестини тестують, випробовуючи на зв'язування з рецептором, для визначення здатності до зв'язування з рецептором прогестерону кроликів (rbPR) і глюкокортикоїдним рецептором (rbGR). Коротенько, цитозоль, що містить PR або GR, одержують у TEGMD-буфері (10mM Tris, pH 7,2, 1,5mM EDTA, 0,2mM натріймолібдат, 10 % гліцерин, 1mM DTT) з матки або тимуса, відповідно, примованих естрадіолом статевонезрілих кроликів. Для зв'язування з PR, цитозоль інкубують з 6нМ 1,2-[<sup>3</sup>H]-прогестероном (50,0Ki/ммоль) і додають конкуренти при концентраціях від 2 до 100 нМ. Для зв'язування з GR, цитозоль інкубують з 6 нМ 6,7-[<sup>3</sup>H]-дексаметазоном (40 Ki/ммоль) і випробовувані сполуки додають при концентраціях від 20 до 100 нМ. Після інкубації протягом ночі при 4 °С, зв'язані і незв'язані [<sup>3</sup>H] стероїди розділяють шляхом додавання навантаженого декстраном вугільного пилу і центрифугування при 2100×g протягом 15хв. при 4 °С. Супернатанти, що містять [<sup>3</sup>H]-стероїдні рецепторні комплекси, декантують у пробірки, що містять 4 мл Optifluor (Packard Instrument Co.), струшують, врівноважують у рідинному сцинтиляційному лічильнику протягом 30 хвилин і потім здійснюють лічіння протягом 60 2 хвилин. ЕС<sub>50</sub> (ефективну концентрацію) для кожної стандартної кривої і кожної кривої, що



відповідає сполуці, визначають, вводючи дані підрахунку в сигмоїдальну комп'ютерну програму з чотирма параметрами (RiaSmart(R) Immunoassay Data Reduction Program, Packard Instrument Co., Meriden, Conn.). Відносне значення спорідненості до зв'язування (RBA) для кожної сполуки розраховують, використовуючи наступне рівняння:

5  $EC_{50} \text{ стандарту} / EC_{50} \text{ випробуваної сполуки} \times 100.$

Стандартами для PR- і GR- випробувань є немічений прогестерон і дексаметазон, відповідно. Результати таких експериментів зведені в таблицю 1, де представлені як співвідношення відносних значень спорідненості кожної зі сполук до зв'язування рецепторів rbPR і rbGR (rbPR/rbGR). Такий диференціал відображає відносну активність сполуки в клітині або тканині, що має два рецептори і необхідними транскрипційними кофакторами.

10 Також у таблиці 1 наведені відносні біологічні активності тих же сполук у матці кролика за дослідженнями на анти-McGinty і анти-Clauberg. Сполуку CDB-2914 (наведену наприкінці таблиці) використовують як контроль або еталонну сполуку (біологічна активність для кролика=1,00) у зазначених експериментах, оскільки результати експериментів із застосуванням CDB-2914 були опубліковані раніше (Hild-Petito et al, 1996; Passaro et al, 1997; Reel et al, 1998; Larner et al., 2000). Для випробування на анти-McGinty, статевонезрілим самкам кроликів роблять підшкірну ін'єкцію 5 мкг естрадіолу в суміші 10 % етанол/кунжутна олія щодня протягом 6 послідовних днів. На 7 день тварин піддають абдомінальній операції стерилізації, накладаючи лігатуру на сегмент у 3-4-см обох рогів матки. Випробувану сполуку у відповідному розчиннику впорскують внутрішньопросвітно в лігований сегмент одного рога матки, а чистий розчинник - в інший. Стимулюючу дозу прогестерону (267мкг/день) вводять підшкірно кожному кролику щодня протягом наступних трьох днів, щоб викликати ендометріальну проліферацію. Усіх тварин забивають на 10 день для видалення матки, з якої сегмент, центральний відносно лігатур, витягають і вносять в 10 % нейтральний буферний формалін і піддають гістологічній обробці. Зрізи в п'ять мікронів, забарвлені гематоксиліном і еозином, оцінюють за допомогою мікроскопа на ступінь ендометріальної glandулярної проліферації. Розраховують відсоток інгібування ендометріальної проліферації для кожного кролика і реєструють середнє значення для кожної групи з п'яти тварин. Для випробування на анти-Clauberg, статевонезрілим самкам кроликів роблять підшкірну ін'єкцію 5мкг естрадіолу в суміші 10 % етанол/кунжутна олія щодня протягом 6 послідовних днів. На 7 день тваринам вводять прогестерон шляхом підшкірної ін'єкції (160мкг/день) і експериментальну сполуку у відповідному розчиннику, перорально або підшкірно, протягом п'яти послідовних днів. Одна група кроликів одержує тільки прогестерон. Через двадцять чотири години після останньої дози усіх тварин забивають для витягування матки, яку очищають від усього жиру і сполучної тканини, відважують приблизно 0,2мг і поміщають у 10 % нейтральний буферний формалін для наступної гістологічної обробки. Зрізи в п'ять мікронів, забарвлені гематоксиліном і еозином, оцінюють за допомогою мікроскопа на ступінь ендометріальної glandулярної проліферації. Відсоток інгібування ендометріальної проліферації для кожного рівня дози випробуваної сполуки одержують порівнянням із тваринами, стимульованими лише одним прогестероном. Дані, наведені в таблиці 1 (біологічно активний в організмі кролика), відображають середні результати, одержані для кожної сполуки в випробуваннях на анти-McGinty і анти-Clauberg, відносно CDB-2914.

Випробувані антипрогестини ранжирувані за селективністю кожної сполуки відносно PR кролика в порівнянні з GR кролика, як наведено в таблиці 1. Антипрогестини також ранжирувані відносно біологічної активності в матці кролика. Дані, представлені в таблиці 1, показують, що спорідненість лідируючих сполук до рецептора прогестерону щонайменше у 1,5 рази вища, ніж спорідненість до глюкокортикоїдного рецептора.

Результати наведених досліджень також показують, що дві лідируючих сполуки, CDB-4124 і CDB-4059, мають значну активність відносно антипрогестину в матці кролика в порівнянні з RU 486 і CDB-2914. В обох сполуках відсутні естрогенна, андрогенна, антиестрогенна й антиандрогенна активності. Обидві сполуки мають мінімальну активність відносно антиглюкокортикоїдного рецептора, особливість, що відрізняє зазначені сполуки від RU 486 і CDB-2914, що є помірно активними при зв'язуванні глюкокортикоїдного рецептора. У наведених випробуваннях CDB-4124 показує себе трохи краще, ніж CDB-4059.

Таблиця 1

## Рецепторне зв'язування і біологічні активності СПРМів

СПРМ	rbPR/rbGR	Біологічно активний в організмі кролика	СПРМ	rbPR/rbGR	Біологічно активний в організмі кролика
4239	14,80	0,60	4416	1,33	0,77
4241	9,10	0,34	4417	1,31	0,70
4361	7,20	3,03	4111	1,30	0,36
4306	5,90	0,95	4125	1,19	1,55
4363	5,75	2,53	4223	1,17	немає даних
3875	5,11	1,40	4398	1,16	0,99
4362	4,74	1,25	4058	1,08	0,90
4352	4,21	0,57	4418	1,03	0,25
4176	3,83	0,20	4177	1,03	0,00
4243	2,90	0,00	4030	0,96	0,30
4119	2,60	0,10	4374	0,95	2,25
4324	2,16	1,10	4399	0,93	0,35
4247	2,06	1,70	4152	0,82	1,40
4205	1,99	1,00	4110	0,70	0,10
4059	1,89	2,90	4031	0,69	0,70
4400	1,76	2,29	4101	0,61	0,65
3247	1,74	0,10	4248	0,42	0,00
4167	1,69	1,50	4227	0,38	0,00
4124	1,58	3,60	4393	0,35	0,00
4226	1,51	0,54	4396	0,18	немає даних
4206	1,44	0,68	2914	1,07	1,00

## Приклад 3

## Вимірювання рівнів кортизолу

5 Кілька різних експериментальних систем підтверджують висновок про те, що RU 486 підвищує рівні кортизолу, оскільки RU 486 виявляє більш сильні антиглюкокортикоїдні властивості в організмах людей і приматів.

Однак, як показано на Фіг.1, щури, оброблені RU 486 при 10мг/кг, характеризуються несуттєвою різницею у рівнях кортизолу. Навпроти, щури, оброблені або CDB-4124, або CDB-4059, при тих же самих рівнях доз, характеризуються значно більшими рівнями кортизолу в сироватці, ніж щури контрольної групи.

10 Такі підвищені рівні відповідають діапазону в 3-4мкг/дл (30-40нг/мл). Ефект є дозозалежним, у тому значенні, що підвищення доз CDB-4124 приводить до підвищених рівнів кортизолу (Фіг.2).

15 Така різниця в діях RU 486 у порівнянні з CDB-4124 або CDB-4059 на рівні кортизолу може бути пояснена тим припущенням, що після 21 дня постійного дозування печінка щура здатна перетворювати в процесі обміну речовин RU 486 краще, ніж кожну з двох CDB сполук.

## Приклад 4

## Вимірювання рівнів кортикостерону

20 Кортикостерон є найбільш розповсюдженим глюкокортикоїдом в організмі щурів. Дії СПРМів на кортизол, показані Фіг.1 і 2, можуть бути вторинними стосовно сильного впливу на кортикостерон. Щоб краще вивчити зазначене явище, виміряні рівні кортикостерону в групах, які показали найбільш сильні зміни в рівнях кортизолу, таких як групи, оброблені CDB-4124 при 20мг/кг або 10мг/кг. Для порівняння, досліджені також наступні групи: група, що одержала 20мг/кг CDB-4124 плюс 10мг/кг прогестерону, група, що одержала 10мг/кг CDB-4124 плюс 10мг/кг прогестерону, група, що одержала 10мг/кг RU 486, група, що одержала 10мг/кг одного прогестерону, контрольна група. Рівні кортикостерону були в 10-40 разів вищі, ніж рівні кортизолу. Однак було виявлено, що майже відсутня різниця між групами відносно середніх рівнів кортикостерону. Не існує різниці між групами перед обробкою ( $p=0,43$ , критерій Крускала-Уолліса), після 21 дня обробки ( $p=0,57$ , критерій Крускала-Уолліса) або після 28 днів обробки і при умертвінні ( $p=0,061$ , критерій Крускала-Уолліса).

Для оцінки впливів екзогенного прогестерону на кортикостерон у сироватці, рівні кортикостерону порівнюють у 3 парних групах, що відрізняються тим, чи одержують зазначені групи екзогенний прогестерон (наприклад, порівняння контролю проти прогестерону або CDB-4124 при 20мг/кг проти CDB-4124 при 20мг/кг плюс прогестерон, або CDB-4124 при 10мг/кг проти CDB-4124 при 10мг/кг плюс прогестерон). Виявлена статистично значима різниця: рівні кортикостерону знижені у тварин, оброблених прогестероном, після 21 дня обробки ( $p=0,029$ , критерій Манна-Вітні-Вілкоксона, двосторонній). Такий ефект не був перевірений на сироватці, забраній при умертвінні піддослідної тварини. Виявлено, що не існує різниці у рівнях кортикостерону в сироватці між групами з прогестероном і CDB-4124, групами з прогестероном і RU-486 або групою з RU-486 і групами з CDB-4124.

Також досліджений взаємозв'язок між кортизолом у сироватці і кортикостероном у сироватці в кожній групі. Існує різкопозитивна лінійна кореляція між парами для CDB-4124 при 20мг/кг ( $r^2=0,78$ ), для CDB-4124 при 10мг/кг ( $r=0,82$ ) і для RU 486 ( $r=0,85$ ). Додавання прогестерону до перших двох груп з CDB-4124 робить взаємозв'язок значно менш різким ( $r^2=0,34$  для групи 10 і  $r^2=0,37$  для групи 11, відповідно). Прогестерон сам по собі не виявляє такого позитивного взаємозв'язку ( $r^2=-1,0$ ). Контрольна група демонструє відсутність взаємозв'язку між двома глюкокортикоїдами ( $r^2=0,064$ ). Таким чином, підвищені рівні кортизолу в групах, що одержують CDB-4124, корельовані до рівнів кортикостерону, можливо завдяки конверсії кортикостерону, який чомусь активізований. Такий факт узгоджується з дією CDB-4124, виявленою раніше: впливом на метаболічні ферменти, відповідальні за рівні прогестерону і кортизолу.

Хоча виявлена відсутність сильного впливу CDB-4124 на первинний глюкокортикоїд щура, проте, з розуміння безпеки, пацієнти, що одержують CDB-4124 або CDB-4059 на I стадії клінічних випробувань, повинні проходити моніторинг на можливі антиглюкокортикоїдні дії, включаючи можливе збільшення кортизолу, кортикостерону або АСТН у сироватці.

#### Приклад 5

Дослідження антиполіферативних дій СПРМів на клітинах матки Можуть бути використані будь-які лінії клітин матки. Проліферацію вимірюють на 96-ямкових пластинах мікротитратора. У кожну ямку вносять по  $5 \times 10^3$  клітин. Культуральне середовище і розчини лікарських засобів додають до ямок за допомогою Perkin Elmer Cetus PRO/PETTE. Культуральним середовищем є IMEM, поповнене 5 % сироваткою плоду теляти. Випробують вісім концентрацій лікарського засобу, дублюючи, від 0,078мкм до 10мкм. Зразки включають окремо тамоксифен і кожну зі сполук, описаних у даній заявці, у комбінації з тамоксифеном.

Після чотириденної інкубації, середовище замінюють свіжим середовищем, яке містить лікарський засіб, по закінченні в цілому семи днів, клітинні моношари фіксують за допомогою трихлороцтової кислоти й забарвлюють сульфородаміновим барвником. Поглинання (492нм) екстрагованих розчинів барвників вимірюють за допомогою спектрофотометра для прочитання планшетів Titertek Multiscan. Криві залежності від дози (відсоток від поглинання контролю проти концентрацій лікарських засобів) будують з метою оцінки значень  $IC_{50}$  обумовлених як концентрації лікарського засобу (мікромольні), інгібуючі 50 % проліферації. Значення  $IC_{50}$  є корелятивними відносно ефективності випробуваного лікарського засобу при інгібуванні клітинної проліферації і, таким чином, подають інформацію, необхідну для ідентифікації сполук, придатних для попередження гіперпроліферації клітин матки.

#### Приклад 6

CDB-4124 знижує прогестерон лютеїнової фази в яванських макак

Яванським макакам (*Macaca fascicularis*) ( $n=14$ ) перорально вводять протягом 36 тижнів CDB-4124 або RU-486 при 1,0 мг/кг/день, або плацебо (контроль). Інша група ( $n=14$ ) одержує Lupron® в/м один раз на місяць. Рівні прогестерону в сечі вимірюють у кожної тварини протягом одного місяця в середині дослідження (тижні 14-17) і протягом останнього місяця дослідження (тижні 33-36). Результати наведені нижче:

	Знижують прогестерон лютеїнової фази	Не знижують прогестерон лютеїнової фази
Контролі	1	13
Lupron®	13	1
RU-486	9	5
CDB-4124	8	6

#### Приклад 7

CDB-4124 не знижує естроген фолікулярної фази в яванських макак Рівні естрогену в сечі вимірюють у кожної тварини в прикладі 6 протягом одного місяця в середині дослідження (тижні

14-17) і протягом останнього місяця дослідження (тижні 33-36). Результати для фолікулярної фази ґруновані на 35 вихідних циклах овуляції. Результати наведені нижче:

		Середнє	Sd	Зниження?
Фолікулярна фаза		68,3	19,6	
Контролі	Тиждень 18	81,5	27,4	Hi
	Тиждень 36	86,3	23,8	Hi
Lupron®	Тиждень 18	49,9	19,3	Так
	Тиждень 36	41,7	13,4	Так
RU-486	Тиждень 18	67,4	27,1	Hi
	Тиждень 36	64,8	30,0	Hi
CDB-4124	Тиждень 18	63,8	24,6	Hi
	Тиждень 36	67,3	22,9	Hi

#### 5 Приклад 8

CDB-4124 і Lupron®, але не RU 486, придушують проліферацію вендометріальному епітелії яванських макак

10 На 36 тижні, трьом тваринам з кожної групи прикладу 6 вводять парентерально протягом 24 годин умертвіння за допомогою аналога тимідину бромдеоксіуридину (Brd), маркер проліферуючих клітин і відповідного потомства, для оцінки проліферації тканини. Повношарові маткові зрізи забарвлюють і досліджують за допомогою мікроскопа на ознаку проліферації, що виражається в % клітин, позитивних для включення Brd:

	Епітелій матки	Строма матки	Молочна залоза
ТХТ	BrdU-%	BrdU-%	BrdU-%
Контроль	10,0±2,5	2,6±0,6	2,4±1,1
Lupron®	3,1±0,8	2,2±1,0	0,3±0,1
RU-486	12,6±1,8	3,1±1,0	0,9±0,3
CDB-4124	2,1±2,2	1,1±0,25	1,9±0,7

#### 15 Приклад 9

CDB-4124 і RU 486, але не Lupron®, підсилюють апоптоз у ендометріальному епітелії яванських макак

20 Апоптоз досліджують у тканині тих же тварин на предметних скельцях методом опосередкованого термінальною дезоксинуклеотидилтрансферазою dUTP-біотиннік-кінцевого мічення (TUNEL). Відсоток апоптичних клітин наведений нижче:

	Епітелій матки	Строма матки	Молочна залоза
ТХТ	Апопт-%	Апопт-%	Апопт-%
Контроль	0,2±0,1	0,7±0,2	0,5±0,3
Lupron®	0,2±0,1	0,2±0,1	1,4±0,7
RU-486	0,5±0,1	0,5±0,1	1,2±0,6
CDB-4124	0,5±0,2	0,5±0,1	2,6±0,9

#### Приклад 10

25 CDB-4124 придушує проліферацію в ендометріальному епітелії людини дозозалежним чином

30 Тридцять дев'ять дорослих жінок у преклімактеричному періоді з діагнозом ендометріоз були об'єктом шестимісячного дослідження можливості застосування Proellex™ (CDB-4124) для лікування ендометріозу. Дослідження включає три рівні доз CDB-4124, а також групу позитивного контролю. Позитивним контролем є Lucrin®, агоніст GnRH, звичайно використовуваний для лікування ендометріозу (відомий також як Lupron®). CDB-4124 вводять подвійним сліпим методом у вигляді пероральної капсули для щоденного застосування, при дозах 12,5мг/день (n=2), 25мг/день (n=3) і 50мг/день (n=3). Іншій групі (n=4) вводять парентерально сполуку уповільненого вивільнення, що містить Lucrin®, один раз на місяць як позитивний контроль.

35 Усі дози CDB-4124, а також доза Lucrin®, у середньому знижують дистрес, пов'язаний з болем, за шестимісячний курс впливу препарату, при цьому доза CDB-4124 у 50мг знижує як тривалість, так і інтенсивність болю більш ефективно, ніж дози в 12,5мг або 25мг, і значно

краще ( $p=0,0012$ ), ніж Lucrin®, аля скорочення числа днів болю за курс дослідження. Ослаблення болю відбувається швидше, ніж у випадку активного контролю, Lucrin®. Відповідний сигнал болю, що виликовується, у даному дослідженні аналізують двома шляхами. Пацієнти в дослідженні щодня ведуть щоденники болю для реєстрації тяжкості і частоти болю.

Крім того, при кожному відвідуванні клініки, пацієнти заповнюють опитувальні аркуші за симптомами ендометріозу, що включають анкету по оцінці інтенсивності болю на поганий день за шкалою 0-10, де 10 відповідає найбільшій інтенсивності. Щоденні щоденники болю показують, що, у передньому, жінки на Lucrin® відчувають біль 19,4 дні за перші три місяці. Жінки на 50мг CDB-4124 відчувають біль менше 1 дня за той же самий період. Жінки на 25мг і 12,5мг CDB-4124 відчувають біль більше днів, ніж реєструється жінками, що одержують найбільшу дозу CDB-4124 або Lucrin®. Очевидно існує дозозалежна дія по зниженню болю. Щоденники болю показують, що за 180-денний період лікування в жінок на 50мг дозі CDB-4124 існує 170, або 96 % днів без болю (середньоквадратичне відхилення = 8,86 дні). Таке скорочення тривалості болю статистично краще ( $p=0,0012$ ) ніж 117,8 (74 %; середньоквадратичне відхилення 51,4 дні) днів без болю, що досягаються за допомогою Lucrin®. 50-мг доза CDB-4124 також статистично перевищує як 25мг, так і 12,5мг дози відносно днів без болю. Пацієнти на 12,5мг і 25мг дозах CDB-4124 мають 115,9 (66 %; середньоквадратичне відхилення 69,2 дні) і 133,6 (75 %; середньоквадратичне відхилення 27,4 дні) днів без болю, відповідно. Наведені результати явно підтверджують дозову залежність для CDB-4124. 25мг і 12,5мг дози CDB-4124 статистично не відрізняються від Lucrin®. Наприкінці першого місяця терапії спостерігається статистично істотне зниження в днях болю в групі з 50мг Proellex ( $p=0,031$ ) у порівнянні з вихідним рівнем, але таке зниження відсутнє у трьох інших лікувальних групах. Інтенсивність болю перевірялася питанням: "По шкалі 1-Ю, де 0 означає відсутність болю і 10 є надмірним болем, наскільки інтенсивним був ваш біль у поганий день?" Середні оцінки інтенсивності болю на вихідному рівні були 6,3 для груп з CDB-4124 і 6,1 для груп з Lucrin®. Статистично істотне полегшення болю виявлялося на першому місяці в групах з 25мг і 50мг Proellex. До трьох місяців у всіх чотирьох активних лікувальних групах спостерігалось статистично значиме зниження болю в порівнянні з вихідним рівнем, при наступних оцінках: 3,7 ( $p=0,03$ ) для 12,5мг CDB-4124, 3,2 ( $p=0,03$ ) для 25мг CDB-4124, 1,6 ( $p=0,015$ ) для 50мг CDB-4124 і 1,5 ( $p=0,016$ ) для Lucrin®. Такі дозозалежні ослаблення продовжуються до шостого місяця, коли оцінки інтенсивності болі стають 2,0 ( $p=0,008$ ), 2,8 ( $p=0,023$ ), 0,6 ( $p=0,004$ ) і 0,7 ( $p=0,016$ ), відповідно. Через два місяці після припинення лікування біль повертається і має близьку інтенсивність у всіх чотирьох лікувальних групах.

У жінок, що одержують Lucrin® при дослідженні, у середньому спостерігається зниження естрогену до рівнів посткліматеричного періоду ( $<20\text{пг/мл}$ ) за три місяці і такі рівні підтримуються протягом шести місяців лікування. Наведений результат пов'язаний зі статистично значимим збільшенням ( $p=0,023$ ) у біомаркерах резорбції кістки в порівнянні з вихідними рівнями на третьому місяці, і тому, підвищеним ризиком втрати кісткової маси. На шостому місяці, так само як і на першому місяці наступного контрольного візиту, таке збільшення в біомаркерах резорбції кістки все ще є присутнім у жінок, що проходять лікування Lucrin®. Усі дози CDB-4124 підтримують концентрації естрогену значно вищими тих, що спостерігаються з Lucrin®, і залишаються в низькому нормальному діапазоні (середнє значення  $>40\text{пг/мл}$ ). Важливо, що відсутні істотні зміни в біомаркерах резорбції кістки в кожній з дозових груп CDB-4124 на третьому і шостому місяцях лікування. Як показано, жінки з відповідними посткліматеричному періоду рівнями естрогену більше піддаються ризику втрати кісткової маси й інших захворювань. Тому Lucrin® не показаний для лікування, що триває понад шість місяців.

Побічні дії CDB-4124 звичайно помірні, без окремої системи органів, що залучається систематично. Хоча проведене невелике дослідження і ніякі категоричні висновки не можуть бути зроблені з даних по безпеці, не було ні одного сигналу щодо зауважень по безпеці.

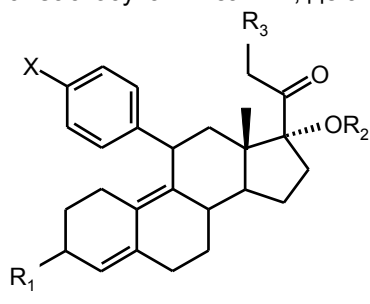
Жінки в дослідженні були піддані ретельному моніторингу на зміни в структурі ендометрія. Дані таких обстежень говорять про зворотний дозозалежний вплив CDB-4124 на товщину ендометрія протягом тримісячного періоду. Проведено зіставлення ультразвукових вимірів товщини ендометрія як на вихідному рівні, так і разовому відвідуванні. Після трьох місяців лікування ні в одній жінки, що одержувала 50-мг дозу CDB-4124 ( $n=3$ ) не було стовщеного ендометрія, і фактично показана тенденція до скорочення товщини ендометрія в порівнянні з вихідною. Одна жінка, що одержувала 25мг дозу CDB-4124 ( $n=4$ ), і дві жінки, що одержували 12,5мг дозу CDB-4124 ( $n=4$ ), мали стовщений ендометрій. П'ять жінок, що одержували Lucrin®, не мали стовщення ендометрія завдяки низькому статусу естрогену. Результати представлені нижче:

	Ендоетріей (мм)		
	Скринінг	I <sup>a</sup> доза	3 місяці
Lupron	7,9	7,5	2,75
CDB-4124(12,5мг)	7,5	8,0	20,33
CDB-4124(25мг)	8,4	11,7	19,6
CDB-4124(50мг)	8,0	10,8	7,7

У двох випадках, коли неменструальні кров'яністі виділення і кровотеча спостерігалися в пацієнтів з надмірним стовщенням ендометрія в групах з 12,5 мг і 25 мг CDB-4124, процедура розширення і вискоблювання (D&C) була виконана для зупинки кровотечі. Подібний випадок не помічений при дозі 50 мг під час фази лікування. Більш ніж нормальна кровотеча відбулася в двох пацієнтів у групі з 50мг CDB-4124 після того, як лікування було зупинене, і D&C була виконана в тому і іншому випадку успішно, керована консервативно.

#### ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

- Застосування антагоніста прогестерону для виготовлення лікарського засобу для періодичного введення для лікування ендометріозу або пов'язаного з ним болю у жінки, вказане періодичне введення включає введення терапевтично ефективної кількості антагоніста прогестерону з частотою щонайменше один раз на тиждень постійно протягом періоду часу щонайменше 30 днів, потім припиняють введення за допомогою відсутності лікування протягом періоду, який дорівнює або менший, ніж кількість днів, протягом якої лікарський засіб вводився раніше, потім вводять терапевтично ефективну кількість антагоніста прогестерону з частотою щонайменше один раз на тиждень постійно протягом періоду щонайменше 30 днів, потім припиняють введення за допомогою відсутності лікування протягом періоду, який дорівнює або менший, ніж кількість днів, протягом якої лікарський засіб вводився раніше, і повторюють цей режим введення і припинення введення протягом періоду, необхідного для досягнення лікування вказаних станів, де у вказаній жінки протікає менструація під час щонайменше одного періоду припинення і за умови, що жодний з наступних засобів не вводять на стадії введення або припинення: агоніст GnRH, антагоніст GnRH і естроген.
- Застосування за п. 1, у якому естрогензалежним станом є ендометріоз або пов'язаний з ним біль.
- Застосування за п. 1, де антагоніст прогестерону вводять з інтервалом 1 або 2 дні постійно під час періоду введення.
- Застосування за п. 1, де введення антагоніста прогестерону припиняється щонайменше на 2 тижні під час періоду припинення введення.
- Застосування за п. 1, де антагоніст прогестерону вводять протягом періоду приблизно від одного до шести місяців постійно під час періоду введення.
- Застосування за п. 1, де вказаній жінці вводять прогестин у кількості, ефективній для того, щоб викликати менструацію під час щонайменше одного періоду припинення.
- Застосування за п. 6, де вказаній жінці вводять прогестин, вибраний із групи, яка складається з метроксипрогестерону, гідроксипрогестерону і прогестерону.
- Застосування за п. 1, де у вказаній жінки не викликають менструацію.
- Застосування за п. 1, де антагоністом прогестерону є сполука формули (I):



- або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват зазначеної сполуки, де:  
 X означає алкіл, алкеніл, алкініл, водень, галоген, моноалкіламіно або діалкіламіно;  
 R<sub>1</sub> означає =O, =NOH або =NO-метил;  
 R<sub>2</sub> означає водень або ацетил і

R<sub>3</sub> означає метилокси, формілокси, ацетокси, ацилокси, S-алкокси, ацетилтеоніл, гліцимат, простий вініловий ефір, ацетилоксиметил, метилкарбонат, галогени, метил, гідрокси або етилокси.

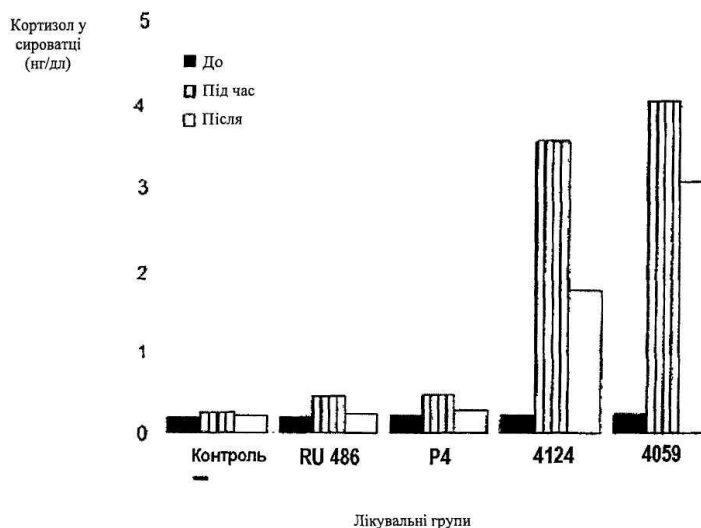
10. Застосування за п. 9, у якому вказаною сполукою є CDB-4124.

5 11. Застосування за п. 10, де лікарський засіб вводять у дозі приблизно від 30 мг на день до приблизно 80 мг на день.

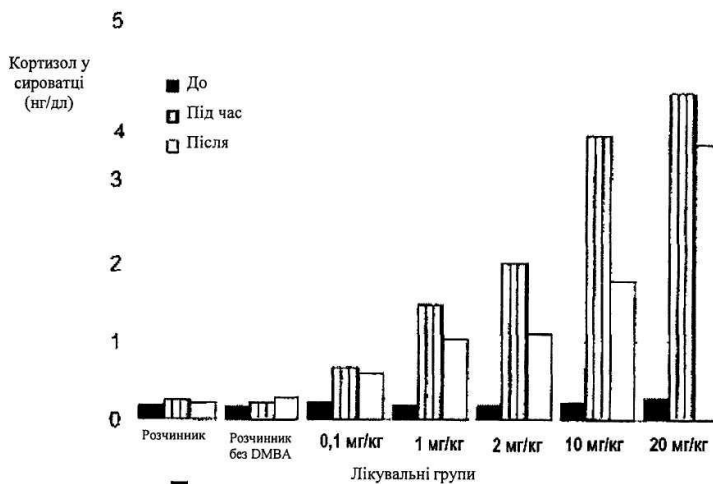
12. Застосування за п. 11, де лікарський засіб вводять у дозі близько 50 мг на день.

13. Застосування за п. 10, де антагоніст прогестерону вводять протягом періоду приблизно від одного до шести місяців під час періоду введення.

10 14. Застосування за п. 1, де антагоністом прогестерону є 17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -(4-N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка Н. Лисенко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601