



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102849** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61P 15/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2010 14039	(72) Винахідник(и): Подольскі Джозеф С. (US)
(22) Дата подання заявки: 27.04.2009	(73) Власник(и): РЕПРОС ТЕРАП'ЮТИКС ІНК., 2408 Timberloch Place, Suite B-7, The Woodlands, TX 77380, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.08.2013	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/048,472	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 97/41145 A, 06.11.1997 WO 2006/136462 A, 28.12.2006 WO 2007/103510 A, 13.09.2007 WO 01/74840 A, 11.10.2001 MEALY N E ET AL: "CDB-4124" DRUGS OF THE FUTURE 200411 ES, vol. 29, no. 11, November 2004 (2004-11), page 1133, XP009118559 ISSN: 0377-8282 LEO JOYCE C L ET AL: "The activities of progesterone receptor isoform A and B are differentially modulated by their ligands in a gene-selective manner." INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER. JOURNAL INTERNATIONAL DU CANCER 1 JAN 2008, vol. 122, no. 1, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 230-243, XP002533284 ISSN: 1097- 0215 ATTARDI BARBARA J ET AL: "CDB-4124 and its putative monodemethylated metabolite, CDB-4453, are potent antiprogestins with reduced antiglucocorticoid activity: In vitro comparison to mifepristone and CDB-2914" MOLECULAR AND CELLULAR ENDOCRINOLOGY, ELSEVIER IRELAND LTD, IE, vol. 188, no. 1-2, 25 February 2002 (2002-02-25), pages 111-123, XP002496575 ISSN: 0303-7207
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 28.04.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.12.2010, Бюл.№ 24	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.08.2013, Бюл.№ 16	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2009/041826, 27.04.2009	

(54) СПОСІБ ДОВГОТРИВАЛОГО ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЗУ І ФІБРОМИ МАТКИ**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу довготривалого лікування естрогензалежного стану, вибраного з групи, яка складається з ендометріозу і фіброми матки, що включає введення композиції, яка містить ефективну кількість селективного модулятора рецепторів прогестерону, вибраного з CDB-4124 (21-метокси-17 α -ацетокси-11 β -(4-N,N-диметиламінофеніл)-19-нонпрегна-4,9-дієн-

UA 102849 C2

3,20-діону) і 17 α -ацетокси-1 β -(4-N,N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діону, відповідно до періодичного режиму введення.

[00001] На цю заявку поширюється пріоритет попередньої заявки на патент США № 61/048,472, поданої 28 квітня 2008 р., посилання на яку означає, що її зміст є невід'ємною частиною цього документа.

Сфера застосування винаходу

5 [00002] Цей винахід стосується лікарських препаратів та методів, які використовуються для лікування естроген-залежного стану. Більш конкретно цей винахід стосується лікарських препаратів, які містять один або декілька антагоністів прогестерону і використовуються для пригнічування проліферації ендометрію.

Засновки винаходу

10 [00003] Естрогени – це група гормонів, які відіграють суттєву роль у різноманітних фізіологічних процесах, зокрема, у розвитку матки та молочних залоз, підтримуванні щільності кісток та захисті серцево-судинної системи завдяки позитивному впливу цих речовин на ліпідні профілі. Естроген діє шляхом приєднання до рецепторів естрогену, які містяться у ядрі клітини. Згідно класичної моделі, вакантний рецептор естрогену в ядрі, зв'язуючись з естрогеном, набуває здатність взаємодіяти з послідовностями елементів ДНК, які знаходяться у промоторах естроген-чутливих генів. Зв'язаний з ДНК рецептор естрогену позитивно або негативно впливає на транскрипцію цих генів.

20 [00004] Відомо, що естроген має гіперпроліферативний вплив на тканини молочних залоз та матки. Продемонстровано, зокрема, що введення некомпенсованого естрогену жінкам у стані менопаузи призводить до гіперплазії та раку ендометрію. Прогестерон, навпаки, активно протидіє проліферації ендометрію та розвитку раку, які зумовлені дією естрогену. Тому призначення прогестину для протидії впливу некомпенсованого естрогену є, зазвичай, складовою частиною гормонально-замісної терапії (ГЗТ). Однак, як нещодавно було виявлено у масштабному клінічному дослідженні, проведеному організацією Рух за здоров'я жінки (Women's Health Initiative), комбінація зв'язаного естрогену та медроксипрогестерон-ацетату збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, інсульту, емболії судин легенів та раку молочної залози. Крім того, експерименти на макаках, в яких у тварин хірургічним шляхом створювали стан менопаузи, показали, що одночасне введення естрогену та прогестерону призводить до більш високих рівнів проліферації тканин молочних залоз та гіперплазії, ніж введення одного лише естрогену. Одночасне з іншими препаратами введення прогестину також пов'язує зі значними кровотечами, що додатково обмежує можливість його використання для протидії гіперпроліферативним ефектам естрогену.

35 [00005] Відомо багато хімічних сполук, які впливають на процес активації рецептора естрогену під дією естрогену. В залежності від багатьох факторів ці хімічні сполуки відносять до повністю естрогенних, тобто таких, що імітують естроген, чи до повністю антиестрогенних, тобто таких, що блокують ефекти естрогену, або ж до групи, яка є в певному сенсі проміжною між згаданими двома. Хімічні сполуки, які виявляють змішані естрогенні та антиестрогенні властивості, називають селективними модуляторами рецепторів естрогену (СМРЕ). Дія СМРЕ викликає специфічні естрогенні або антиестрогенні ефекти, які залежать від типу тканини. 40 Механізм, який стоїть за цією специфічністю відносно типу тканин, нез'ясований, але до нього можуть стосуватися, зокрема, залучення корепресорних та коактиваторних протеїнів, відносні рівні експресії яких відрізняються у різних типах тканин, а також експресія в залежності від типу тканини ізоформ рецепторів естрогену α і β . Рецептор естрогену α є активатором і водночас має здатність β пригнічувати дію рецептора естрогену, α утворюючи з ним гетеродімер.

45 [00006] Завдяки подвійному характеру дії СМРЕ дають декілька потенційних переваг для жінок. Естрогенні властивості СМРЕ можуть бути використані для лікування або запобігання хворобам, спричиненим дефіцитом естрогену, зокрема, остеопорозу, при цьому деякі небажані ефекти естрогену можуть бути зведені до мінімуму. З іншої сторони, антиестрогенні властивості СМРЕ можуть бути використані для запобігання або лікування таких хвороб, як рак молочної залози, де естрогенна активність є небажаною. Однак, корисність терапії СМРЕ обмежується тим, що з нею пов'язують гіперплазію ендометрію.

50 [00007] Продемонстровано, наприклад, що СМРЕ тамоксифен викликає антиестрогенні ефекти в молочних залозах, блокуючи в них проліферативні ефекти естрогену, і відповідно, має переваги як засіб лікування певних видів раку молочної залози. З іншої сторони, тамоксифен має вплив естрогенного типу на кістки та матку, а також пов'язується зі збільшенням частоти виникнення гіперплазії ендометрію та раку ендометрію, що обмежує його корисність як антиестрогену.

60 [00008] Попередні дослідження на приматах показали, що антипрогестини мають антипроліферативний вплив на ендометрій. Однак, існує пересторога, що довготривале лікування антипрогестинами може призводити до гіперплазії ендометрію під впливом

нескомпенсованого естрогену. Декілька досліджень показали, що у жінок, яким тривалий час вводять антипрогестин, інтенсифікується розростання ендометрію, і цей стан погіршується з часом. Крім того, в ході декількох сучасних досліджень, проведених на дорослих жінках, були виявлені відхилення структури ендометрію у жінок, яких лікували антипрогестинами, що, як з'ясувалося, збільшує ризик, зокрема, значних кровотеч. Ці спостереження обмежують

можливості довготривалого застосування антипрогестинів.
[00009] Необхідний такий режим дозування, який при довготривалому застосуванні антипрогестинів забезпечив би протидію проліферативним ефектам естрогену і одночасно надав би можливість зберегти корисний вплив естрогену на організм та зменшити або усунути

небажані ефекти довготривалого застосування.
Стислий виклад сутності винаходу

[00010] Цей винахід стосується методів введення лікарських препаратів, до складу яких входить антагоніст рецепторів прогестерону. Антагоніст прогестерону може бути чистим антипрогестином або селективним модулятором рецепторів прогестерону (СМРП). В рекомендованому варіанті реалізації винаходу застосовується антагоніст прогестерону, який має низьку спорідненість до рецепторів глюкокортикоїдів. В іншому рекомендованому варіанті реалізації винаходу введення жінкам антагоніста прогестерону не викликає в них значного зниження рівнів естрогену. Найкраще використовувати для реалізації винаходу антагоніст прогестерону – CDB-4124.

[00011] Згідно з цим винаходом, введення лікарських препаратів жінкам має розпочинатися з певного дня менструального циклу з тим, щоб уможливити настання менструації в кінці цього циклу. Відповідно, введення лікарських препаратів жінкам бажано починати з 14-го дня менструального циклу або пізніше. Введення лікарських препаратів може розпочинатися, наприклад, з 14-го, 15-го, 16-го, 17-го, 18-го, 19-го, 20-го, 21-го, 22-го, 23-го, 24-го чи 25-го дня жіночого менструального циклу або пізніше.

[00012] В одному з варіантів реалізації винаходу введення лікарських препаратів здійснюється у такий спосіб, що менструації у жінок відсутні протягом всього періоду лікування. Згідно з цим варіантом реалізації винаходу введення лікарських препаратів розпочинається у певний день менструального циклу, при цьому в кінці цього циклу менструація настає, однак в подальшому менструації припиняються на весь період лікування.

[00013] В іншому варіанті реалізації винаходу введення лікарських препаратів здійснюється таким чином, що протягом періоду лікування менструації періодично настають. Наприклад, введення лікарських препаратів може тимчасово припинятися з тим, щоб у пацієнтки в процесі лікування періодично відбувалися менструації. Такий підхід, як очікується, дозволить уникнути потенційних небажаних ефектів, пов'язаних з застійними явищами в ендометрії, які можуть супроводжувати довготривале лікування антагоністами прогестерону.

[00014] Лікарські препарати можуть вводитися жінкам з метою запобігання виникненню в них естроген-залежного стану. До естроген-залежних станів, для лікування яких можуть застосовуватися лікарські препарати, належать, зокрема, проліферація ендометрію та гіперплазія ендометрію.

[00015] Лікарські препарати можуть також вводитися жінкам з метою запобігання та / або полегшення болю, спричиненого розладами репродуктивного тракту, та розладів, пов'язаних з нестабільністю рівня репродуктивних гормонів. Лікарські препарати можуть вводитися жінкам, наприклад, з метою запобігання та / або полегшення диспареунії, дисменореї, головного болю типу мігрені, пов'язаного з менструальним циклом, передменструального синдрому або болю, пов'язаного з дисфункціональною маточною кровотечею, фібромами та / або ендометріозом. В рекомендованому варіанті реалізації винаходу лікарські препарати вводяться жінкам, хворим на ендометріоз, для лікування болю, пов'язаного з цим захворюванням. В цьому випадку антагоністи прогестерону протягом тривалого періоду вводяться для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом.

[00016] Лікарські препарати можуть також вводитися жінкам, які проходять терапію естрогеном та / або СМРЕ. В такому варіанті застосування цей винахід дає методи запобігання розвитку гіперплазії ендометрію та / або раку ендометрію в процесі терапії естрогеном та СМРЕ.

Стислий опис ілюстрацій

[00017] Малюнок 1 графічно ілюструє вплив селективних модуляторів рецепторів прогестерону на рівень кортизолу у сироватці щурів.

[00018] Малюнок 2 графічно ілюструє залежний від дози вплив речовини CDB-4124 на рівень кортизолу у сироватці щурів.

[00019] На Малюнку 3 подано часову діаграму жіночого менструального циклу. Показано, що васкуляризація та гландуляризація ендометрію починаються приблизно на 5-й день менструального циклу і різко та значно посилюються під впливом прогестерону, починаючи від 14-го дня.

5 Детальний виклад винаходу

[00020] Термін "ефективна доза" означає певну кількість діючої речовини у складі лікарського препарату, яка є достатньою для досягнення бажаного ефекту, наприклад, для пригнічування проліферації ендометрію або для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом.

10 [00021] Термін "естроген-залежний стан" означає будь-який стан, пов'язаний з естрогеном, зокрема, проліферацію ендометрію, значну кровотечу, плямисті ураження та рак ендометрію.

[00022] Термін "селективні модулятори рецепторів прогестерону" означає хімічні сполуки, вплив яких на функціонування рецепторів прогестерону змінюється в залежності від виду тканини. В деяких тканинах (наприклад, у матці) ці хімічні сполуки діють, як антагоністи рецепторів прогестерону, водночас, в інших тканинах вони діють, як агоністи цих рецепторів.

15 [00023] Терміни "лікувати" або "лікування" стосуються як терапевтичного лікування, так і профілактичних або превентивних заходів, призначених для запобігання або уповільнення (зменшення) небажаних фізіологічних змін чи розладів. В рамках цього винаходу до сприятливих або бажаних клінічних результатів відносяться, зокрема, полегшення симптомів, зменшення обсягу захворювання, стабілізація (тобто, відсутність погіршення) стану
20 захворювання, затримка або уповільнення розвитку захворювання, зменшення інтенсивності або послаблення захворювання та ремісія (часткова або повна) незалежно від того, проявляються вони чи ні. Термін "лікування" може також означати продовження тривалості життя порівняно з очікуваною тривалістю у випадку, якщо лікування не застосовується. До осіб, які потребують лікування, відносяться ті, в яких вже виникнув стан або розлад, що потребує
25 лікування, а також ті, які мають схильність до таких станів або розладів, і ті, у яких такому стану або розладу необхідно запобігти.

[00024] Термін "агоніст прогестерону" означає хімічну сполуку, яка зв'язується з рецептором прогестерону та імітує дію природного гормону.

30 [00025] Термін "антагоніст прогестерону" означає хімічну сполуку, яка зв'язується з рецептором прогестерону та пригнічує дію прогестерону.

[00026] Терміни "пригнічує", "пригнічують" та "пригнічуючий", які в цьому документі вжиті стосовно проліферації тканин ендометрію, означають, що мітотична проліферація тканин ендометрію пригнічується при введенні антагоніста прогестерону порівняно з тканинами ендометрію, які не зазнають такого впливу. Це пригнічення слід відрізнати від загибелі клітин
35 внаслідок, наприклад, апоптозу. Пригнічення мітотичної проліферації ендометрію під впливом антагоніста прогестерону можна перевірити, наприклад, на лініях клітин матки з використанням, зокрема, методу порівняння проникнення бромодооксиуридину у клітини під впливом антагоніста прогестерону у зіставленні з контрольними клітинами, які не зазнають такого впливу.

40 [00027] Термін "знижується незначно", вжитий у цьому документі стосовно рівнів гормонів у жінок, означає, що протягом періоду введення лікарських препаратів, описаних у цьому винаході, рівні гормонів залишаються у межах нормального діапазону. Тобто, певне зниження рівня гормонів може мати місце але без виходу поза межі нормального діапазону.

45 [00028] Термін "підвищується незначно", вжитий у цьому документі стосовно рівнів гормонів у жінок, означає, що під час введення лікарських препаратів, описаних у цьому винаході, рівні гормонів залишаються у межах нормального діапазону. Тобто, певне зниження рівня гормонів може мати місце але без виходу поза межі нормального діапазону.

[00029] Термін "потовщується незначно", вжитий у цьому документі стосовно ендометрію у жінок, означає, що в процесі лікування товщина ендометрію за даними ультразвукового вимірювання не перевищує 19 мм. Тобто, в процесі введення лікарських препаратів певне збільшення товщини може мати місце але без перевищення межі у 19 мм. Бажано, щоб в процесі введення лікарських препаратів товщина ендометрію не перевищувала 15 мм., краще, якщо вона залишається в межах 10 мм., і найкраще, якщо вона є меншою за 7 мм. Товщина ендометрію у жінок може зрости не більше, як на 100 %, порівняно з даними вимірювань у
50 початковому стані. Бажано, щоб товщина ендометрію порівняно з початковим станом зросла не більше, ніж на 50 %, і найкраще, якщо таке потовщення не перевищує 25 %.

55 [00030] Цей винахід стосується методів введення лікарських препаратів, до складу яких входить антагоніст прогестерону. Рекомендується, щоб доза цієї речовини була достатньою для ефективного пригнічення проліферації ендометрію. Як описано нижче, у випадку введення

речовини CDB-4124 протягом періоду у шість місяців при застосуванні більш високих концентрацій досягалося більш значне пригнічення проліферації.

[00031] У випадку, коли введення жінкам антагоніста прогестерону CDB-4124 починалося від 5-го дня менструального циклу, було виявлено зворотну залежність збільшення товщини ендометрію від величини дози. Іншими словами, введення в процесі лікування порівняно низьких концентрацій речовини CDB-4124 призводило до суттєвого збільшення товщини ендометрію. При введенні речовини CDB-4124 у більш високих дозах цей ефект проявлявся менше. Появі методу сприяло неочікуване відкриття основної причини збільшення товщини ендометрію під час лікування речовиною CDB-4124, якою виявилось кістозне розширення ендометріальних залоз.

[00032] Якщо лікування починається в ранній період менструального циклу (наприклад, з 5-го дня циклу), в зв'язку з чим настання менструації в кінці цього циклу є неможливим, під впливом будь-якого залишкового (неблокованого) прогестерону буде відбуватися васкуляризація та активність залоз ендометрію, що призведе до набрякання кістозних залоз і потовщення та тверднення ендометрію, доки концентрація речовини CDB-4124 не зросте настільки, щоб ефективно блокувати залишковий прогестерон. Потовщений ендометрій буде крихким і схильним до розривів і кровотечі під час лікування. Як більш детально показано у Прикладі 11, відносно низькі концентрації антагоніста прогестерону CDB-4124, введення якого розпочиналося на ранній стадії жіночого менструального циклу, призводять в процесі лікування до такого потовщення ендометрію, яке може призвести до кровотечі.

[00033] Згідно з цим винаходом введення антагоніста прогестерону починається у лютеїновій фазі жіночого менструального циклу, уможливорюючи настання менструації в кінці цього циклу. В зв'язку з цим, можна застосовувати менші концентрації антагоніста прогестерону, і при цьому товщина ендометрію не буде збільшуватися, як це відбувається у випадку, коли введення препаратів розпочинають у фолікулярній фазі циклу. Це можливо тому, що всі раніше сформовані кістозні залози під час менструації спорожнюються, і при цьому концентрація антагоніста прогестерону зростає до рівня, достатнього для пригнічення всього залишкового прогестерону. Аналогічні переваги очікуються у випадку застосування будь-яких антипрогестинів, оскільки при введенні декількох з цих хімічних сполук, яке розпочиналося з фолікулярної фази менструального циклу, спостерігалися морфологічні відхилення.

[00034] Таким чином, цей винахід забезпечує, зокрема, метод лікування естроген-залежного стану, складовою частиною якого є введення жінці лікарського препарату, до складу якого входить ефективна кількість антагоніста прогестерону, протягом періоду, початок якого припадає на лютеїнову фазу жіночого менструального циклу. Лютеїнова фаза жіночого менструального циклу починається приблизно з 14-го дня циклу. Згідно з цим, введення антагоніста прогестерону розпочинається не раніше 14-го дня менструального циклу. Переваги такого методу полягають у тому, що можна застосовувати порівняно низькі концентрації антагоніста прогестерону, і при цьому товщина ендометрію не збільшується, як у випадку, коли початок періоду введення препарату припадає на фолікулярну фазу жіночого менструального циклу.

[00035] До методів винаходу можуть належати варіанти введення лікарських препаратів, до складу яких входить ефективна кількість антагоніста прогестерону, протягом не менше 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. Лікарський препарат може також вводитися протягом періоду не меншого за 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 або більше місяців. Лікарський препарат може також вводитися протягом періоду не меншого за 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або більше років. Протягом періоду застосування лікарський препарат може вводитися щодня або з іншою періодичністю, наприклад, через день, через місяць і т.п. Лікарський препарат може вводитися також з перервами. Наприклад, після періоду введення лікарського препарату протягом 1, 2, 3, 4, 5 або більше місяців може застосовуватися перерва, протягом якої введення препарату тимчасово припиняють, далі введення лікарського препарату відновлюється на період 1, 2, 3, 4, 5 або більше місяців і т.д. У всіх випадках початок періоду введення лікарського препарату припадає на лютеїнову фазу жіночого менструального циклу.

[00036] Термін "введення з перервами" означає, що після періоду введення терапевтично ефективних доз антагоніста прогестерону застосовується перерва, протягом якої введення препарату тимчасово припиняють, а далі введення лікарського препарату відновлюється на наступний період і т.д.

[00037] Термін "період відміни" означає період тривалістю декілька днів, тижнів або місяців, протягом якого введення антагоніста прогестерону тимчасово припиняють. Тривалість періоду відміни може бути довшою або коротшою від тривалості періоду введення препарату, але вона

заклади більша, ніж інтервал між окремими дозами у періоді введення препарату. Наприклад, якщо протягом періоду введення препарату дози вводять щодня, щотижня або щомісяця, період відміни триває не менше 2 днів, 8 днів або 32 днів відповідно. Тобто, тривалість періоду відміни може становити не менш як 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.

[00038] В одному з варіантів реалізації винаходу лікарський препарат вводиться з перервами з тим, щоб протягом щонайменше одного з періодів відміни наставала менструація. Очікується, що такий підхід дозволить уникнути потенційних небажаних ефектів, пов'язаних з застійними явищами в ендометрії. Тривалість щонайменше одного, а бажано – всіх періодів відміни має бути достатньою для того, щоб настала менструація. Рекомендується, щоб менструації наставали у кожному з періодів відміни. Особливо рекомендується варіант реалізації винаходу, в якому лікарський препарат вводиться щодня протягом періоду застосування тривалістю чотири місяці, після чого застосовується перерва, протягом якої препарат не вводять, і настає менструація, а далі введення препарату відновлюється на період чотирьох місяців і т.д. У всіх випадках початок періоду введення лікарського препарату припадає на лютеїнову фазу жіночого менструального циклу.

[00039] Протягом періоду відміни можливе додаткове введення агоніста або антагоніста гонадоліберину (GnRH) з метою прискорення випорожнення та оновлення ендометрію. До агоністів гонадоліберину належать, зокрема, нафарелін, бузерелін, леупрорелін, трипторелін, гозерелін, [DLys⁶] GnRH, [DALa⁶] GnRH та подібні препарати. До антагоністів гонадоліберину належать, зокрема, гістрелін, абарелікс та препарати, які зазначені у патентах США № 4,409,208, 4,547,370, 4,565,804, 4,569,927 та 4,619,914, посилання на які означає, що їхні повні тексти є невід'ємною частиною цього документа.

[00040] У період відміни можливе додаткове введення прогестину з тим, щоб у пацієнтки настала нормальна менструація. Рекомендується, щоб введення прогестину імітувало природне підвищення та зниження рівнів прогестерону в процесі менструації. Такі режими дозування добре відомі у даній сфері. Введення прогестину протягом періоду відміни додатково протидіє ефектам естрогену, підсилюючи протидію, яку забезпечує введення антагоніста прогестерону, і тому може сприяти лікуванню естроген-залежних станів, зокрема, збільшення товщини ендометрію. До прогестинів належать, зокрема, медрогестон, медроксипрогестерон, мегестрол, норетиндрон, прогестерон, гідроксипрогестерон, ацетоксипрегненолон, аллілестренол, ципротерон, дезогестрел, діметистерон, етистерон, етинодіол діацетат, гестаген, лінестренол та подібні препарати.

[00041] В одному з варіантів реалізації винаходу пацієнтці, хворій на ендометріоз, вводять препарат, який містить ефективну кількість антагоніста прогестерону в дозі, достатній для пригнічення проліферації ендометрію. Препарат вводять протягом періоду, початок якого припадає на лютеїнову фазу жіночого менструального циклу.

[00042] В іншому, пов'язаному з попереднім, варіанті реалізації винаходу лікарський препарат, до складу якого входить антагоніст прогестерону, вводять пацієнтці в дозі, ефективній для лікування болю, пов'язаного з розладом репродуктивного тракту, та / або розладу, пов'язаного з відхиленнями концентрацій репродуктивних гормонів. Препарат вводять протягом періоду, початок якого припадає на лютеїнову фазу жіночого менструального циклу. Введення антагоніста прогестерону може, наприклад, зменшувати біль, пов'язаний з ураженнями ендометрію, дисфункціональною маточною кровотечею та фібромами. Біль – найчастіший симптом ендометріозу, він найбільше позбавляє сил і є основним показанням як для медичного, так і для хірургічного лікування цього захворювання. Біль може проявлятися як дисменорейний, або як біль в області таза, спини, у животі, у грудях, у вигляді диспареунії та інших подібних варіантах. Введення антагоніста прогестерону може також зменшувати розмір уражень ендометрію або фібром матки. В сучасних варіантах лікування ендометріозу застосовуються агоністи гонадоліберину (GnRH), які пригнічують секрецію естрогенів в яєчниках, що призводить до стану псевдоменопаузи. Тому вони не підходять до довготривалого використання, оскільки спричиняють зменшення щільності кісток, загальне зменшення рівня кальцію в організмі та інші побічні ефекти на зразок остеопорозу. Описані в цьому винаході лікарські препарати можна вводити тривалий час без суттєвого зниження рівнів естрогену.

[00043] Застосування антагоністів прогестерону у лікуванні болю частково є результатом неочікуваного відкриття того, що рекомендований антипрогестин – CDB-4124 має спорідненість до опіатного рецептора і має здатність пригнічувати його. Зв'язування розташованих на поверхні нервових клітин або нейронів опіатних рецепторів з ендогенними опіоїдними лігандами, призводить до полегшення болю. Опіатні μ рецептори також беруть участь в деяких аспектах жіночої репродуктивної нейроендокринології, наприклад, у регулюванні вивільнення

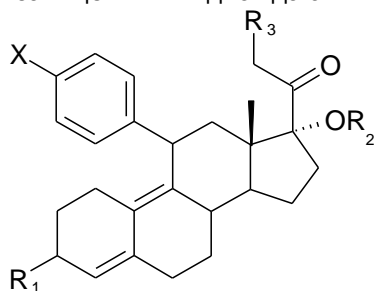
гонадотропіну. Очікується, що здатність речовини CDB-4124 зв'язуватися з опіатними рецепторами та пригнічувати їх поширюється на інші антипрогестини цього класу (тобто такі, які відповідають наведеній нижче загальній формулі).

[00044] В іншому варіанті реалізації цей винахід дає методи лікування естроген-залежного стану, пов'язаного з проведенням різних видів сучасної гормонотерапії, в яких використовуються естрогенні хімічні сполуки, зокрема естрогени або СМРЕ. Ці методи передбачають паралельне введення антагоніста прогестерону у кількості, ефективній для пригнічення проліферації ендометрію, при цьому початок періоду введення антагоніста прогестерону припадає на лютеїнову фазу жіночого менструального циклу. До таких естроген-залежних станів, пов'язаних з проведенням поточної гормонотерапії естрогеном/СМРЕ, відносяться, без обмежень, гіперплазія ендометрія і рак ендометрія... В таких випадках введення антагоніста прогестерону як складової частини режиму комбінованої гормонотерапії може передувати введенню естрогену або СМРЕ, здійснюватись паралельно з ними, або пізніше.

[00045] В рекомендованому варіанті реалізації кожного методу цього винаходу введення антагоніста прогестерону жінкам не викликає в них суттєвого зниження рівнів естрогену. Таким чином, цей винахід дає перевагу порівняно з існуючими варіантами терапії, які використовуються для лікування ендометріозу і в яких часто застосовуються агоністи гонадоліберину, зокрема, Lupron® (лейпролід ацетат).

[00046] В іншому рекомендованому варіанті реалізації кожного з методів цього винаходу антагоніст прогестерону виявляє знижену спорідненість до рецептора глюкокортикоїду. Бажано, щоб здатність антагоніста прогестерону до зв'язування з рецептором прогестерону не менш ніж у 1,5 рази перевищувала його здатність до зв'язування з рецептором глюкокортикоїду.

[00047] Для практичного застосування цього винаходу фахівці можуть використовувати будь-який з відомих антагоністів прогестерону, характеристики якого подібні до описаних вище хімічних сполук. Зокрема, придатними до застосування є сполуки, описані у патенті США № 6,900,193, посилання на який означає, що його повний текст складає невід'ємну частину цього документа, а також сполуки, описані у патенті США № 6,861,415, посилання на який означає, що його повний текст складає невід'ємну частину цього документа. Ці сполуки є норпрегнанамі-19 з 21 заміщенням і відповідають поданій нижче загальній формулі:



де:

X може бути, наприклад, алкілом, алкенілом, алкінілом, гідрогеном, галогеном, моноалкіламіно або діалкіламіно групою, наприклад, N,N-диметиламіно групою;

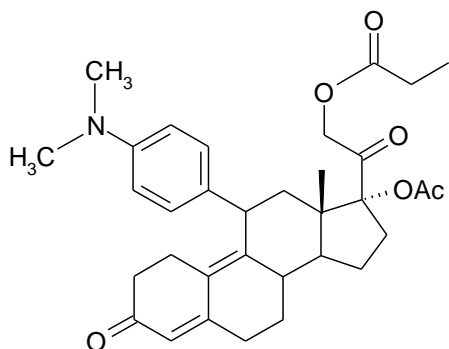
R₁ може бути, наприклад, O, NOH або NO-метилом;

R₂ може бути, наприклад, гідрогеном або ацетилом; а

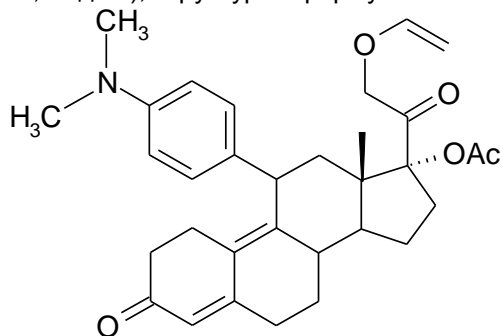
R₃ може бути, наприклад, метилом, формілокси, ацетокси, ацилокси, S-алкокси групою, ацетилтеонілом, гліциматом, вініловим ефіром, ацетилоксиметилом, метил карбонатом, галогеном, метилом, гідрокси та етилокси групами.

Наведені нижче 24 хімічні сполуки є неповним переліком прикладів норпрегнанів-19 з 21 заміщенням.

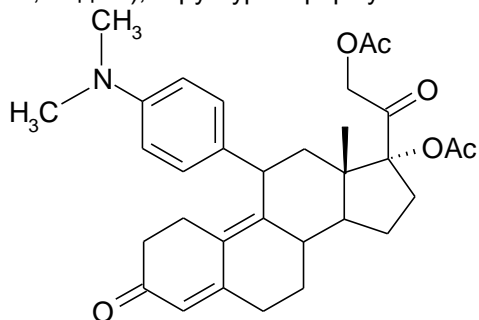
1. CDB-4247 (21-пропіо[[л]]нілокси-17α-ацетокси-11β-(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



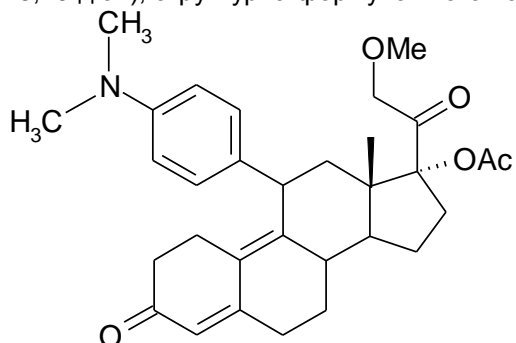
2. CDB-4361 (21-вініл ефір -17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



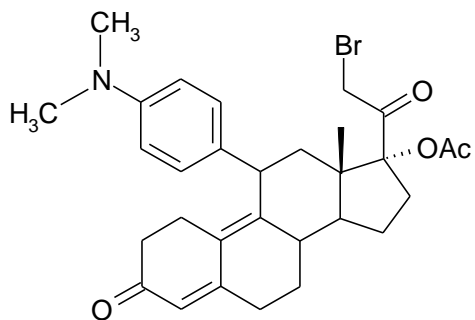
5 3. CDB-4059 (21-ацетокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



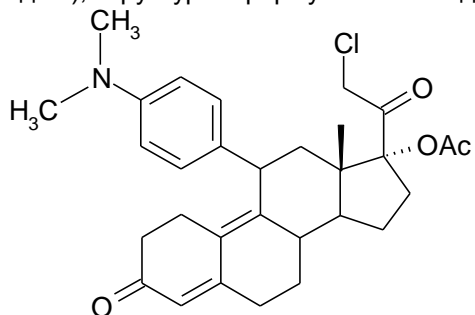
4. CDB-4124 (21-метокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



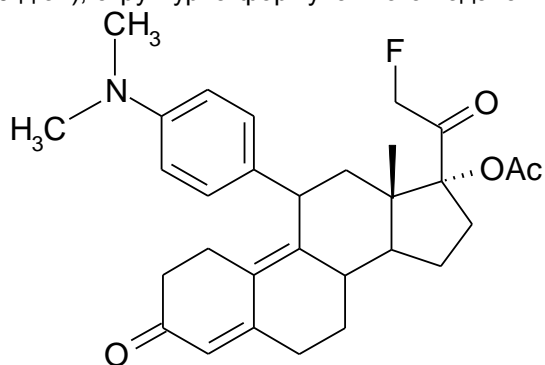
10 5. CDB-4031 (21-бром-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



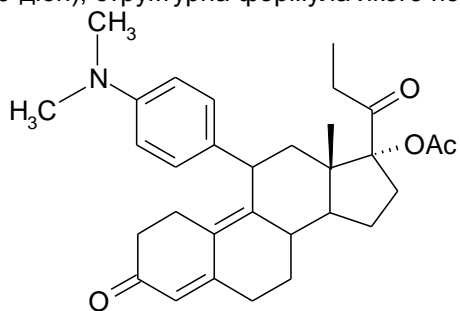
6. CDB-3876 (21-хлор-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



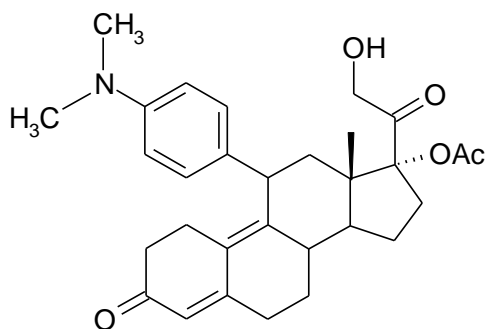
5 7. CDB-4058 (21-фтор-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



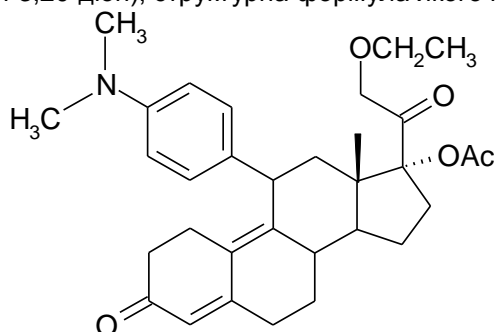
8. CDB-4030 (21-метил-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



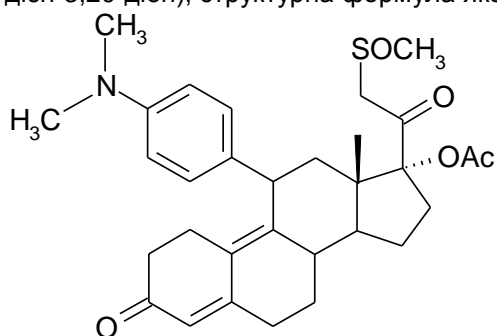
10 9. CDB-4152 (21-метокси-17 α -гідрокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



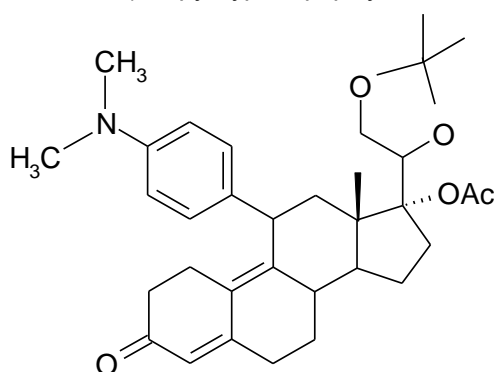
10. CDB-4167 (21-етилокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



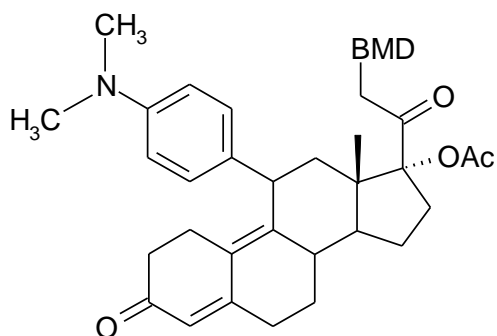
5 11. CDB-4101 (21-метокситіо-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



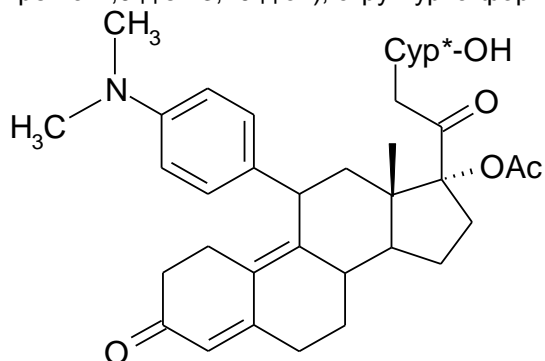
12. CDB-4110 (21-ацетонід-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



10 13. CDB-4111 (21-BMD-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норpregна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:

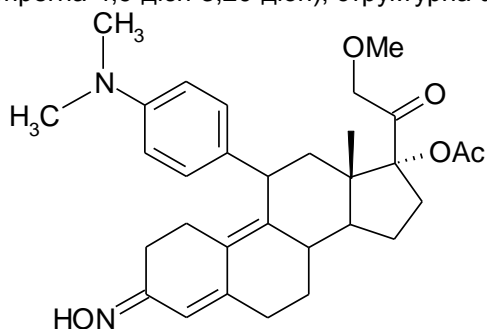


14. CDB-4125 (21-(ЦИП*-гідрокси)-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:

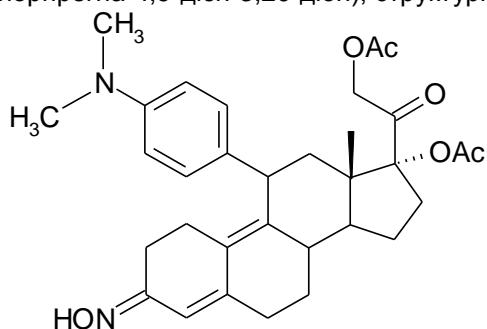


5

15. CDB-4205 (3-гідроксиаміно-21-метокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:

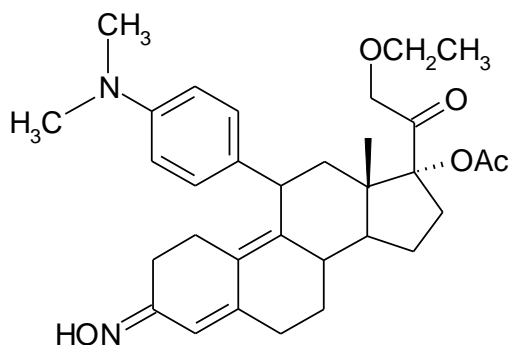


16. CDB-4206 (3-гідроксиаміно-21-ацетокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:

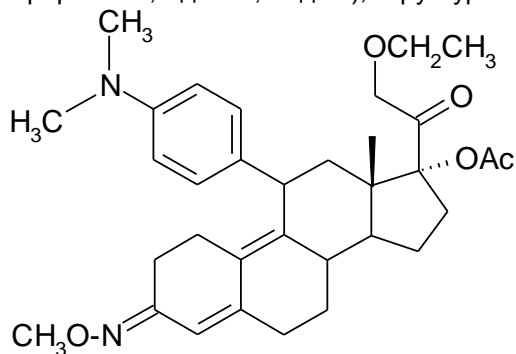


10

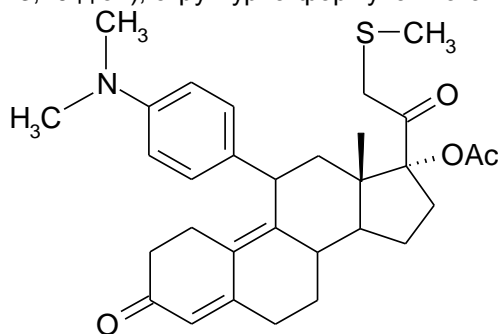
17. CDB-4226 (3-гідроксиаміно-21-етилокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



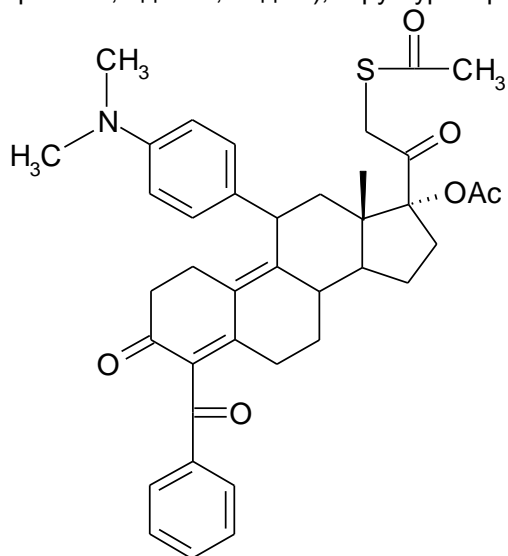
18. CDB-4262 (3-метоксиаміно-21-етилокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



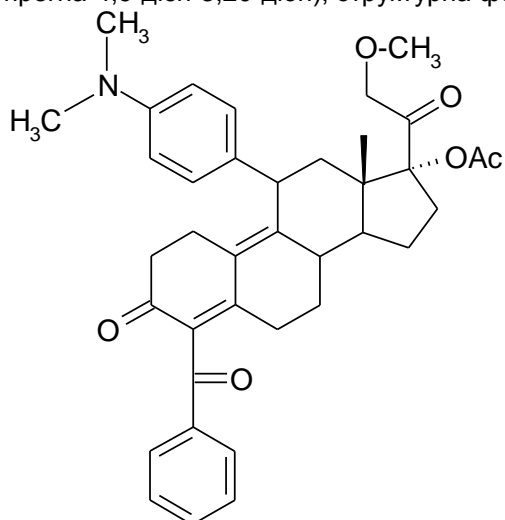
5 19. CDB-4223 (21-метилтіо-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



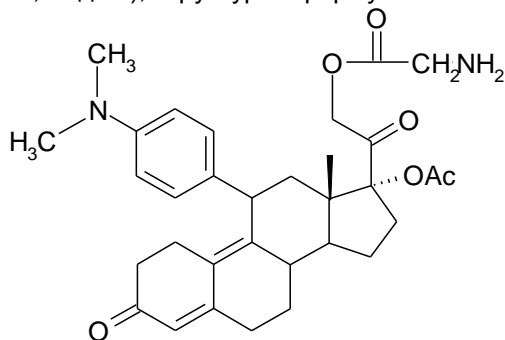
20. CDB-4119 (4-бензоїн-21-ацетилтіо-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



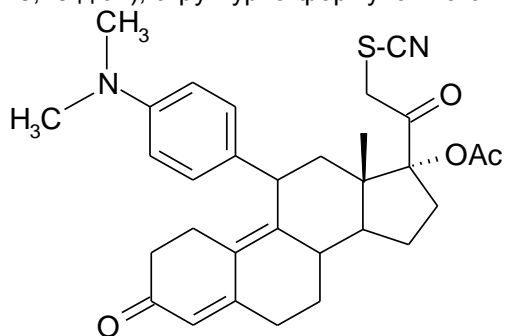
21. CDB-4239 (4-бензоїн-21-метокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



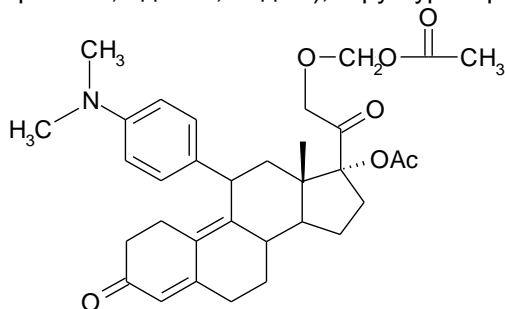
22. CDB-4306 (21-гліцинат-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



23. CDB-4352 (21-ціанотіо-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



24. CDB-4362 (21-метоксиацетил-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон), структурна формула якого подана нижче:



[00048] 11 β -монометильовані похідні 24 описаних вище хімічних сполук, (тобто такі, в яких X є N-метиламіно групою) також є особливо придатними для практичного використання цього

винаходу. У зв'язку з цим зазначимо, що, речовина CDB-4453 (21-метокси-17 α -ацетокси-11 β -(4-N-метиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон), яка є монодеметильованою похідною хімічної сполуки CDB-4124, має навіть меншу анти-глюкокортикоїдну активність, ніж сама хімічна сполука, від якої вона є похідною. Це було продемонстровано у роботі. Аттарді (Attardi) та ін., 2002 р., Молекулярно - клітинна ендокринологія. 188:111-123, посилання на яку означає, що її повний текст є невід'ємною частиною цього документа.

[00049] Не зважаючи на те, що для практичного використання цього винаходу бажано застосовувати сполуки з наведеною вище загальною формулою та їхні монодеметильовані похідні, з цією метою може бути використаний будь-який антагоніст прогестерону, оскільки він діє антагоністично на рецептори прогестерону. Рекомендується, щоб антагоніст прогестерону мав одну або декілька з поданих нижче властивостей: низьку антиглюкокортикоїдну активність, мінімальну естрогенну та антиестрогенну активність, а також не призводив до суттєвого підвищення рівнів прогестерону.

[00050] До антипрогестинів, які можуть бути придатними до застосування цього винаходу, належать, зокрема, азоприсніл (бензальдегід, 4-[(11 β ,17 β)-17-метокси-17-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11-іл]-1-(E)-оксим; J867), метаболіт цієї речовини J912 (4-[17 β -гідрокси-17 α -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β -іл]бензальдегід-(1E)-оксим), та інші сполуки, описані у DE 43 32 283 та DE 43 32 284; CDB-2914 (17 α -ацетокси-11 β -4-(N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон) та інші хімічні сполуки, описані у роботі Страттон (Stratton) та ін., 2000 р., Репродукція людини. 15:1092-1099; JNJ-1250132 та інші хімічні сполуки, описані у роботі Аллан (Allan) та ін., 2006 р., Стероїди 71:949-954; 5-арил-1,2-дігідрохромено[3,4-f]хіноліни, описані у роботі Жі (Zhi) та ін., 1998 р., Журнал медичної хімії 41:291-302; 1,4-дігідробензо[d][1,3]оксазин-2-один, описані у патентах США № 6,509,334, 6,566,358 та 6,713,478, виданих Жанг (Zhang) та ін.; 1,3-дігідро-індол-2-один, описані у патенті США № 6,391,907, виданому Фенсам (Fensome) та ін.; 2,3-дігідро-1H-індоли, описані у патенті США № 6,417,214, виданому Ульріх (Ulrich) та ін.; бензимидазолони та аналоги цих речовин, описані у патенті США № 6,380,235, виданому Жанг (Zhang) та ін.; 2,1-бензізотіазолін 2,2-діоксиди, описані у патенті США № 6,339,098, виданому Коллінз (Collins) та ін.; циклокарбамати та цикло-аміди, описані у патентах США № 6,306,851 та 6,441,019, виданих Сантілі (Santilli) та ін.; похідні циклічного карбаміду та циклічного аміді, описані у патенті США № 6,369,056, виданому Жанг (Zhang) та ін., а також похідні хіназолінону та бензоксазину, описані у патенті США № 6,358,948, виданому Жанг (Zhang) та ін.

[00051] До інших антипрогестинів, які можуть бути використані у цьому винаході, належать, зокрема (6 α ,11 β ,17 β) -11-(4-діметиламінофеніл)-6-метил-4',5'-дігідроспіро[естра-4,9-дієн-17,2'(3'H)-фуран]-3-один (ORG-31710) та інші сполуки, описані у патенті США № 4,871,724; (11 β ,17 α)-11-(4-ацетилфеніл)-17,23-епоксі-19,24-дінорхола-4,9,20-триєн-3-один (ORG-33628); (7 β ,11 β ,17 β)-11-(4-діметиламінофеніл-7-метил)-4',5'-дігідроспіро[естра-4,9-дієн-17,2'(3'H)-фуран]-3-один (ORG-31806) та інші сполуки, описані у патенті США № 4,921,845; ZK-112993 та інші сполуки, описані у роботі Мічна (Michna) та ін., 1992 р., Журнал стероїдної біохімії та молекулярної біології 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 та ZK-137316.

[00052] Крім того, до інших антипрогестинів, які можуть використовуватися у цьому винаході, належать, зокрема (11 β -[p-(диметиламіно)феніл]-17 β -гідрокси-17-(1-пропініл)естра-4,9-дієн-3-один; RU 486) та інші сполуки, описані у патентах США №: 4,386,085, 4,447,424, 4,519,946 та 4,634,695; β аналоги міфепристону-17, які містять фосфор у бічному ланцюжку, описані у роботі Джіянг (Jiang) та ін., 2006, Стероїди 71:949-954; онапристон (11 β -[p-(диметиламіно)феніл]-17 α -гідрокси-17-(3-гідроксипропіл)-13 α -естра-4,9-дієн-3-один) та інші сполуки, описані у патенті США № 4,780,461; лілопристон (((Z)-11 β -[(4-диметиламіно)феніл]-17- β -гідрокси-17 α (3-гідрокси-1-пропеніл)естра-4,9-дієн-3-один) та інші сполуки, описані у патенті США № 4,609,651; β норстероїди-19 з 11 заміщеннями, зокрема 11 β (4-метоксифеніл)-17 β гідрокси-17 α -етиніл-4,9-естрадієн-3-один, описаний у роботі Белагнер (Belaguer) та ін., 1981 р., Стероїди 37:361-382; 11 β -арил-4-естрени, зокрема (Z)-11 β -[(4-диметиламіно)феніл]-17- β -гідрокси-17 α -(3-гідрокси-1-пропеніл)естра-4-ен-3-один), описаний у патенті США № 5 728 689; похідні 11 β -арил-естрену, описані у патентах США № 5,843,933 та 5,843,931; похідні 11-бензалдоксим-естра-дієну, зокрема 4-[17 β -метокси-17 α -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β -іл]бензальдегід-1-(E)-оксим, описаний у патенті США № 5,693,628; похідні 11-бензалдоксим-17 β -метокси-17 α -метоксиметил-естрадієну, зокрема 4-[17 β -метокси-17 α -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β -іл]бензальдегід-1-(E)-[O-(етиламіно)карбоніл]оксим, описаний у патенті США № 5,576,310;

S-заміщені тіолефіри 11 β -бензадоксим-естра-4,9-дієн-карбонової кислоти, зокрема 4-[17 β -метокси-17 α -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β іл]бензальдегід-1-(E)-[O-(етилтіо)карбоніл]оксим, описаний у WO 99/45023; стероїдні ефіри, зокрема (Z)-6'-(4-ціанофеніл)-9,11 α -дігідро-17 β -гідрокси-17 α -[4-(1-оксо-3-метилбутоксид)-1-бутеніл]4'H-нафто[3',2',1';10,9,11]естр-4-ен-3-один, описаний у DE 19652408, DE 4434488, DE 4216003, DE 4216004 та WO 98/24803; фторовані стероїди з 17 α -алкіл-ланцюжком, зокрема 11 β -(4-ацетилфеніл)-17 β -гідрокси-17 α -(1,1,2,2,2-пентафлуороетил)естра-4,9-дієн-3-один, описаний у WO 98/34947; 17-спірофуран-3'-іліден стероїди, зокрема 11бета-(4-ацетилфеніл)-19,24-дінор-17,23-епокси-17альфа-хола-4,9,20-триєн-3-один, описаний у патенті США № 5,292,878; (Z)-11бета, 19-[4-(3-піридиніл)-о-фенілен]-17бета-гідрокси-17 α -[3-гідрокси-1-профеніл]-4-андростен-3-один та інші сполуки, описані у патенті США № 5,439,913; 13-алкіл-11-бета-феніл гонани, зокрема 11бета-[4-(1-метилетеніл)феніл]-17 α -гідрокси-17бета-(3-гідроксипропіл)-13 α -естра-4,9-дієн-3-один, описаний у патенті США № 5,446,036; 11-арилстероїди, зокрема 4',5'-дігідро-11бета-[4-(діметиламіно)феніл]-6бета-метилспіро[естра-4,9-дієн-17бета, 2'(3'H)-фуран]-3-один, описаний у патенті США № 4,921,845; 11-бета-арил-естрадієни, описані у патентах США № 4,829,060, 4,814,327 та 5,089,488; 11-бета-арил-4,9 гонадієни та 11-бета-арил-13-алкіл-4,9-гонадієни, описані у патентах США № 5,739,125, 5,407,928 та 5,273,971; 11-бета-арил-6-алкіл (або алкеніл, або алкініл) стероїди, описані у EP 289073; 10-бета, 11-бета-місткові стероїди, описані у патенті США № 5,093,507; 11-бета-арил-14-бета-стероїди, описані у патенті США № 5,244,886; 19,11-бета-місткові стероїди, описані у патентах США № 5,095,129, 5,446,178, 5,478,956 та 5,232,915; 1-арилсульфоніл, арилкарбоніл та 1-арилфосфоніл-3-феніл-1,4,5,6-тетрагідропіридазини, описані у патенті США № 5,684,151; 1-арилсульфоніл, піридазіно-похідні арилкарбонілу та арилтіокарбонілу, описані у патенті США № 5,753,655; похідні 1,2-дігідро-[1,2-g]хіноліну та похідні 1,2-дігідро-хромено-[3,4-f]хіноліну, описані у патентах США № 5,688,808, 5,693,646, 5,693,647, 5,696,127, 5,696,130 та 5,696,133; окса-стероїди 6, які отримують з речовини (8S, 13S, 14R)-7-окса-естра-4,9-дієн-3,17-діон 1, описаної у роботі Канг (Kang) та ін., 2007 р., Збірник статей з біоорганічної медичної хімії Lett. 15:907-910; та 7-окса-стероїди 4, описані у роботі Канг (Kang) та ін., 2007 р., Збірник статей з біоорганічної медичної хімії Lett. 17:2531-2534.

[00053] В рекомендованому варіанті реалізації винаходу антагоністом прогестерону є антипрогестин / СМРП CDB-4124 (21-метокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діон). Приклад 10 показує, що введення дорослим жінкам протягом певного періоду, починаючи з 5-го дня жіночого менструального циклу, речовини CDB-4124 у низьких дозах (25 мг / день та 12,5 мг / день) призводить до збільшення товщини ендометрію, і що цього не відбувається при високих дозах (50 мг / день).

[00054] Описані в цьому винаході лікарські препарати - антагоністи прогестерону можуть вводитися пацієнткам, які проходять будь-яку гормональну терапію, пов'язану з підвищенням ризику або наявністю гіперплазії ендометрію або раку ендометрію. До таких видів лікування можуть відноситися, зокрема, введення естрогенів або СМРЕ. Описані у цьому винаході лікарські препарати - антагоністи прогестерону можуть також вводитися пацієнткам, які проходять лікування антиестрогенами, оскільки ці пацієнтки можуть отримати сприятливий ефект від впливу хімічних сполук - антагоністів прогестерону на тканини ендометрію матки.

[00055] На сьогодні введення СМРЕ використовують для лікування різних розладів, зокрема, раку молочної залози, остеопорозу, раку кишечника, нейродегенеративних захворювань, зокрема, хвороб Паркінсона та Альцгеймера, серцево-судинних захворювань, атрофії піхви та ожиріння. Однак, терапію СМРЕ пов'язують з гіперплазією ендометрію та раком ендометрію. Наприклад, лікування тамоксифеном раку молочної залози у жінок з неушкодженою маткою призводить до виникнення гіперплазії з атипією приблизно у 20 % випадків. Вірогідність розвитку карциноми у пацієнток, в зразках ендометрію яких виявлено атипію, складає 25 %. Описані у цьому винаході хімічні сполуки вводяться у дозах, достатніх для протидії гіперплазії, яка виникає в процесі лікування СМРЕ. Для лікування будь-якого зі згаданих вище розладів хімічні сполуки, описані у цьому винаході, можуть вводитися у комбінації з СМРЕ.

[00056] Описані у цьому винаході хімічні сполуки можуть діяти в матці як антагоністи прогестерону. Препарати, описані у цьому винаході, можуть бути придатними для тривалого застосування, необхідного для гормонально-замісної терапії пацієнток у стані менопаузи, а також за наявності інших показань. У таких випадках застосування рекомендується, щоб ці препарати мали лише слабку властивість приєднуватися до глюкокортикоїдних рецепторів і, таким чином, не впливали суттєво на функції цих рецепторів. При застосуванні таких препаратів рівень побічних ефектів, зокрема, різких змін настрою, стомлюваності та втрати ваги, буде меншим, ніж це типово спостерігається у випадках застосування антипрогестинів зі значною

спорідненістю до глюкокортикоїдних рецепторів.

[00057] В іншому варіанті реалізації цей винахід дає методи, які можна використовувати для ідентифікації хімічних сполук, які мають властивість селективно зв'язуватися з рецепторами прогестерону. До таких методів належать біотести на здатність зв'язування з рецепторами *in vivo* біотести, зокрема, на анти-McGinty, анти-Clauberg, глюкокортикоїдні, естрогенні, андрогенні, анти-глюкокортикоїдні (AG), антиестрогенні та анти-андрогенні властивості, а також на посткоїтальні та антиовуляторні властивості, в яких основні хімічні сполуки, описані в цьому винаході використовуються як контрольні.

[00058] В іншому варіанті реалізації цей винахід дає можливість аналізувати також вплив СМРП на процес транскрипції у клітинах людини. Використання описаних у цьому винаході СМРП як контрольних може дати інформацію про (1) взаємодію СМРП з рецептором, (2) взаємодію активованого рецептора з іншими факторами транскрипції, (3) активацію транскрипційного комплексу у елементі, який реагує на прогестерон (PRE), та його остаточний вплив на експресію гена. В цих експериментах плазмиди, які виявляють hPR-B, можуть під дією PRE-залежного промотора разом з будь-якою речовиною-міткою, відомою фахівцеві у відповідній сфері, використовуватися для трансфекції клітин HeLa, HepG2 або T47D. До речовин-міток, можуть належати, зокрема, люцифераза, бета-галактозидаза, зелений, червоний або жовтий флуоресцентні протеїни. Після трансфекції клітини обробляють досліджуваною сполукою або одним з описаних у цьому варіанті застосування СМРП, який використовується для позитивного контролю. Після обробки клітини аналізують на експресію речовини-мітки.

[00059] В іншому варіанті реалізації цей винахід дає можливість тестувати перспективні СМРП на їхню здатність протидіяти загибелі клітин, яку спричинює дія дексаметазону, у лінії СЕМ-7 клітин лімфоцитів людини та порівнювати з дією СМРП, описаних у цій специфікації. В цих експериментах дексаметазон може вводитися у концентраціях, які призводять до загибелі клітин. Далі клітини обробляють або речовиною RU486, або одним з СМРП, описаних у цьому винаході, або досліджуваною сполукою в концентрації між 10^{-6} та 10^{-8} M.

[00060] Хімічні сполуки - антагоністи прогестерону, які можуть використовуватися згідно з цим винаходом, можуть бути синтезовані з використанням методів синтетичної хімії, які відомі у даній сфері, наприклад, тих, що описані у патенті США № 6,861,415. Необхідно враховувати, що певні функціональні групи можуть взаємодіяти з іншими реагентами або речовинами, які присутні за умов проведення реакції, і тому необхідно застосовувати тимчасовий захист цих груп. Використання захисних груп описано у роботі "Захисні групи в органічному синтезі", 2-ге видання, Т. У. Грін (T. W. Greene) та П. Г. М. Вутс (P. G. M. Wutz), видавництво Wiley-Interscience (1991 p.).

[00061] В одному з варіантів реалізації препарати, описані у цьому винаході, містять один або декілька антагоністів прогестерону або придатних до фармацевтичного використання солей цих речовин. В залежності від особливостей технологічного процесу сполуки, які є солями, можуть бути отримані у нейтральній формі або у формі солі. До сполук, які мають форму солі, належать гідрати та інші сольвати, а також поліморфні кристалічні форми. Згідно з цим винаходом згадані кінцеві продукти можуть використовуватися як у вихідній формі, так і у формі солей.

[00062] Солі з додатком кислот можуть бути у відомий спосіб з використанням основних речовин, наприклад, лугів, або методом іонного обміну безпосередньо перетворені у вихідну форму. Отримана вихідна форма може також утворювати солі з органічними або неорганічними кислотами.

[00063] В процесі отримання солей з додатком кислот рекомендується використовувати кислоти, які утворюють солі, придатні для фармацевтичного використання. До таких кислот належать, наприклад, хлороводнева кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, аліфатична кислота, аліциклічні карбоксильні або сульфонові кислоти, наприклад, мурашина кислота, оцтова 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, глютамінова кислота, р-гідроксibenзойна кислота, ембонова кислота, етансульфонова кислота, гідроксietансульфонова кислота, фенілоцтова кислота, міндальна кислота, алогенбензолсульфонова кислота, толуолсульфонова кислота, галактарінова кислота, галактуринова кислота та нафталінсульфонова кислота. Згідно з цим винаходом можуть використовуватися всі поліморфні кристалічні форми.

[00064] Згідно з цим винаходом можуть також використовуватися солі з додатком основ, для отримання яких використовують реакцію між чистою кислотною формою та достатньою кількістю необхідної основи, в результаті якої у звичайний спосіб отримують сіль. Чиста

кислотна форма може бути відновлена, для чого використовують реакцію між сольовою формою та кислотою і виділяють звичайним способом чисту кислоту. Придатні для фармацевтичного використання солі з додатками основ утворюються з металами або амінами, наприклад, з лужними та лужноземельними металами або органічними амінами. До металів, які застосовуються як катіони, належать, наприклад, натрій, калій, кальцій, магній та подібні. До амінів, які можуть використовуватися, належать такі амінокислоти, як лізин, холін, діетаноламін, етилендіамін, N-метилглукамін та подібні.

[00065] Описані у цьому винаході препарати можуть для згаданих вище цілей вводитися пацієнткам будь-яким зі звичайних методів, при використанні яких антагоніст прогестерону є активним. Описані у цьому винаході антагоністи прогестерону можуть вводитися, наприклад, перорально, парентерально, сублінгвально, шляхом всмоктування крізь шкіру та слизові оболонки, ректально, застосовуватися місцево, методом інгаляції, букально або шляхом комбінації цих способів. Парентеральне введення може здійснюватися, зокрема, внутрішньовенним, внутрішньоартеріальним, підшкірним, внутрішньом'язовим, інтратекальним, інтрацистернальним та інтравентрикулярним способами. Препарати можуть використовуватися у формі таблеток, капсул, драже, назальних спреїв, аерозолів, гранул, імплантантів (або інших депо-форм) та в інших подібних формах.

[00066] Терапевтично ефективна кількість лікарського препарату, яку необхідна для проведення терапії, може змінюватися в залежності від різних факторів, зокрема, від конкретної хімічної сполуки, що використовується, способу введення, тяжкості стану, який лікується, бажаної тривалості лікування і остаточно визначається лікарем, який проводить лікування. У більшості випадків ефективною дозою конкретної хімічної сполуки є така, якої достатньо для пригнічення проліферації ендометрію. Однак, загалом, для лікування людей типово застосовуються дози в діапазоні від приблизно 0,001 мг / кг до приблизно 500 мг / кг в день, наприклад, від приблизно 1 μ г / кг до приблизно 1 мг / кг в день, або від приблизно 1 μ г / кг до приблизно 100 μ г / кг в день. Для більшості великих ссавців загальна добова доза складає від 1 до 100 мг, рекомендується – від 2 до 80 мг. Для отримання оптимального терапевтичного ефекту режим дозування може змінюватися. Необхідна доза може вводитися однократно або розподілятися на декілька частин, які вводяться через відповідні проміжки часу, наприклад, на дві, три, чотири або більше окремих частин загальної дози протягом дня.

[00067] Наприклад, сполуки, які описані у цьому винаході, можуть вводитися пацієнткам з метою введення антагоністу прогестерону у дозах від приблизно 1 μ г / кг до приблизно 1 мг / кг ваги тіла, наприклад приблизно 1 μ г / кг, приблизно 25 μ г / кг, приблизно 50 μ г / кг, приблизно 75 μ г / кг, приблизно 100 μ г / кг, приблизно 125 μ г / кг, приблизно 150 μ г / кг, приблизно 175 μ г / кг, приблизно 200 μ г / кг, приблизно 225 μ г / кг, приблизно 250 μ г / кг, приблизно 275 μ г / кг, приблизно 300 μ г / кг, приблизно 325 μ г / кг, приблизно 350 μ г / кг, приблизно 375 μ г / кг, приблизно 400 μ г / кг, приблизно 425 μ г / кг, приблизно 450 μ г / кг, приблизно 475 μ г / кг, приблизно 500 μ г / кг, приблизно 525 μ г / кг, приблизно 550 μ г / кг, приблизно 575 μ г / кг, приблизно 600 μ г / кг, приблизно 625 μ г / кг, приблизно 650 μ г / кг, приблизно 675 μ г / кг, приблизно 700 μ г / кг, приблизно 725 μ г / кг, приблизно 750 μ г / кг, приблизно 775 μ г / кг, приблизно 800 μ г / кг, приблизно 825 μ г / кг, приблизно 850 μ г / кг, приблизно 875 μ г / кг, приблизно 900 μ г / кг, приблизно 925 μ г / кг, приблизно 950 μ г / кг, приблизно 975 μ г / кг або приблизно 1 мг / кг ваги тіла.

[00068] Описані в цьому винаході лікарські препарати можуть містити від приблизно 25 до приблизно 90 % діючої речовини у поєднанні з наповнювачем, частіше вміст складає від 5 % до 60 % за вагою.

[00069] До твердих наповнювачів відносяться, зокрема, крохмаль, лактоза, дікальцій фосфат, целюлоза мікрокристалічна, цукроза та каолін, а до рідких наповнювачів – стерильна вода, поліетиленгліколі, неіонні поверхнево-активні речовини та їстівні олії, зокрема, кукурудзяна, арахісова та кунжутна олії, які відповідають природі активної речовини та необхідній конкретній формі застосування. До складу лікарських препаратів можуть також входити ароматизуючі добавки, барвники, консерванти та антиоксиданти, наприклад, вітамін Е та аскорбінова кислота. За нормальних умов застосування та зберігання до складу препаратів можуть входити речовини, які запобігають росту мікроорганізмів.

[00070] Лікарські препарати, описані у цьому винаході, можуть виготовлятися у формі таблеток шляхом пресування з застосуванням методів, які добре відомі фахівцям у відповідній сфері. Описані в цьому винаході діючі речовини можуть також піддаватися пресуванню окремо, і виготовлятися у формі таблеток, які складаються з двох шарів. Згідно з цим винаходом однією з діючих речовин, які входять до складу таблеток, може бути антиестрогени, естрогени або CMPE. Описані у цьому винаході лікарські препарати можуть також виготовлятися у формі

олійних розчинів.

[00071] У пацієнтів, які проходять лікування описаними у цьому винаході лікарськими препаратами, необхідно періодично контролювати рівні естрогену та глюкокортикоїдів у сироватці.

5 [00072] Наведений нижче перелік прикладів є невичерпним і подається з метою полегшити розуміння та вивчення цього винаходу.

[00073] Всі патенти, варіанти застосування патентів та публікації, посилання на які містяться у цьому документі, є невід'ємною частиною цього документу у максимальних межах, які дозволені за законом.

10 Приклад 1. Лікарська форма цього винаходу може мати вигляд таблеток.

[00074] Для отримання таблеток з метою практичного застосування винаходу перераховані далі інгредієнти можна спресувати за допомогою таблеткового пресу:

50,0 мг CDB-4124

140,5 мг лактози

15 69,5 мг кукурудзяного крохмалю

2,5 мг полі-N-вінілпіролідону

2,0 мг аеросилу

0,5 мг стеарату магнію

20 [00075] Для отримання двошарових таблеток з метою практичного застосування винаходу перераховані далі інгредієнти можна спресувати за допомогою таблеткового пресу:

20,0 мг тамоксифену

50,0 мг CDB-4124

105,0 мг лактози

40,0 мг кукурудзяного крохмалю

25 2,5 мг полі-N-вінілпіролідону 25

2,0 мг аеросилу

0,5 мг стеарату магнію

30 [00076] Для отримання таблеток, які, наприклад, містять антиестрогени, з метою практичного застосування винаходу перераховані далі інгредієнти можна спресувати за допомогою таблеткового пресу:

10,0 мг ралоксифену

50,0 мг CDB-4124

125,0 мг лактози

35 50,0 мг кукурудзяного крохмалю

2,5 мг полі-N-вінілпіролідону 25

2,0 мг аеросилу

0,5 мг стеарату магнію

[00077] Для отримання масляного лікарського засобу з метою практичного застосування винаходу перераховані далі інгредієнти можна змішати та помістити у ампули:

40 100,0 мг CDB-4124

343,4 мг касторової олії

608,6 мг бензилбензоату

Приклад 2. Препарати винаходу можуть мати лише слабку антиглюкокортикоїдну рецепторз'в'язуючу дію.

45 [00078] Здатність певних антипрогестинів зв'язуватися з прогестероновими (rbPR) та глюкокортикоїдними рецепторами кролика (rbGR) була перевірена шляхом досліджень. Якщо стисло описати дослідження, то цитозоль, що містить PR та GR, взяті, відповідно, з матки або тимусу примованих естрадіолом кролів, які не досягли статевого дозрівання, була приготована у реактивному буферному розчині TEGMD (10 ммоль трис, рН 7,2, 1,5 ммоль ЕДТА, 0,2 ммоль молібдату натрію, гліцерин 10 %, 1 ммоль дітіотрітолу). Для зв'язування з PR цитозоль інкубувався з 6 ммоль 1,2-³H]прогестерону (питома активність 50,0 Ci/ммоль), потім додали конкуруючі елементи у концентраціях від 2 до 100 нмоль. Для зв'язування з GR цитозоль інкубувався з 6 ммоль 6,7-³H]-дексаметазону (питома активність 40 Ci/ммоль), потім додали препарати, які тестуються, у концентраціях від 20 до 100 нмоль. Після інкубування протягом
50 моїх при температурі 4 С зв'язані та незв'язані ³H] стероїди відділили шляхом додавання навантаженого декстраном вугільного пилу та центрифугування при 2100 x g протягом 15 хв. при температурі 4 С. Кондиціоновані рідини, які містять [3H]-стероїдні рецепторні комплекси, перелили в пробірки із 4 мл органічного коктейлю "Optifluor" (Packard Instrument Co.), змішали на вортексі, помістили у сцинтиляційний лічильник на 30 хвилин, а потім протягом 2 хвилин
60 здійснювали підрахунок. ЕК₅₀ (ефективна концентрація) для кожної стандартної кривої та кожної

з кривих складових препарату була визначена шляхом введення підрахуваних даних у сигмальну комп'ютерну програму із чотирма параметрами (програма для попередньої обробки даних імунологічного аналізу RiaSmart®, Packard Instrument Co., Meriden, Conn.). Відносне значення спорідненості до зв'язування (ВЗСЗ) для кожного препарату було вираховано за допомогою наступної формули: $ЕК_{50} \text{ еталону} / ЕК_{50} \text{ препарату}$, що тестується $\times 100$. Еталонами для досліджень PR та GR були немаркований прогестерон та дексаметазон, відповідно. Результати цього дослідження зведені у Таблиці 1 у вигляді співвідношення відносних значень спорідненості до зв'язування кожного препарату для rbPR та rbGR (rbPR/rbGR). Ця різниця відображає відносну активність препарату у клітині або тканині, яка має два зазначені рецептори та необхідні транскрипційні кофактори.

[00079] У таблиці 1 також приведені показники відносної біологічної активності тих самих препаратів у матці кроля під час проведення тестів МакДжинті та Клауберга з оцінювання антипрогестагенної активності. Для цих експериментів препарат CDB-2914 (вказаний в кінці таблиці) був використаний в якості контрольного, або еталонного (біологічна активність кроля = 1,00), оскільки результати експериментів, в яких використовувався CDB-2914, були опубліковані раніше (Hild-Petito та ін., 1996; Passaro та ін., 1997; Reel та ін., 1998; Larner та ін., 2000). Для проведення тесту МакДжинті з оцінювання антипрогестагенної активності з оцінювання антипрогестагенної активності кролицям, які не досягли статевого дозрівання, під шкіру вводили 5 μ г естрадіолу, розчиненого у етиловому спирті 10 %/кунжутній олії, щоденно протягом 6 днів поспіль. На 7 день кролицям зробили стерильну операцію на черевній порожнині для перев'язування сегментів розміром 3-4 см обох рогів матки. Препарат, що тестується, розведений у відповідному розчині, вводили внутрішньопорожнинно в лігований сегмент одного рогу матки, а контрольну суміш – в інший. Стимулюючу дозу прогестерону (267 μ г/добу) вводили підшкірно кожній кролиці щоденно протягом наступних трьох днів з метою стимулювання проліферації ендометрію. Усіх тварин було забито на 10 день для видалення частини матки, де було видалено сегмент між лігатурами; матку розмістили у нейтральний буферний розчин формаліну 10 % та піддали гістологічній обробці. Щоб за допомогою мікроскопа оцінити ступінь розростання ендометрію, розрізи довжиною п'ять мікронів просочили гематоксиліном та еозином. Було здійснено підрахунок проценту інгібування розростання ендометрію для кожної кролиці, та записане середнє значення для групи із п'яти тварин. Для проведення тесту Клауберга з оцінювання антипрогестагенної активності кролицям, які не досягли статевого дозрівання, під шкіру вводили 5 μ г естрадіолу, розчиненого у етиловому спирті 10 %/кунжутній олії, щоденно протягом 6 днів поспіль. На 7 день тваринам підшкірно вводили прогестерон (160 μ г/добу) та перорально або підшкірно експериментальний препарат, розведену відповідним розчинником, протягом п'яти днів поспіль. Одна група кролиць отримувала лише прогестерон. Через добу після введення останньої дози кролиць забили для видалення матки, яку потім очистили від жиру та сполучної тканини, відділили шматок вагою 0,2 мг та помістили у нейтральний буферний розчин формаліну 10 % для подальшої гістологічної обробки. Щоб за допомогою мікроскопа оцінити ступінь розростання ендометрію, розрізи довжиною п'ять мікронів просочили гематоксиліном та еозином. Процентне значення інгібування проліферації ендометрію при кожній дозі тестової суміші було отримано шляхом порівняння із ендометрієм тварин, які отримували лише прогестерон. Дані у Таблиці 1 (біологічна активність кролів) відображають середнє значення результатів, отриманих для кожного препарату під час тестів МакДжинті та Клауберга з оцінювання антипрогестагенної активності відносно CDB-2914.

[00080] Досліджувані антипрогестини класифікували на основі селективності кожного препарату для прогестеронових рецепторів кролика у порівнянні з глюкокортикоїдними рецепторами кролика, як показано у Таблиці 1. Антипрогестини також класифікували на основі біологічної активності в матці кролиць. Дані в Таблиці 1 вказують на те, що споріднюваність основних препаратів із прогестероновим рецептором щонайменше у 1,5 рази більше ніж із глюкокортикоїдним.

[00081] Результати цих досліджень також свідчать про те, що дві основні складові CDB-4124 та CDB-4059 проявляють в матці кролиці сильну антипрогестинову активність у порівнянні з RU 486 та CDB-2914. Обом складовим бракує естрогенної, андогенної, антиестрогенної та антиандрогенної активності. Обидві складові мають мінімальну антиглюкокортикоїдну рецепторну активність, ознаку, яка робить їх відмінними від RU 486 та CDB-2914, які проявляють помірну активність у зв'язуванні з глюкокортикоїдним рецептором. У цих досліджах дія CDB-4124 була дещо кращою, ніж дія CDB-4059

Таблиця 1

Зв'язування з рецепторами та біологічна активність селективних модуляторів прогестеронового рецептора (SPRM)

SPRM	rbPR/rbGR	Біол. актив. кролів	SPRM	rbPR/rbGR	Біол. актив. кролів
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	не вказано
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

Приклад 3. Вимірювання рівня кортизолу.

5 [00082] Деякі різні експериментальні системи є прихильниками висновку, що RU 486 збільшує рівень кортизолу, оскільки в організмі людини та приматів проявляє сильні антиглюкокортикоїдні властивості.

10 [00083] Однак, як показано на Мал. 1, рівень кортизолу в організмі щурів, яким вводили RU 486 у розрахунку 10 мг/кг, значно не відрізнявся. На відміну від цього, у щурів, яким вводили ті ж самі дози CDB-4124 або CDB-4059, рівень кортизолу у сироватці крові був значно вищим, ніж у щурів із контрольної групи.

[00084] Показники завищеного рівня кортизолу становили 3-4 $\mu\text{г/дл}$ (30-40 нг/мл). Дія препарату залежала від розміру дози; збільшувана доза CDB-4124 привела до підвищення рівня кортизолу (Малюнок 2).

15 [00085] Таку різницю стосовно впливу RU 486 (у порівнянні з CDB-4124 або CDB-4059) на рівень кортизолу можна пояснити, допустивши, що після введення постійної дози протягом 21 дня печінка щура була більше здатна до метаболізму RU 486, ніж до двох складових препарату CDB.

Приклад 4. Вимірювання рівня кортикостерону.

20 [00086] Для щурів кортикостерон є найбільш поширеним глюкокортикоїдом. Вплив селективних модуляторів прогестеронового рецептора на рівень кортизолу, зображений на Малюнках 1 та 2, може бути вторинними на фоні сильного впливу на рівень кортикостерону. Для кращого вивчення цього явища рівні кортикостерону виміряли у групах, які показали найбільші зміни рівня кортизолу, наприклад, групи, яким вводили CDB-4124 у розрахунку 20 мг/кг або 10 мг/кг. Для порівняння також дослідили наступні групи: групу, яка отримувала CDB-4124 у розрахунку 20 мг/кг плюс 10 мг/кг прогестерону; групу, яка отримувала CDB-4124 у розрахунку 10 мг/кг плюс 10 мг/кг прогестерону; групу, яка отримувала RU 486 у розрахунку 10 мг/кг; групу, яка отримувала 10 мг/кг лише прогестерону, та контрольну групу. Рівні кортикостерону виявилися у 10-40 разів вищими, ніж рівні кортизолу. Однак між групами майже не спостерігалася різниці стосовно середнього рівня кортикостерону. Різниця між показниками груп не спостерігалася до введення препарату ($p=0,43$, тест Крускала-Уолліса), через 21 добу або 28 діб після початку введення препарату ($p=0,57$, тест Крускала-Уолліса) та під час смертіння ($p=0,061$, тест Крускала-Уолліса).

35 [00087] Для визначення впливу екзогенного прогестерону на кортикостерон у сироватці крові рівні кортикостерону порівняли у 3 парних групах, які відрізнялися тим, що деякі з них отримували екзогенний прогестерон (напр., порівняння дії контрольного препарату та прогестерону або CDB-4124, який вводився у розрахунку 20 мг/кг, та CDB-4124 20 мг/кг плюс

прогестерон, або CDB-4124 у розрахунку 10 мг/кг та CDB-4124 у розрахунку 10 мг/кг плюс прогестерон). В результаті була виявлена значна різниця: рівні кортикостерону знизилися у тих тварин, яким вводили прогестерон через 21 день лікування ($p=0,029$, двосторонній критерій Манна-Уїтні Вілкоксона). Цей вплив не перевірявся у сироватці крові, яку брали під час

5 умертвіння щурів. Не було виявлено різниці у рівнях кортикостерону в сироватці крові між групою, яка отримувала прогестерон, та групою, яка отримувала CDB-4124; між групою, яка отримувала прогестерон, та групою, яка отримувала RU-486; між групою, яка отримувала RU-486, та групою, яка отримувала CDB-4124.

10 [00088] Також у кожній групі було досліджено зв'язок між рівнем кортизолу та кортикостерону у сироватці крові. Різко позитивна лінійна кореляція між рівнями кортизолу та кортикостерону була виявлена у групі, якій вводили CDB-4124 у розрахунку 20 мг/кг ($r^2=0,78$), групі, якій вводили CDB-4124 у розрахунку 10 мг/кг ($r^2=0,82$), та групі, якій вводили RU 486 ($r^2=0,85$). Додавання прогестерону в перших групах, яким вводили CDB-4124, значно послабило зв'язок ($r^2=0,34$ для групи 10 та $r^2=0,37$ для групи 11, відповідно). Прогестерон без додавання

15 іншого препарату не показав подібного позитивного зв'язку ($r^2 = -1,0$). У контрольній групі зв'язку між двома глюкокортикоїдами виявлено не було ($r^2=0,064$). Таким чином, підвищений рівень кортизолу в групах, які отримували CDB-4124, пов'язаний із рівнем кортикостерону, можливо, через перехід з кортикостерону, який якимось чином підвищується. Це можна порівняти із дією CDB-4124, яка спостерігалася вище: вплив на метаболічні ензими, відповідальні за рівень

20 прогестерону та кортизолу.

[00089] Хоча сильного впливу CDB-4124 на первинний глюкокортикоїд щура виявлено не було, все ж із причин безпеки пацієнти, які приймають CDB-4124 або CDB-4059 протягом I етапу клінічних досліджень, повинні проходити огляд з метою виявлення можливої антиглюкокортикоїдної дії та можливого підвищення рівня кортизолу, кортикостерону або АКТГ у

25 сироватці крові.

Приклад 5. Тестування антипроліферативного впливу селективних модуляторів прогестеронового рецептора у клітинах матки.

[00090] Можливе використання будь-яких кліткових ліній матки. Проліферація вимірюється на титраційному мікропланшеті із 96 лунками. 5×10^3 клітин поміщають у кожну лунку. Культурне середовище та розчини лікарських препаратів додаються у лунки із реактивною сумішшю "Perkin Elmer Cetus PRO/PETTE". До культурного середовища додали фетальну коров'ячу сироватку 5 %. Проводиться тестування восьми концентрацій лікарського засобу у двох повторностях від 0,078 ммоль до 10 ммоль. Зразки містять чистий тамоксифен та кожну зі складових, виявлених у цій специфікації, у поєднанні з тамоксифеном.

30

35 [00091] Через чотири дні інкубаційного періоду середовище замінили чистим середовищем, яке містило лікарський засіб; через сім днів моношари клітин закріпили трихлороцтовою кислотою та просочили сульфородаміновим барвником. Коефіцієнти поглинання (492 нм) виділених барвників вимірюються за допомогою планшет-рідера "Titertek Multiscan". Криві залежності реакції від дози (процент поглинання контрольного препарату відносно концентрацій лікарського засобу) будуються з метою оцінки показників інгібіторної концентрації₅₀ які визначаються як концентрації лікарського засобу (мікромольні), які затримали 50 % проліферації. Показники інгібіторної концентрації₅₀ співвідносяться з активністю препарату, який тестується, відносно пригнічення проліферації клітин і таким чином надають інформацію, необхідну для визначення складових, які підходять для запобігання гіперпроліферації клітин

40

45 матки.

Приклад 6. CDB-4124 знижує у яванських макак рівень прогестерону в лютеїновій фазі

[00092] Яванським макакам (*Macaca fascicularis*) ($n=14$) вводили перорально протягом 36 днів препарат CDB-4124 або RU-486, виходячи з розрахунку 1,0 мг/кг/день, або плацебо (контрольна група). Інша група ($n=14$) отримувала Lupron® в/м один раз на місяць. У кожної тварини вимірювали рівень прогестерону в сечі протягом одного місяця в середині дослідження (тижні 14-17) та протягом останнього місяця дослідження (тижні 33-36). Результати приведені

50

нижче:

	Підвищення рівня прогестерону в лютеїновій фазі	Відсутність підвищення рівня прогестерону в лютеїновій фазі
Контрольні показники	1	13
Lupron®	13	1
RU 486	9	5
CDB-4124	8	6

Приклад 7. CDB-4124 не знижує у яванських макак рівень естрогену у фолікулярній фазі [00093] У кожної тварини, яка була задіяна у прикладі 6, вимірювали рівень естрогену в сечі протягом одного місяця в середині дослідження (тижні 14-17) та протягом останнього місяця дослідження (тижні 33-36). Результати фолікулярної фази основані на 35 вихідних овуляторних циклах. Результати приведені нижче:

		Середній	Стандартне відхилення	Нижче?
Фолікулярна фаза		68,3	19,6	
Контрольні показники	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

Приклад 8. CDB-4124 та Lupron®, але не RU 486 пригнічують у яванської макаки проліферацію епітелію ендометрію.

[00094] З метою оцінки проліферації тканини на 36 тижні трьом тваринам із кожної групи прикладу 6 протягом доби умертвіння вводили бромдезоксирідін (БДУ), аналог тимідину, який є маркером проліферуючих клітин та клітин, що з них утворилися. Розрізи, зроблені по всій товщі матки, були забарвлені та досліджені під мікроскопом на предмет виявлення у процентному відношенні проліферації клітин, які були позитивними для інкорпорації БДУ:

	Епітелій матки	Сполучна тканина матки	Молочні залози
ТХТ	БДУ-%	БДУ-%	БДУ-%
Контрольний показник	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

Приклад 9. CDB-4124 та RU 486, але не Lupron®, сприяють у яванської макаки апоптозу епітелію ендометрію

[00095] Апоптоз оцінювався у тканині тих самих тварин методом TdT-опосередкованого маркера dUTP-кінця розриву ланцюга ДНК (TUNEL). Процент апоптичних клітин представлено далі:

	Епітелій матки	Сполучна тканина матки	Молочні залози
ТХТ	Апоптоз, %	Апоптоз, %	Апоптоз, %
Контрольний показник	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. Низькі концентрації CDB-4124 збільшують товщину ендометрію протягом часу прийому препарату, який починається в лютеїновій фазі жіночого менструального циклу

[00096] Тридцять дев'ять жінок передменопаузного віку, яким поставили діагноз ендометріоз, приймали участь у дослідженні препарату проелекс™ (CDB-4124) протягом шести місяців, отримуючи одночасно лікування. Дослідження включало в себе три дози CDB-4124 та позитивний контрольний препарат. В якості позитивного контрольного препарату було використано Lucrin®, агоніст гонадотропін-вивільнюючого гормону, який широко застосовується для лікування ендометріозу (також відомий під назвою Lupron®). Жінки приймали препарат CDB-4124 перорально у вигляді капсул щоденно у дозі 12,5 мг/день (n=2), 25 мг/день (n=3) та 50 мг/день (n=3) на основі подвійного сліпого методу, починаючи з 5 дня менструального циклу. Жінкам зі ще однієї групи (n=4) робили ін'єкцію Lucrin® пролонгованої дії раз на місяць в якості позитивного контролю.

[00097] Усі дози CDB-4124 та доза Lucrin®, в середньому, протягом шести місяців прийому зменшували нездужання, пов'язане з болем. Прийом 50 мг CDB-4124 сприяв зменшенню

тривалості та інтенсивності болю ефективніше, ніж 12,5 мг або 25 мг препарату; також CDB-4124 набагато краще ($p=0,0012$), ніж Lucrin®, допомагав зменшити кількість днів, протягом яких пацієнтки страждали від болю, протягом усього дослідження. Окрім цього, біль зменшувався швидше, ніж під час прийому активного контрольного препарату Lucrin®. Інтенсивність болевих відчуттів протягом дослідження була оцінена через два дні. Протягом дослідження пацієнтки вели щоденники, в яких фіксували ступінь та частоту виникнення болю. Окрім цього, під час кожного візиту до медичного закладу пацієнтки заповнювали анкети симптомів ендометріозу, які містили запитання, які допомагали визначити інтенсивність болю у важкий день за шкалою від 0 до 10 балів, при чому 10 балів присвоювалися найсильнішому болю. Згідно зі щоденниками, жінки, які приймали Lucrin®, в середньому, пережили 19,4 днів болю протягом перших трьох місяців. Жінки, які приймали 50 мг CDB-4124 зафіксували на 1 день менше болісних відчуттів за такий самий проміжок часу. Жінки, які приймали 25 мг та 12,5 мг CDB-4124 відмітили більше днів, протягом яких вони відчували біль, у порівнянні з жінками, які отримували найвищу дозу CDB-4124 або Lucrin®. Виявилось, що існує залежність між величиною дози та зменшенням болю. Щоденники за 180-денний період лікування вказували на те, що жінки, які приймали 50 мг CDB-4124 пережили 170, або 96 %, днів без болю (стандартна похибка = 8,86 днів). Зі статистичної точки зору, таке зменшення тривалості болю було кращим ($p=0,0012$), ніж 117,8 (74 %, стандартна похибка 51,4 дні) днів без болю при прийомі Lucrin®. Також, згідно статистики, 50 мг CDB-4124 були кращими, ніж 25 мг та 12,5 мг цього ж препарату відносно кількості днів без болю. Пацієнтки, які приймали CDB-4124 у дозі 12,5 мг та 25 мг, мали, відповідно, 115,9 (66 %, стандартна похибка 69,2 дні) та 133,6 (75 %, стандартна похибка 27,4 дні) днів без болю. Приведені результати чітко свідчать про ефект залежності від дози для препарату CDB-4124. Дія доз 25 мг та 12,5 мг CDB-4124 статистично не відрізнялася від дії Lucrin®. В кінці першого місяця лікування у пацієнток групи, яка приймала 50 мг проелексу ($p=0,031$), спостерігалось статистично значно помітніше скорочення кількості днів болю у порівнянні з вихідними показниками, чого не можна сказати про три інші групи. Інтенсивність болю оцінювалася за допомогою питання: "Згідно зі шкалою від 0 до 10 балів, де 0 відповідає відсутності болю, а 10 – надзвичайно сильному болю, наскільки сильним був біль, який Ви відчували у важкий день?" Середній показник інтенсивності болю на початковому етапі становив 6,3 для груп, які приймали CDB-4124, та 6,1 для групи, яка приймала Lucrin®. Згідно статистичних показників, значне полегшення від болю було яскраво виражено в групах, які приймали 25 мг та 50 мг проелексу. На третьому місяці лікування усі чотири групи, згідно статистики, відчули значне зменшення болю у порівнянні з початковим етапом дослідження: 3,7 ($p=0,03$) для 12,5 мг CDB-4124, 3,2 ($p=0,03$) для 25 мг CDB-4124, 1,6 ($p=0,015$) для 50 мг CDB-4124 та 1,5 ($p=0,016$) для Lucrin®. Таке зменшення болю завдяки дозі продовжувалося до шостого місяця, коли показники інтенсивності болю, відповідно, склали 2,0 ($p=0,008$), 2,8 ($p=0,023$), 0,6 ($p=0,004$) та 0,7 ($p=0,016$). Через два місяці після припинення лікування біль повернувся, а його інтенсивність була майже однаковою у всіх чотирьох групах.

[00098] На третій місяць рівень естрогену у жінок, які під час дослідження отримували Lucrin®, в середньому, знизився до рівня естрогену у постменопаузі (<20 пг/мл) і зберігався до шостого місяця лікування. Такий результат був пов'язаний зі статистично значним збільшенням ($p=0,023$) біомаркерів ресорбції кісток у порівнянні з вихідними показниками на третьому місяці та, як наслідок, із підвищеним ризиком виникнення остеопорозу. На шостому місяці та під час візиту до медичного закладу, який відбувся через місяць, у жінок, які приймали Lucrin®, підвищений рівень маркерів ресорбції кісток залишився. Під час прийому всіх доз CDB-4124 концентрації естрогену зберігали значно вищі показники, ніж під час прийому Lucrin®, та залишилися в низьких нормальних межах (в середньому > 40 пг/мл). Важливо, що на третьому та шостому місяцях лікування при будь-яких дозах CDB-4124 не спостерігалось змін у рівні біомаркерів ресорбції кісток. Жінки, рівень естрогену яких відповідав постменопаузному, продемонстрували більший ризик виникнення ресорбції кісток та інших захворювань. Таким чином, Lucrin® не призначений для лікування, тривалість якого перевищує шість місяців.

[00099] Побічні ефекти CDB-4124, загалом, були помірними та не мали систематичного впливу на окремі системи органів. Незважаючи на те, що дослідження було нетривалим, та що, покладаючись на дані досліджень безпеки, не можна дійти остаточних висновків, жодної небезпечної ознаки виявлено не було.

[000100] Жінок, які приймали участь у дослідженні ретельно оглянули на предмет змін у структурі ендометрію. Дані, отримані в результаті ультразвукових досліджень, дають підставу вважати, що існує зворотна залежність між величиною дози CDB-4124 та товщиною ендометрію. Товщину ендометрію під час початкового етапу лікування порівняли з товщиною ендометрію під час першого візиту до медичного закладу. Клінічні дані показали, що ендометрію

поступово потовщується під час приймання усіх трьох доз CDB-4124. Найпомітніше потовщення ендометрію спостерігалось у жінок, які приймали 12,5 мг препарату, у жінок, які приймали дозу 25 мг та 50 мг, потовщення було дещо меншим. Через шість місяців лікування у групі, яка приймала дозу 12,5 мг, спостерігалось значне потовщення ендометрію на 10,9 мм (р 0,016) у порівнянні з початковим етапом дослідження, в той час як прийом 25 мг та 50 мг препарату сприяв незначному збільшенню ендометрію на 9,8 мм та 3,9 мм, відповідно.

[000101] Чотири жінки, у яких протягом дослідження з'явилася сильна кровотеча, мали товщину ендометрію більше 20 мм та перебували на лікуванні протягом 5 місяців або більше. Протягом окремого дослідження жінкам із міомами матки вводили щоденну дозу 12,5 мг, 25 мг або 50 мг CDB-4124 протягом трьох місяців, починаючи з 5 дня менструального циклу. Жодна з жінок, яка отримувала дозу 12,5 мг або 25 мг не мала сильних кровотеч, а їхня середня товщина ендометрію становила менше 20 мм. Ці дані вказують на те, що ризик виникнення сильних кровотеч пов'язаний як із тривалістю лікування, так і зі збільшенням товщини ендометрію.

Приклад 11. Біопсія ендометрію жінок у групах, які отримували CDB-4124

[000102] Біопсію ендометрію було проведено 27 жінкам, які приймали 12,5 мг, 25 мг або 50 мг CDB-4124 протягом шести місяців, та 31 жінці з міомою матки, які приймали 12,5 мг та 25 мг CDB-4124 протягом трьох місяців. Проби оцінювалися сліпим методом з використанням діагностичної схеми BOO3 (Silverberg et al., tumors of the uterine corpus: epithelial tumors and related lesions. Tavassoli FA, Stratton MR, reditors. WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press, 2003: 221-232). Консенсусу стосовно первинного кінцевого результату кожного зразку було досягнуто завдяки більшості голосів (згода двох або більше патологів); в разі незгоди усіх трьох патологів трьом зразкам присвоювалася найгірша оцінка. Додаткові відомості були записані за допомогою структурованого методу збору даних. Вихідні дані були надані патологам-рецензентам, які провели незалежний аналіз, на основі якого були зроблені висновки.

[000103] Результати підтвердили первинний діагноз доброякісного ендометрію, відсутність гіперплазії, внутрішньоепітеліальної неоплазії ендометрію або карцином у всіх жінок, які приймали CDB-4124. Таким чином, кожна тестована концентрація препарату CDB-4124 пригнічувала проліферацію ендометрію. Результати первинного діагнозу не відрізнялися у жінок із ендометріозом або міомами матки, або у жінок, які пройшли три- або шестимісячне лікування, або приймали препарат у трьох різних дозах.

[000104] Додаткові вторинні відомості були відмічені у "доброякісній" категорії, найбільш значущими з них були дані про наявність кистозних розширень залоз, що нагадували гістологічний зразок жінок, які приймали інші модулятори прогестеронових рецепторів, такі як азопрісніл, міфепрістон та CDB-2914. Залозистий епітелій у межах цих кист відрізнявся за зовнішнім виглядом, але мав у своєму складі нефізіологічні поєднання поганої секреторної діяльності, відмираючих клітин (апоптичних тіл) та рідкісних мітозів. Інші кистозні залози були вкриті неактивним епітелієм. Рідкісні мітози клітин залози, які спостерігалися при прийомі малих доз CDB-4124, зникали під час прийому 50 мг препарату, що вказувало на припинення проліферації завдяки збільшенню дози. Таке скупчення кист та дані про епітелій є новими та знаходяться в межах змін ендометрію, пов'язаних з модулятором прогестеронового рецептору та які недавно описувалися для інших препаратів цього класу. Однак CDB-4124 не провокував потоншення кров'яних судин та появи судинної сітки, які спостерігалися під час прийому деяких інших модуляторів прогестеронових рецепторів.

[000105] Важливим є те, що під час прийому трьох доз препарату спостерігалася позитивна кореляція між збільшенням товщини ендометрію, який вимірювався за допомогою ультразвуку, та діагностуванням кистозних залоз патологами-рецензентами. Однак у жінок, які отримували найнижчу дозу CDB-4124, кистозні залози були більш численними та мали більший розмір, ніж у жінок, які отримували найвищу дозу. У групі, яка приймала 12,5 мг препарату спостерігалася чітка тенденція до збільшення товщини ендометрію та більшої кількості кист між 3 та 6 місяцями лікування. Такий зв'язок товщини ендометрію та гістологічних кист, який сильніше проявляється із подовженням тривалості лікування, вказує на те, що ендометрій збільшується внаслідок збільшення залоз. Важливим є те, що в кожній групі введення CDB-4124 починалося на 5 день менструального циклу жінок, згодом у жодної з представниць кожної групи менструація не спостерігалася до відміни препарату.

[000106] Відомо, що поширене утворення залозистих клітин ендометрію починається вже після 5-го дня. Див. Малюнок 3. Васкуляризація та подальша активність залозистих клітин прискорюється під впливом прогестерону, починаючи з 14-го дня. Вважається, що на відміну від жінок із групи, які отримували 50 мг CDB-4124, у групах, які отримували 12,5 мг та 25 мг, препарат просто не накопичувався у концентраціях, достатніх для повного блокування

прогестерону в першій фазі менструального циклу, що під впливом залишкового (незаблокованого) прогестерону призводило до збільшення розміру та кількості кистозних залоз.

[000107] Початок прийому CDB-4124 в лютеїновій фазі (тобто на 14-й день або після 14-го дня) менструального циклу сприятиме настанню менструації протягом першого циклу лікування. Передбачається, що будь-які утворення кистозних залоз зникнуть під час цієї менструації, після якої очікується значне збільшення концентрацій CDB-4124 для блокування прогестерону і, як наслідок, пригнічення прогестеронової дії на судини та залози ендометрію. Відповідно, цей винахід пропонує режим дозування для лікування, зокрема, станів, які залежать від рівня естрогену; лікування базується на введенні порівняно низьких концентрацій антагоністів прогестерону, наприклад, CDB-4124, за відсутності небажаного потовщення ендометрію та його пухкості. Таким чином, описаний режим дозування надає перевагу, пов'язану зі скороченням або зникненням, наприклад, проривних кровотеч, які супроводжуються потовщенням та пухкістю ендометрію, та дозволяє не стимулювати менструації протягом лікування антагоністом прогестерону. Очікується, що позитивні результати також будуть отримані (у порівняно меншій мірі) у випадках, коли вищі концентрації CDB-4124 вводяться, починаючи з лютеїнової фази менструального циклу. Таким чином, в групах, які приймають 50 мг CDB-4124, починаючи з лютеїнової фази менструального циклу, очікується подальше зменшення товщини ендометрію у порівнянні з групами, які отримували 50 мг препарату у прикладі 10 (які починали приймати препарат на 5-й день менструального циклу).

Приклад 12. Введення низьких концентрацій антагоніста прогестерону з метою лікування ендометріозу

[000108] Жінок, які хворих на ендометріоз, розділили на дві групи: перша отримує 12,5 мг CDB-4124 протягом шести місяців, починаючи з 5-го дня менструального циклу; друга отримує 12,5 мг CDB-4124 протягом шести місяців, починаючи з 15-го дня менструального циклу. Протягом шести місяців здійснюється регулярна перевірка товщини ендометрію. Жінки з другої групи продемонстрували меншу товщину ендометрію, ніж жінки з першої групи, та, переважно, відсутність його потовщення, одночасно отримавши полегшення болю.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб довготривалого лікування естрогензалежного стану, вибраного з групи, яка складається з ендометріозу і фіброми матки, що включає введення композиції, яка містить ефективну кількість селективного модулятора рецепторів прогестерону, вибраного з CDB-4124 (21-метокси-17 α -ацетокси-11 β -(4-N,N-диметиламінофеніл)-19-нонпрегна-4,9-дієн-3,20-діону) і 17 α -ацетокси-11 β -(4-N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-дієн-3,20-діону, відповідно до періодичного режиму введення, де композиція вводиться жінці, яка потребує цього, протягом періоду введення, що починається під час лютеїнової фази менструального періоду вказаної жінки, протягом якого композиція вводиться щодня або через день протягом щонайменше 30 днів, з наступним припиненням вказаного введення протягом періоду відсутності введення за допомогою триваючої відсутності лікування протягом кількості днів, достатньої для того, щоб у жінки наступила менструація, і подальшим введенням композиції щодня або через день протягом періоду щонайменше 30 днів, за яким йде припинення вказаного введення за допомогою триваючої відсутності лікування протягом кількості днів, достатньої для того, щоб у жінки наступила менструація, з подальшим повторенням даного режиму введення.

2. Спосіб за п. 1, де естроген-залежним станом є ендометріоз.

3. Спосіб за п. 1, де введення вказаної композиції починається в період з 14 по 25 день менструального циклу жінки.

4. Спосіб за п. 1, де вказана сполука вводиться в дозі приблизно від 12,5 до 50 мг/день.

5. Спосіб за п. 1, де вказана сполука вводиться протягом періоду лікування, що складає щонайменше вісім місяців, де протягом даного періоду композиція вводиться періодично.

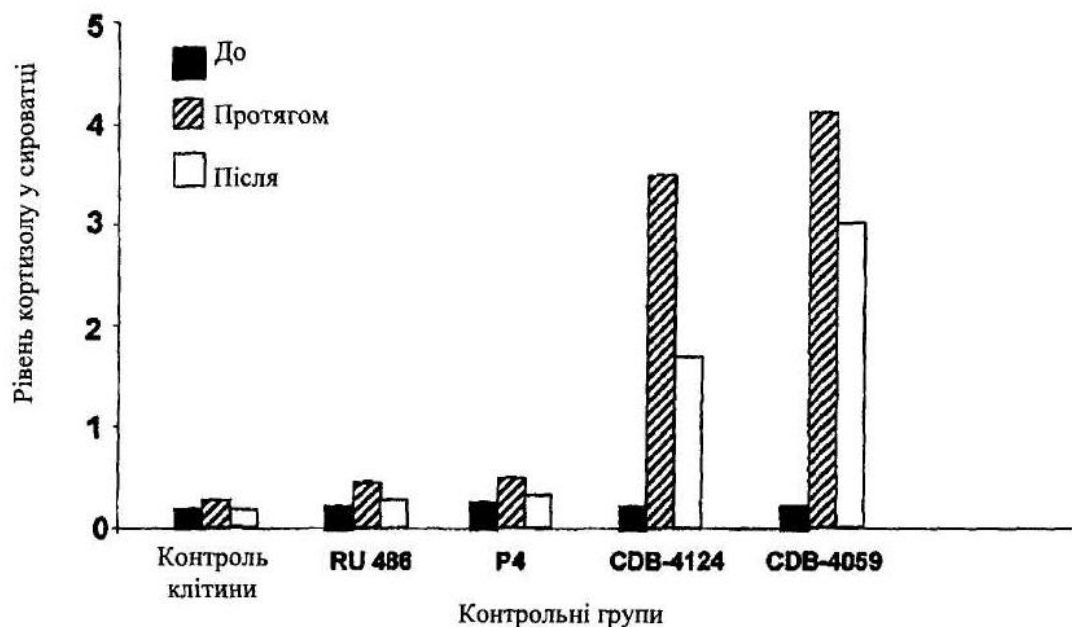
6. Спосіб за п. 2, де розмір ендометріальних пошкоджень жінки зменшується.

7. Спосіб за п. 6, де рівні естрогену жінки не знижуються значно під час введення вказаної композиції.

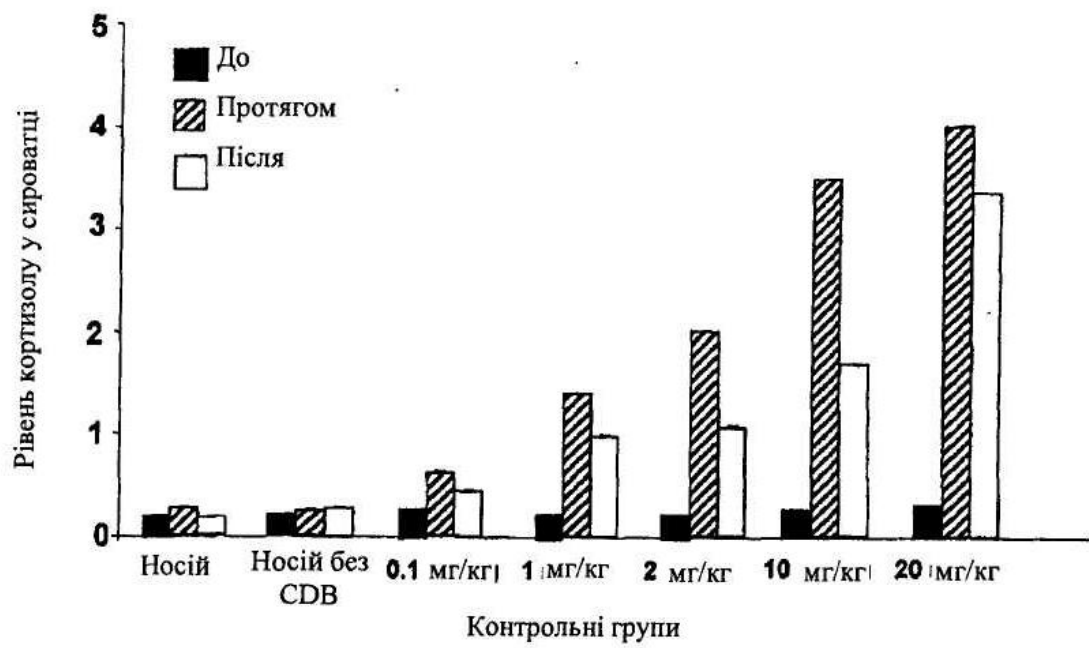
8. Спосіб за п. 1, де вказана сполука вводиться протягом періоду лікування, що складає щонайменше 12 місяців, де протягом даного періоду композиція вводиться періодично.

9. Спосіб за п. 1, де вказаний періодичний режим введення включає введення композиції жінці протягом періоду введення, що починається під час лютеїнової фази менструального циклу вказаної жінки, і протягом якого композиція вводиться щодня протягом чотирьох місяців, з подальшим припиненням вказаного введення протягом періоду відсутності введення за

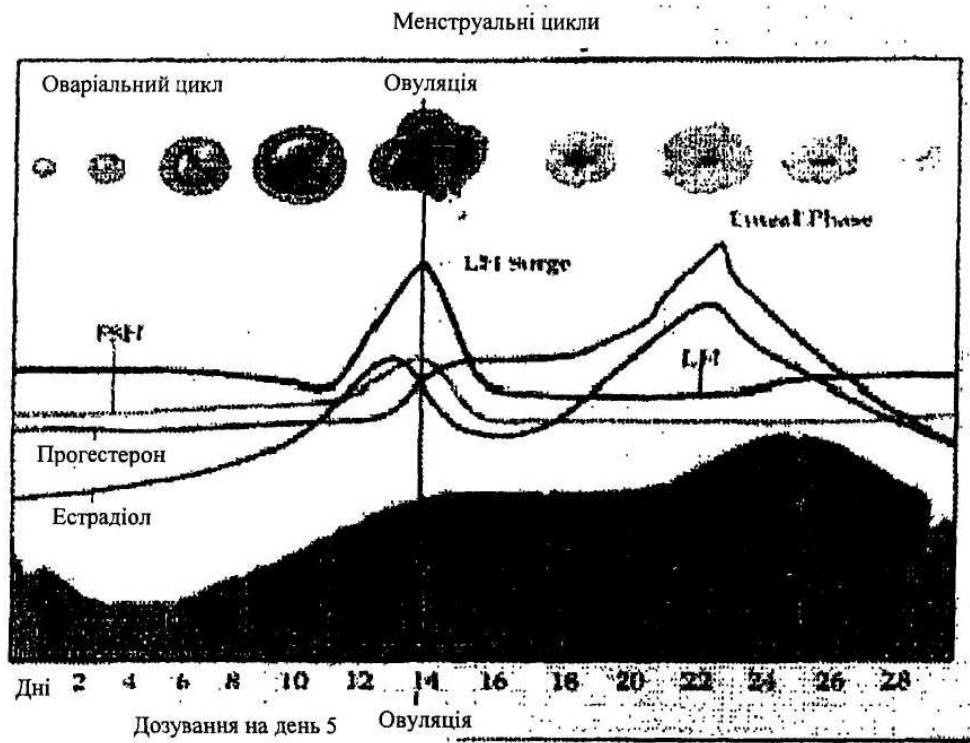
- 5 допомогою триваючої відсутності лікування протягом кількості днів, достатньої для того, щоб у жінки наступила менструація, і подальшим введенням композиції щодня протягом чотирьох місяців, за яким йде припинення вказаного введення за допомогою триваючої відсутності лікування протягом кількості днів, достатньої для того, щоб у жінки наступила менструація, з подальшим повторенням даного режиму введення та припинення введення так довго, як необхідно для забезпечення лікування вказаного стану.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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