

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201990835** (13) **A2**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2019.08.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/57* (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61P 5/36 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2009.04.27

(54) **РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ АНТИПРОГЕСТИНОВ**

(31) **61/048,472**

(32) **2008.04.28**

(33) **US**

(62) **201401347; 2009.04.27**

(71) Заявитель:
РЕПРОС ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Подольски Джозеф С. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам введения композиций, включающих в себя антагонист рецепторов прогестерона, для применения при лечении эстрогензависимых состояний. Изобретение также указывает на способы лечения болей, связанных с эндометриозом. Композиции могут вводиться женщинам, больным эндометриозом, а также женщинам, проходящим лечение эстрогеном и/или селективными модуляторами рецепторов эстрогена (СМРЭ). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение представляет способ для подавления эндометриального разрастания.

A2

201990835

201990835

A2

РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ АНТИПРОГЕСТИНОВ**ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

[00001] Эта заявка является притязанием на преимущество предварительной заявки США № 61/048,472, зарегистрированной 28 апреля 2008 года, содержание которой включено в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00002] Настоящее изобретение относится к составам и способам лечения эстроген-зависимых состояний. В частности, данное изобретение относится к составам, включающим в себя один или более антагонистов прогестерона, предназначенных для подавления эндометриальных разрастаний.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00003] Эстрогены представляют собой группу гормонов, необходимых для различных физиологических процессов, включая развитие матки и молочной железы, для поддержания плотности костей и защиты сердечно-сосудистой системы посредством положительного воздействия на липидные профили. Воздействие эстрогена опосредуется путем его связывания с рецепторами эстрогенов в ядре клетки. В соответствии с классической моделью при связывании эстрогена незанятый рецептор ядра клетки получает возможность взаимодействовать с последовательностями ДНК в активаторах генов, восприимчивых к эстрогену. Связанный с ДНК рецептор эстрогена модулирует считывание кода этих генов либо положительно, либо отрицательно.

[00004] Известно, что эстроген обладает гиперпролиферативным воздействием на ткани молочной железы и матки. Например, введение чистых эстрогенов женщинам в период менопаузы продемонстрировало, что это приводит как к эндометриальной гиперплазии, так и к раку эндометрия. В противоположность этому, прогестерон потенциально препятствует эстроген-зависимым эндометриальным разрастаниям и развитию рака. Поэтому для противодействия воздействию чистого эстрогена обычно предписывают прогестин в качестве составной части гормонозаместительной терапии (ГЗТ). Тем не менее, как показало

крупномасштабное клиническое исследование, проведенное недавно в рамках инициативы «Здоровье женщины» (Women's Health Initiative), комбинированное применение конъюгированного эстрогена с медроксипрогестерона ацетатом повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, легочной эмболии и рака молочной железы. Кроме того, как следует из данных, полученных экспериментальным путем при проведении хирургических операций на макаках, вызывающих менопаузу, режим комбинированного лечения эстрогеном с прогестероном вызвал более высокие уровни разрастаний и гиперплазии тканей молочной железы, чем лечение только эстрогеном. Совместное введение прогестина также было связано с прорывным кровотечением, что еще больше ограничивает его пригодность в качестве средства для противодействия гиперпролиферативным последствиям приема эстрогена.

[00005] В отрасли известны многие композиции, оказывающие воздействие на эстроген-зависимую активацию рецептора эстрогена. В зависимости от различных факторов такие композиции могут быть только эстрогенными в том смысле, что они имитируют эстроген, полностью антиэстрогенными в том смысле, что они блокируют воздействие эстрогена, или могут представлять собой нечто среднее. Композиции, демонстрирующие смешанные эстрогенные и антиэстрогенные свойства, называют «селективными модуляторами рецепторов эстрогена» (СМРЭ). СМРЭ оказывают свое эстрогенное и антиэстрогенное воздействие тканеспецифичным образом. Базовый механизм такого тканеспецифичного воздействия не ясен, но может затрагивать, *среди прочего*, пополнение простых белков корепрессоров и коактиваторов, чьи относительные уровни выражения различаются между тканями разных типов и тканеспецифичного выражения изоформ рецепторов эстрогена α и β . Рецептор эстрогенов α является активатором, тогда как рецептор эстрогенов β может препятствовать активности рецептора эстрогенов α за счет создания с ним гетеродимера.

[00006] Двойное действие СМРЭ предоставляет ряд потенциальных преимуществ для женщин. Эстрогенные свойства СМРЭ можно использовать для лечения или предупреждения таких

заболеваний, вызываемых дефицитом эстрогена, как остеопороз, с одновременной минимизацией некоторых нежелательных воздействий эстрогена. И наоборот, антиэстрогенные свойства СМРЭ можно использовать для предупреждения или лечения таких заболеваний, как рак молочной железы, при которых эстрогенная активность является нежелательной. Тем не менее, эндометриальная гиперплазия была связана с терапией, в которой применяются СМРЭ, что ограничивает ее применимость.

[00007] Например, тамоксифен СМРЭ продемонстрировал антиэстрогенные качества в молочной железе, где он блокирует пролиферативное воздействие эстрогена и, следовательно, снискал расположение в качестве средства для лечения некоторых типов рака молочной железы. С другой стороны, тамоксифен оказывает эстрогенное воздействие на кости и матку и был связан с повышенной заболеваемостью эндометриальной гиперплазией и раком эндометрия, что ограничивает его применимость в качестве антиэстрогена.

[00008] Предварительное изучение на приматах показало, что антипрогестины обладают антипролиферативным действием на эндометрий. Однако существует озабоченность тем, что длительное лечение антипрогестинами может привести к эндометриальной гиперплазии из-за воздействия чистого эстрогена. Ряд исследований показал повышенный эндометриальный рост у женщин, на протяжении длительного времени принимающих антипрогестин, который ухудшается с течением времени. Более того, ряд недавних исследований, проведенных у взрослых женщин, выявил нарушения тканей эндометрия у тех женщин, которые проходили лечение антипрогестинами, которые, похоже, среди прочего, повышают риск прорывного кровотечения. Эти наблюдения воспрепятствовали постоянному применению антипрогестинов.

[00009] Остается потребность в режиме лечения, подходящем для длительного введения антипрогестинов, который препятствует пролиферативному воздействию эстрогена и одновременно сохраняет его благоприятное воздействие на организм, и который уменьшает или устраняет побочные явления постоянного введения эстрогена.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00010] Настоящее изобретение относится к способам введения композиций, включающих в себя антагониста рецепторов прогестерона. Антагонистом прогестерона может являться чистый антипрогестин или селективный модулятор рецепторов прогестерона (СМРП). В предпочтительном варианте осуществления изобретения антагонист прогестерона имеет низкое сродство к рецепторам глюкокортикоидов. В другом предпочтительном варианте введение антагониста прогестерона женщинам не оказывает значительного воздействия на снижение уровней эстрогена. Самым предпочтительным вариантом антагониста прогестерона является CDB-4124.

[00011] Согласно настоящему изобретению, введение композиций женщинам начинается в такой момент менструального цикла, чтобы менструация приходилась на конец такого курса лечения. Следовательно, предпочтительно вводить композиции женщинам, начиная с 14 дня менструального цикла или позже. Например, композиции можно вводить, начиная с 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 дня менструального цикла женщины, либо позже.

[00012] В одном из вариантов осуществления изобретения введение композиций осуществляется таким образом, что во время курса лечения повторных менструаций у женщины не бывает. Таким образом, в соответствии с этим вариантом введение композиций начинается в такой момент менструального цикла женщины, чтобы менструация приходилась на конец такого курса лечения. Однако во время курса лечения повторных менструаций у женщины не бывает.

[00013] В другом варианте осуществления изобретения введение композиций допускает периодические менструации во время курса лечения. Например, композиции могут вводиться с перерывами, чтобы у пациентки периодически были менструации во время курса лечения. Предполагается, что такой подход поможет избежать потенциальных неблагоприятных воздействий, связанных с застоями эндометрия, возникающих при продолжительном курсе лечения антагонистами прогестерона.

[00014] Композиции могут вводиться женщине с целью предупреждения у женщины эстроген-зависимого состояния.

Эстроген-зависимые состояния, которые можно лечить данными композициями, включают, среди прочего, эндометриальные разрастания или эндометриальную гиперплазию.

[00015] Композиции также могут вводиться женщине с целью предупреждения и/или уменьшения болей, связанных с нарушениями полового пути и нарушениями колебаний уровней половых гормонов. Например, композиции могут вводиться женщине с целью предупреждения и/или уменьшения диспареунии, дисменореи и мигрени, связанных с менструальным циклом и предменструальным синдромом, либо болей, связанных с дисфункциональным маточным кровотечением, фибромой и/или эндометриозом. В предпочтительном варианте композиции вводятся женщине при эндометриозе с целью лечения болей, связанных с эндометриозом. В одном варианте антагонисты прогестерона постоянно вводят для лечения болей, связанных с эндометриозом.

[00016] Композиции также могут вводиться женщине, проходящей курс лечения эстрогеном и/или СМРЭ. В одном варианте изобретение обеспечивает способы для предупреждения развития эндометриальной гиперплазии и/или рака эндометрия при лечении эстрогеном и/или СМРЭ.

[00017] Далее, изобретение относится к способу лечения эстроген-зависимого состояния, заключающемуся во введении женщине, нуждающейся в медицинской помощи, композиции, состоящей из эффективного количества антагониста прогестерона, в течение периода лечения, начинающегося во время лютеиновой фазы менструального цикла этой женщины, без значительного утолщения эндометрия у этой женщины в указанный период.

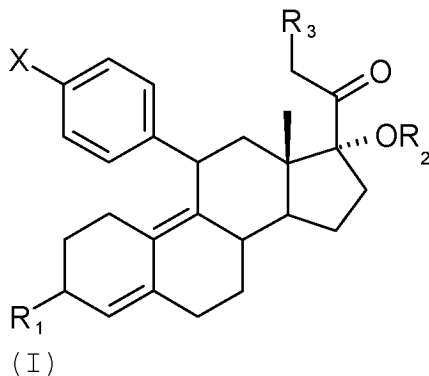
[00018] Указанным эстроген-зависимым состоянием может являться эндометриоз.

[00019] В одном из вариантов осуществления изобретения, введение указанной композиции начинается в период с 14 по 25 день менструального цикла женщины.

[00020] Предпочтительно, связывающее средство указанного антагониста прогестерона к рецептору прогестеронов превосходит связывающее средство указанного антагониста прогестерона к рецептору глюкокортикоидов не менее чем в 1,5 раза.

[00021] Также предпочтительно, если уровни эстрогена женщины не снижаются значительно во время введения указанной композиции.

[00022] Антагонист прогестерона может представлять собой композицию с формулой (I):



или является соответствующей фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом, где:

X представляет собой алкил, алкенил, алкинил, водород, галоген, моноалкиламино или диалкиламино;

R1 представляет собой O, OH или NO-метил;

R2 представляет собой водород или ацетил; и

R3 представляет собой метилокси, формилокси, ацетокси, ацилокси, S-алкокси, ацетилтеонил, глицимат, виниловый эфир, ацетилоксиметил, угольнометиловый эфир, галогены, метил, гидроксид или этилокси.

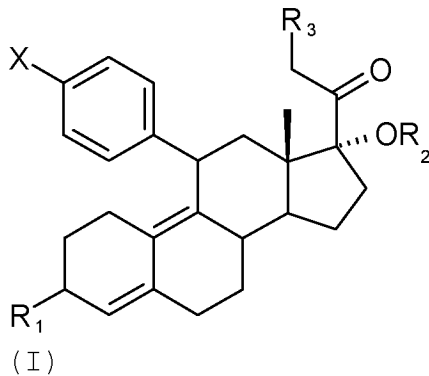
[00023] В одном из вариантов осуществления изобретения, указанной композицией является CDB-4124.

[00024] Предпочтительно, указанная композиция вводится в дозировках от 0,5 мг/кг до 500 мг/кг.

[00025] В частности, указанная композиция может вводиться в дозировках примерно от 12,5 мг/день до примерно 100 мг/день, более предпочтительно, в дозировках примерно от 12,5 мг/день до примерно 50 мг/день, при этом указанная композиция может вводиться в дозировках примерно от 50 мг/день до примерно 100 мг/день.

[00026] Указанная композиция может вводиться в течение не менее пяти месяцев.

[00027] Далее, изобретение включает способ лечения болей, связанных с нарушением, выбранным из группы, в которую входят эндометриоз, дисфункциональное маточное кровотечение, фибромы матки и дисменорея, заключающийся во введении женщине, нуждающейся в помощи, композиции, включающей в себя эффективное количество композиции, составленной по формуле (I):



или является соответствующей фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом, где:

X представляет собой алкил, алкенил, алкинил, водород, галоген, моноалкиламино или диалкиламино;

R₁ представляет собой O, NOH или NO-метил;

R₂ представляет собой водород или ацетил; и

R₃ представляет собой метилокси, формилокси, ацетокси, ацилокси, S-алкокси, ацетилтеонил, глицимат, виниловый эфир, ацетилоксиметил, угольнометилловый эфир, галогены, метил, гидроксид или этилокси.

[00028] В одном из вариантов осуществления изобретения, указанная композиция вводится во время периода, начинающегося на лютеиновой фазе менструального цикла женщины, и где эндометрий женщины не утолщается значительно в указанный период.

[00029] Предпочтительно, указанной композицией является CDB-4124.

[00030] При этом, изобретение обеспечивает уменьшение размера эндометриальных повреждений женщины.

[00031] Кроме того, не происходит значительного снижения уровней эстрогена женщины во время введения указанной композиции.

[00032] Указанная композиция может вводиться в дозировках от 0,5 мг/кг до 500 мг/кг, предпочтительно, в дозировках примерно от 12,5 мг/день до примерно 100 мг/день; при этом указанная композиция может вводиться в дозировках от 12,5 мг/день до 50 мг/день.

[00033] Предпочтительно, указанная композиция вводится в течение периода от примерно одного месяца до примерно шести месяцев.

[00034] Конкретнее, указанная композиция вводится женщине с перерывами, и где у женщины наблюдаются менструации хотя бы во время одного периода приостановки.

[00035] Далее, изобретение включает способ лечения эстроген-зависимого состояния, выбранного из группы, состоящей из эндометриоза и фибром матки, включающий периодическое введение композиции, содержащей селективный модулятор рецепторов прогестерона (СМРП) в дозе от 2 мг до 80 мг, женщине, нуждающейся в этом, при этом указанное периодическое введение включает введение композиции ежедневно или через день в течение периода, составляющего по меньшей мере 30 дней, начинающегося во время лютеиновой фазы менструального периода указанной женщины, с последующим прекращением указанного введения посредством продолжающегося отсутствия лечения в течение количества дней, достаточных для того, чтобы у женщины наступила менструация, и последующим введением композиции ежедневно или через день в течение периода, составляющего по меньшей мере 30 дней, за которым следует прекращение указанного введения посредством продолжающегося отсутствия лечения в течение количества дней, достаточного для того, чтобы у женщины наступила менструация, с последующим повторением данного режима введения и прекращения введения для обеспечения лечения указанных состояний, где СМРП является фторированным стероидом с 17α -алкил цепью.

[00036] В одном из вариантов осуществления изобретения, эстроген-зависимым состоянием является эндометриоз.

[00037] Предпочтительно, лечение начинают в период с 14 по 25 день менструального цикла этой женщины.

[00038] Указанную композицию могут вводить в дозировке 12,5 мг/день или 5 мг/день.

[00039] При этом, указанная композиция может вводиться в течение периода, составляющего по меньшей мере 6 месяцев.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, указанное периодическое введение включает введение указанной композиции ежедневно или через день в течение периода, составляющего четыре месяца, начинающегося в течении лютеиновой фазы менструального цикла указанной женщины, с последующим прекращением указанного введения посредством продолжающегося отсутствия лечения в течение количества дней, достаточного для того, чтобы у женщины наступила менструация, и последующим введением композиции ежедневно или через день в течение периода, составляющего четыре месяца, за которым следует прекращение указанного введения посредством продолжающегося отсутствия лечения в течение количества дней, достаточного для того, чтобы у женщины наступила менструация, с последующим повторением данного режима введения и прекращения введения для обеспечения лечения указанных состояний.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

[00040] На рисунке 1 приведен график, отображающий воздействие селективных модуляторов рецепторов прогестерона на содержание кортизола в сыворотке крови у крыс.

[00041] На рисунке 2 приведен график, отображающий зависящее от дозы воздействие CDB-4124 на содержание кортизола в сыворотке крови у крыс.

[00042] На рисунке 3 приведена временная шкала менструального цикла женщины. Васкуляризация и образование glandулярных желез эндометрия показаны, начиная примерно с 5 дня менструального цикла со значительным увеличением на 14 день и позже под воздействием прогестерона.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00043] Термин «эффективная дозировка» означает такое количество активного компонента композиции, которое является достаточным для достижения необходимого эффекта, который может

заклучаться, например, в подавлении эндометриальных разрастаний или лечении болей, связанных с эндометриозом.

[00044] Термин «эстроген-зависимое состояние» включает в себя без ограничений любое состояние, связанное с эстрогеном, такое как эндометриальное разрастание, прорывное кровотечение, кровянистые выделения и рак эндометрия.

[00045] Термин «селективные модуляторы рецепторов прогестерона» означает композиции, влияющие на функции рецептора прогестерона тканеспецифичным образом. Композиции, действующие как антагонисты рецепторов прогестерона в некоторых тканях (например, в матке) и как агонисты рецепторов прогестерона в других тканях.

[00046] Термин «лечить» или «лечение» относится как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или предупредительным мерам, при которых у пациента предупреждаются или замедляются (снижаются) нежелательные физиологические изменения или нарушения. В целях настоящего изобретения благоприятные или желательные клинические результаты включают в себя, среди прочего, облегчение симптомов, снижение степени заболевания, стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) состояния больного, задержку или замедление развития болезни, улучшение или временное облегчение состояния больного, а также ремиссию (частичную или полную) независимо от того, выявляются они или нет. «Лечение» также может означать повышенную выживаемость в сравнении с выживаемостью без получения лечения. К нуждающимся в лечении относятся пациенты, уже имеющие определенное состояние или нарушение, а также пациенты, склонные к таким состояниям или нарушениям, или же пациенты, у которых такие состояния или нарушения необходимо предупредить.

[00047] Термин «агонист прогестерона» означает такую композицию, которая связывается с рецептором прогестерона и имитирует действие естественного гормона.

[00048] Термин «антагонист прогестерона» означает такую композицию, которая связывается с рецептором прогестерона и препятствует воздействию прогестерона.

[00049] Термин «подавить» или «подавляет» либо «подавление/подавляющий», используемый в настоящем документе в отношении разрастания эндометриальной ткани, означает подавление митотического разрастания эндометриальной ткани при введении антагониста прогестерона в сравнении с отсутствием лечения эндометриальной ткани при одинаковых условиях, которое следует отличать от некроза клеток вследствие, например, апоптоза. Активность антагониста прогестерона в подавлении эндометриального митотического разрастания можно проверить, например, в колонии маточных клеток путем, например, сравнения включения бромдезоксисуридина (БДУ) в колонию клеток, обработанных антагонистом прогестерона, с контрольными (необработанными) клетками.

[00050] Термин «без значительного снижения», как он используется в настоящем документе в отношении гормональных уровней у женщины, означает, что во время введения композиций изобретения гормональные уровни поддерживаются в пределах нормального диапазона. Таким образом, некоторое снижение гормонального уровня считается возможным, если только он удерживается в пределах нормального диапазона.

[00051] Термин «без значительного повышения», как он используется в настоящем документе в отношении гормональных уровней у женщины, означает, что во время введения композиций изобретения гормональные уровни поддерживаются в пределах нормального диапазона. Таким образом, некоторое повышение гормонального уровня считается возможным, если только он удерживается в пределах нормального диапазона.

[00052] Термин «без значительного утолщения», как он используется в настоящем документе в отношении эндометрия женщины, означает, что по результатам ультразвуковых измерений в период введения композиции толщина эндометрия не превышает 19 мм. Таким образом, некоторое утолщение в период введения считается возможным, если только толщина эндометрия женщины не превышает 19 мм. Предпочтительно, чтобы в период введения эндометрий женщины имел толщину менее 15 мм. Еще более предпочтительно, чтобы толщина была менее 10 мм, а самый

предпочтительный вариант, чтобы толщина была менее 7 мм. Толщина эндометрия женщины может увеличиться менее чем на 100% относительно исходных измерений. Более предпочтительным является увеличение толщины менее чем на 50% относительно исходных измерений, а наиболее предпочтительным является увеличение толщины менее чем на 25% относительно исходных измерений.

[00053] Настоящее изобретение относится к способам введения композиций, включающих в себя антагониста прогестерона, предпочтительно в дозах, эффективных для подавления эндометриального разрастания. Как указывалось выше, при шестимесячном режиме лечения с использованием CDB-4124, разрастание подавлялось в большей степени при вводе более высоких концентраций.

[00054] Было установлено, что при начале введения на 5 день менструального цикла женщины антагонист прогестерона CDB-4124 проявляет обратную зависимость от дозы на толщину эндометрия. Иначе говоря, введение относительно низкой концентрации CDB-4124 вызывает значительное утолщение эндометрия во время лечения. Данный эффект снижается при введении более высоких концентраций CDB-4124. Эти методы проистекают из неожиданного результата, состоящего в том, что развитие кистозного расширения эндометриальных желез является основной причиной эндометриального утолщения, возникающего во время лечения CDB-4124.

[00055] При начале лечения в такой момент менструального цикла женщины, который не допускает начала менструации в конце такого курса (например, на 5 день менструального цикла), под воздействием остаточного (неблокированного) прогестерона произойдет васкуляризация и образование glandularных желез эндотермия, что приведет к разбуханию кистозных желез и утолщению и затвердеванию эндометрия до концентраций CDB-4124, достаточных для блокирования остаточного прогестерона. Утолщенный эндометрий будет хрупким и предрасположенным к разрыву и кровотечению во время курса лечения. Как описывается более подробно в примере 11, относительно низкие концентрации антагониста прогестерона CDB-4124 при добавлении на ранних

этапах менструального цикла женщины приводят к такому утолщению эндометрия во время курса лечения, которое может вызвать кровотечение.

[00056] Согласно данному изобретению введение антагониста прогестерона начинается во время лютеиновой фазы менструального цикла женщины, благодаря чему менструация происходит в конце такого курса лечения. Следовательно, более низкую концентрацию антагониста прогестерона можно использовать без утолщения эндометрия, которое возникает при начале введения во время фолликулярной фазы. Такое возможно благодаря сбросу всех рано формируемых кистозных желез во время менструации, когда концентрации антагониста прогестерона достигают уровня, достаточного для подавления любого остаточного прогестерона. Аналогичные преимущества являются вероятными для всех антипрогестинов, т. к. морфологические нарушения наблюдались для ряда таких композиций при их введении в течение периода, начинающегося во время фолликулярной фазы менструального цикла женщины.

[00057] Таким образом, один вариант настоящего изобретения представляет собой способ лечения эстроген-зависимого состояния, который заключается во введении женщине композиции, содержащей эффективное количество антагониста прогестерона, в течение периода времени, начинающегося во время лютеиновой фазы менструального цикла. Лютеиновая фаза начинается у женщин примерно на 14 день менструального цикла. Таким образом, введение антагониста прогестерона должно начинаться не позднее 14 дня менструального цикла. Это является преимуществом с той точки зрения, что делает возможным применение относительно низких концентраций антагониста прогестерона без сопутствующего утолщения эндометрия, которое возникает, если начало введения приходится на период, начинающийся во время фолликулярной фазы менструального цикла женщины.

[00058] Способы изобретения могут включать в себя введение композиции, содержащей эффективное количество антагониста прогестерона, в течение, по меньшей мере, 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 или более дней. Введение композиции также может осуществляться в течение курса лечения продолжительностью, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более месяцев. Введение композиции также может осуществляться на период приема в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более лет. Во время периода приема композиция может вводиться ежедневно или периодически, например через день, через месяц и т. п. Введение композиции также может осуществляться с перерывами. Например, композиция может вводиться во время периода приема в течение 1, 2, 3, 4, 5 или более месяцев, после чего следует период приостановки введения, а за ним – период приема в течение 1, 2, 3, 4, 5 или более месяцев и т. д. Во всех случаях период приема начинается во время лютеиновой фазы менструального цикла женщины.

[00059] Под «введением с перерывами» подразумевается период введения терапевтически эффективной дозы антагониста прогестерона, после которого следует период приостановки введения, а затем – другой период введения и так далее.

[00060] Под «периодом приостановки» подразумевается временная приостановка ежедневного, еженедельного, ежемесячного или иного промежуточного введения антагониста прогестерона. Длительность периода приостановки может быть более или менее продолжительным, чем период введения, но всегда продолжительнее интервала между приемами лекарственного средства во время периода введения. Например, если период введения включает в себя ежедневный, еженедельный или ежемесячный прием лекарственного средства, то период приостановки составляет не менее 2 дней, не менее 8 дней или не менее 32 дней соответственно. Таким образом, период приостановки может составлять 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 или более дней.

[00061] В одном варианте осуществления изобретения введение композиции осуществляется с перерывами, чтобы у пациентки наступали месячные во время хотя бы одного периода приостановки. Предполагается, что такой подход позволит избежать неблагоприятных воздействий, связанных с застоями в эндотермии.

Хотя бы один, а предпочтительно, чтобы каждый период приостановки имел продолжительность, достаточную для наступления у пациентки менструации. Более предпочтительно, чтобы у пациентки наступали менструации во время каждого периода приостановки. В частности, в предпочтительном варианте введение композиции осуществляется ежедневно в течение четырех месяцев введения, после чего следует период приостановки, во время которого у пациентки наступает менструация, затем следует период введения продолжительностью четыре месяца и так далее. Во всех случаях период приема начинается во время лютеиновой фазы менструального цикла женщины.

[00062] Или же во время периода приостановки может вводиться агонист или антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), чтобы ускорить сброс и регенерацию эндометрия. Примеры агонистов ГнРГ включают в себя, среди прочего, нафарелин, бусерелин, лейпрорелин, трипторелин, гозерелин [DLys⁶]ГнРГ, [DAla⁶]ГнРГ и аналогичные препараты. Примеры антагонистов ГнРГ включают в себя, среди прочего, хистрелин, абареликс и иные препараты, указанные в патентах США № 4.409.208, 4.547.370, 4.565.804, 4.569.927 и 4.619.914, включенных в настоящий документ путем ссылки во всей их полноте.

[00063] Или же прогестин может вводиться во время периода приостановки, чтобы обеспечить нормальное течение менструации у пациентки. Предпочтительно, чтобы введение прогестина приводило к такому прогестероновому профилю, который имитирует естественное повышение и снижение уровней прогестерона во время менструации. Такие схемы лечения хорошо известны в отрасли. Введение прогестина во время периода приостановки может также обеспечить противодействие воздействиям эстрогена вдобавок к тому противодействию, которое было получено за счет введения антагониста прогестерона, и, следовательно, может помочь в лечении таких эстроген-зависимых состояний, как утолщение эндометрия. Примеры прогестинов включают в себя, среди прочего, медрогестон, медроксипрогестерон, мегестрол, норэтидрон, прогестерон, гидроксипрогестерон, ацетоксипрегнелон, аллилэстренол, ципротерон, дезогестрел, диметистерон, этистерон,

этинодиол диацетат, гистадин, линестренол и аналогичные препараты.

[00064] В одном варианте осуществления изобретения пациентке с эндометриозом вводится композиция, содержащая эффективное количество антагониста прогестерона, в количестве, эффективном для подавления эндометриального разрастания, в течение периода времени, начинающегося во время лютеиновой фазы менструального цикла.

[00065] В похожем варианте осуществления пациентке вводится композиция, содержащая антагонист прогестерона, в количестве, эффективном для лечения болей, связанных с нарушениями половых путей и/или колебаний уровней половых гормонов, в течение периода времени, начинающегося во время лютеиновой фазы менструального цикла. Например, введение антагониста прогестерона может уменьшить боли, связанные с эндометриальными повреждениями, дисфункциональным маточным кровотечением и фибромами. Боль является наиболее распространенным и подрывающим силы симптомом эндометриоза и представляет собой основное показание как к медикаментозному, так и к хирургическому лечению заболевания. Боль может проявляться в виде дисменорейных болей, тазовых болей, болей в пояснице, болей в области живота, болей в груди, диспареунии и аналогичных болей. Введение антагониста прогестерона также способно уменьшить размер эндометриальных повреждений или фибром матки. Существующие в настоящее время схемы лечения эндометриоза включают в себя антагонистов ГнРГ, которые вызывают состояние псевдоменопаузы за счет подавления секреции эстрогена яичников, и, следовательно, не применяются в течение длительного периода времени по причине снижения плотности костей, общей потери кальция организмом и других аналогичных остеопорозу побочных эффектов. Композиции настоящего изобретения могут вводиться в течение длительного времени без значительного снижения уровней эстрогена.

[00066] Применение антагонистов прогестерона при лечении болей частично возникло из неожиданного результата, связанного с тем, что предпочтительный антипрогестин CDB-4124 имеет сродство

к рецептору опиата μ (MOR) и может подавлять его. Рецепторы опиата располагаются на поверхности нервных клеток или нейронов и связывают эндогенные лиганды опиодов, что приводит к уменьшению боли. По-видимому, рецептор опиата μ также задействован в ряде аспектов репродуктивной нейроэндокринологии женщины, например, в управлении выделением гонадотропина. Вероятно, что способность CDB-4124 связывать и подавлять рецептор опиата μ распространяется и на другие антипрогестины того же класса (т. е. те, которые имеют общую формулу, приведенную ниже).

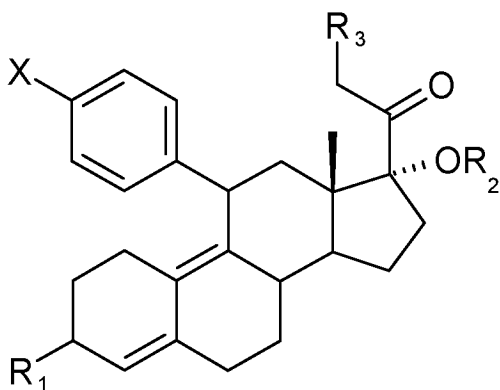
[00067] Другой вариант настоящего изобретения обеспечивает способы лечения эстроген-зависимого состояния, связанного с текущими видами гормонотерапии, в которых используются такие эстрогенные композиции, как эстрогены или СМРЭ, за счет совместного введения такого количества антагониста прогестерона, которое является эффективным для подавления эндометриального разрастания, когда введение антагониста прогестерона осуществляется в период, начинающийся во время лютеиновой фазы менструального цикла женщины. Эстроген-зависимые состояния, связанные с текущими видами гормонотерапии с применением эстрогена/СМРЭ, включают в себя, среди прочего, эндометриальную гиперплазию и рак эндометрия. В этом отношении антагонист прогестерона можно вводить до, во время или после эстрогенов или СМРЭ в качестве составной части комбинированного режима гормонотерапии.

[00068] В предпочтительном варианте каждого способа изобретения введение антагониста прогестерона не снижает значительно уровни эстрогена у женщины. Таким образом, настоящее изобретение обладает преимуществом по сравнению с существующими в настоящее время видами терапии, применяемыми для лечения эндометриоза, в которых очень часто применяются такие агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), как Lupron® (лупролид ацетат).

[00069] В другом предпочтительном варианте каждого способа изобретения антагонист прогестерона демонстрирует меньшее

сродство к рецептору глюкокортикоидов. Более предпочтительно, чтобы связывающее сродство антагониста прогестерона к рецептору прогестерона превосходило связывающее сродство антагониста прогестерона к рецептору глюкокортикоидов не менее чем в 1,5 раза.

[00070] Любой известный антагонист прогестерона с характеристиками композиций, описанных выше, может применяться специалистом, использующим это изобретение. Особенно полезные композиции включают в себя композиции, которые раскрыты в патенте США № 6.900.193, включенном в настоящий документ посредством ссылки во всей его полноте, а также раскрыты в патенте США № 6.861.415, включенном в настоящий документ посредством ссылки во всей его полноте, имеющие общую формулу 21-замещенные 19-норпрегнаны:



где:

X может быть, например, алкил, алкенил, алкинил, водород, галоген, моноалкиламино или диалкиламино, такие как N,N-диметиламино;

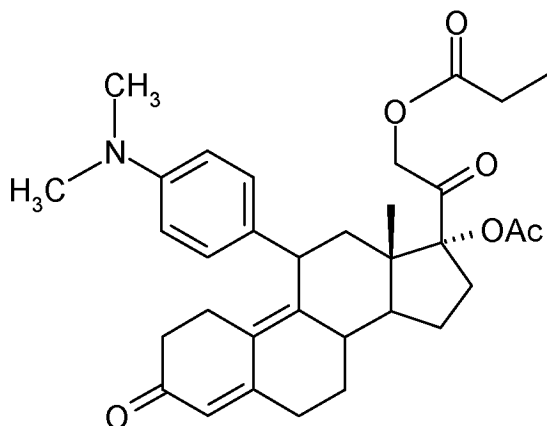
R₁ может быть, например, O, NOH или NO-метил;

R₂ может быть, например, водород или ацетил; и

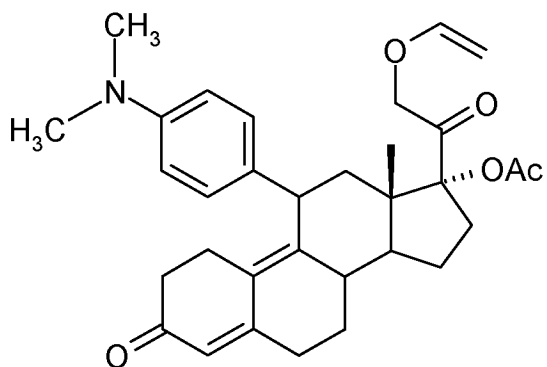
R₃ может быть, например, метилокси, формилокси, ацетокси, ацилокси, S-алкокси, ацетилтеонил, глицимат, виниловый эфир, ацетилоксиметил, угольнометиловый эфир, галогены, метил, гидроксид и этилокси.

Примеры 21-замещенные 19-норпрегнаны включают в себя, среди прочего, следующие 24 композиции, раскрытые ниже.

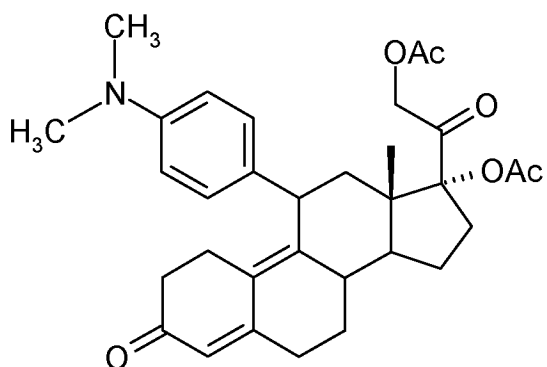
1. CDB-4247 (21-пропио[[л]]нилокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



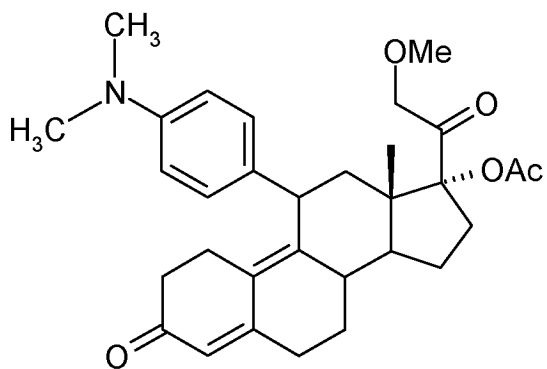
2. CDB-4361 (21-виниловый эфир-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



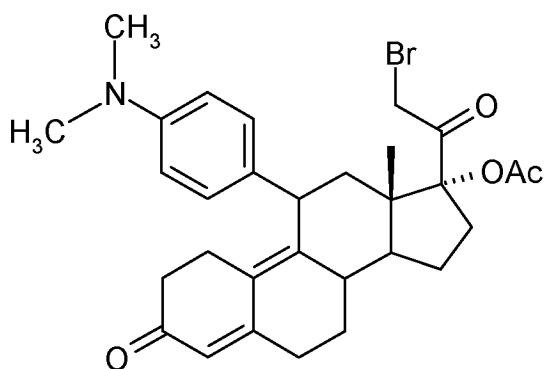
3. CDB-4059 (21-ацетокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



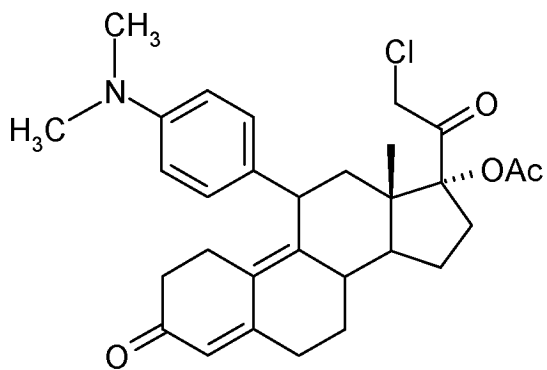
4. CDB-4124 (21-метокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



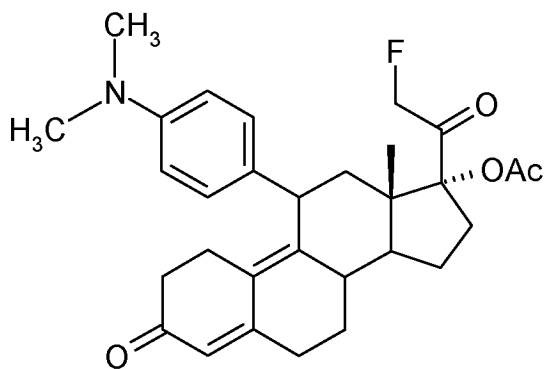
5. CDB-4031 (21-бром-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



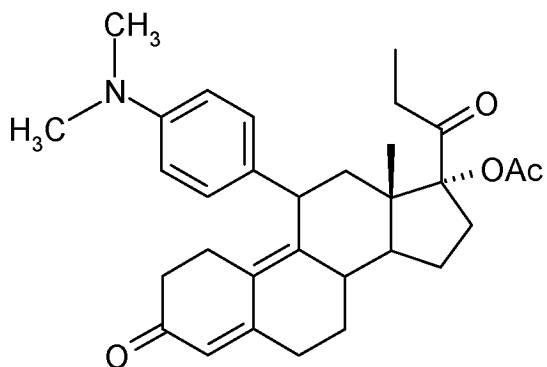
6. CDB-3876 (21-хлор-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



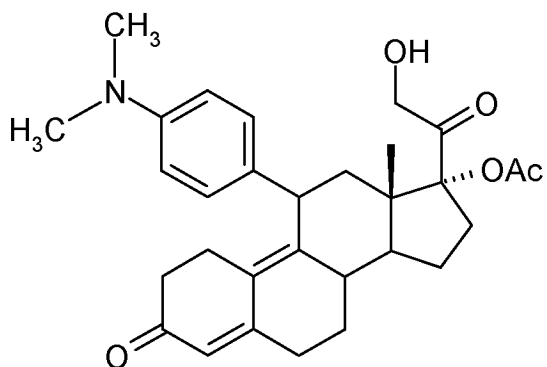
7. CDB-4058 (21-фтор-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



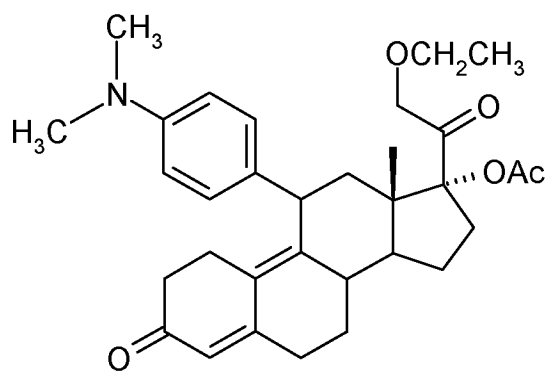
8. CDB-4030 (21-метил-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



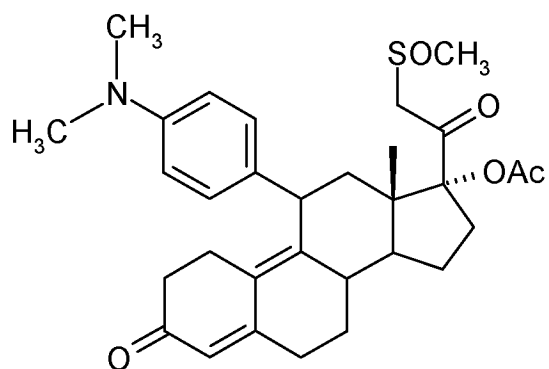
9. CDB-4152 (21-гидрокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



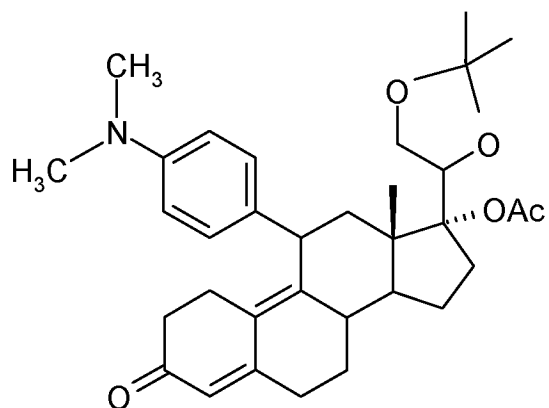
10. CDB-4167 (21-этилокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



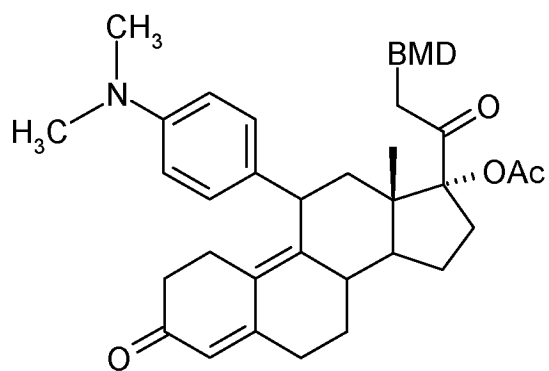
11. CDB-4101 (21-метокситио-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норпрегна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



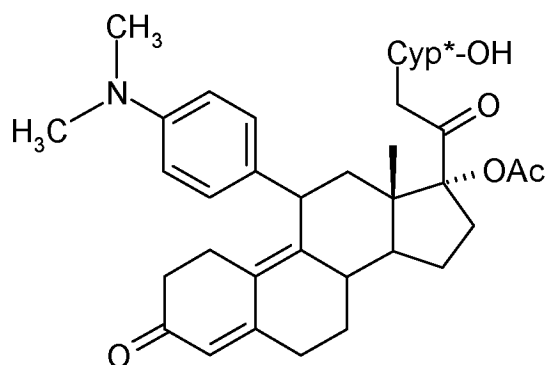
12. CDB-4110 (21-ацетонид-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норпрегна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



13. CDB-4111 (21-BMD-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норпрегна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:

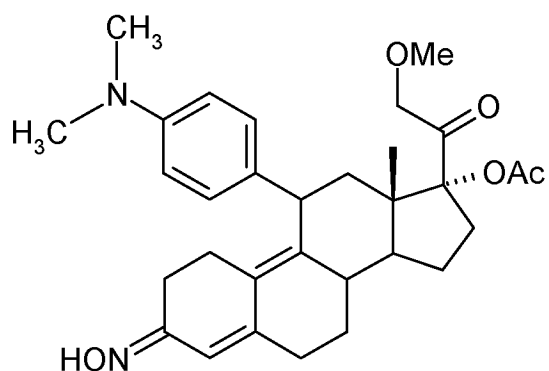


14. CDB-4125 (21-(ЦИП*-гидрокси)-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:

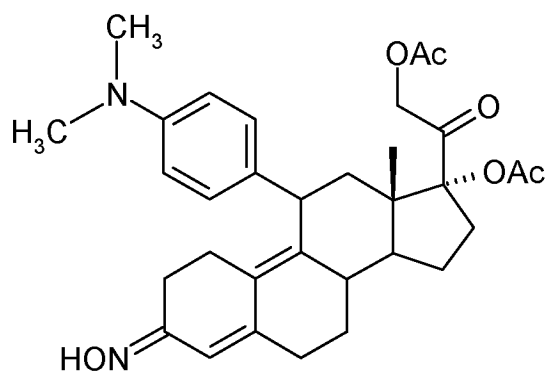


*ЦИП=3-циклопентилпропионилокси-

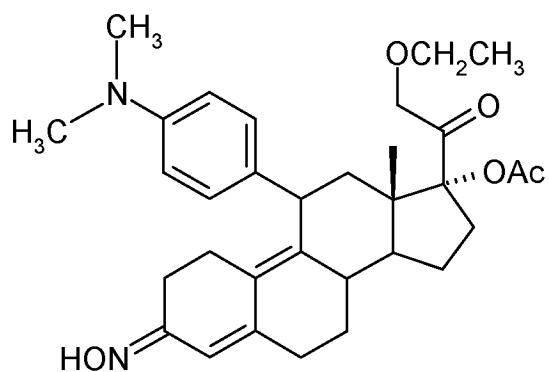
15. CDB-4205 (3-гидроксиамино-21-метокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



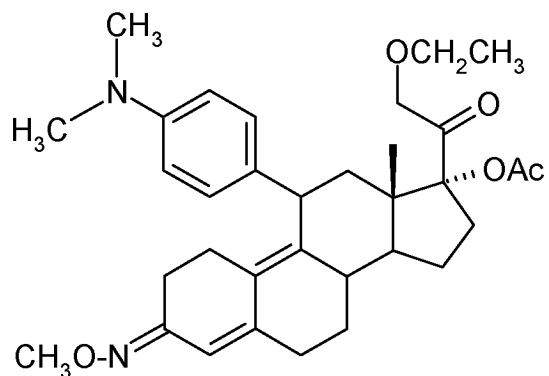
16. CDB-4206 (3-гидроксиамино-21-ацетокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



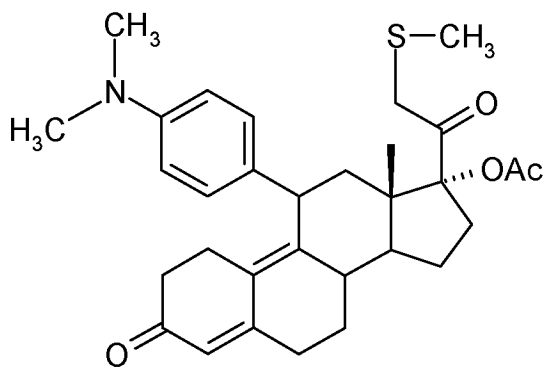
17. CDB-4226 (3-гидроксиамино-21-этилокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



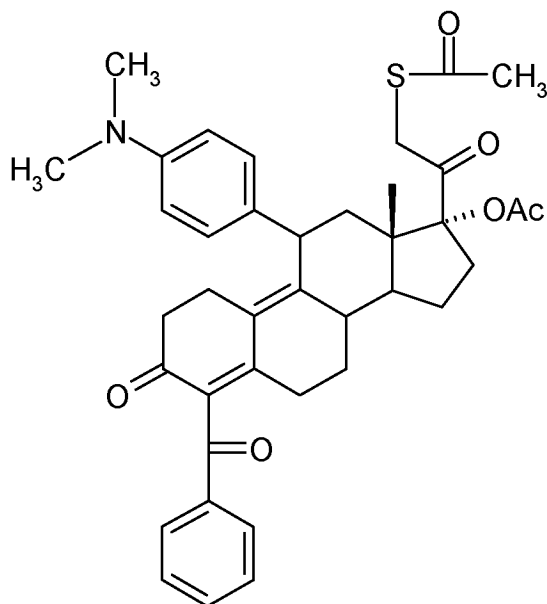
18. CDB-4262 (3-метоксиамино-21-этилокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



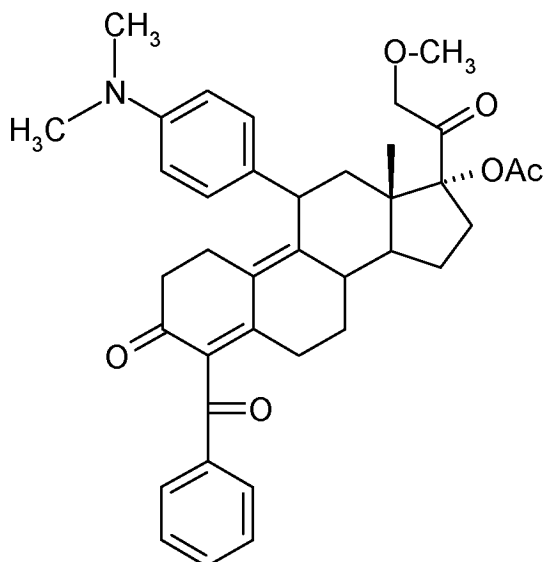
19. CDB-4223 (21-метилтио-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



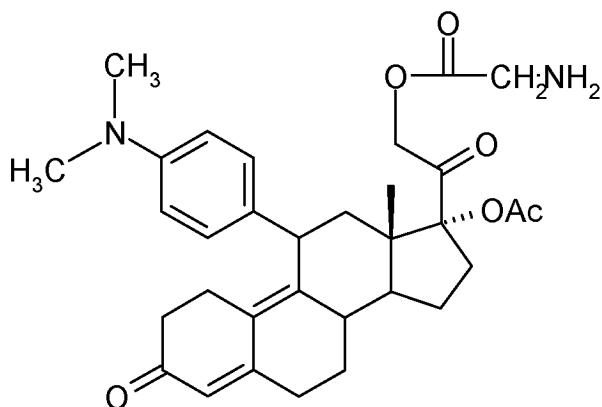
20. CDB-4119 (4-бензоин-21-ацетилтио-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норпрегна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



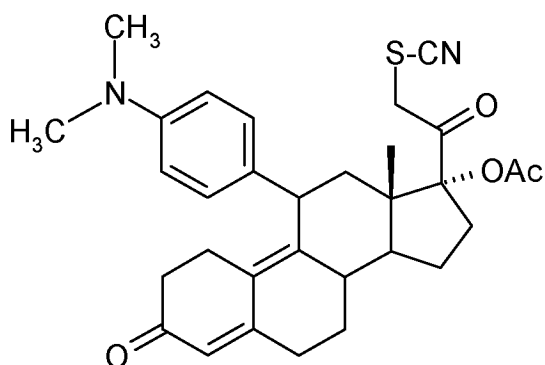
21. CDB-4239 (4-бензоин-21-метокси-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норпрегна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



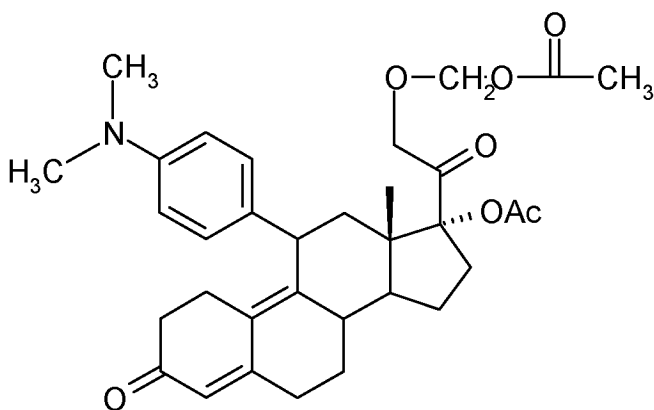
22. CDB-4306 (21-глицинат-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



23. CDB-4352 (21-цианотио-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



24. CDB-4362 (21-метоксиацетил-17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) со следующей структурной формулой:



[00071] 11β-монодеметирированные производные 24 композиций, раскрытых выше, (т. е., те, в которых X является N-метиламино) также особенно полезны при использовании настоящего изобретения. В этой связи композиция CDB-4453 (21-метокси-17α-ацетокси-11β-(4-N-метиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион), представляющая собой монодеметирированную производную CDB-4124, продемонстрировала еще меньшее антиглюкокортикоидное воздействие, чем его «родитель». Attardi и другие, 2002, Мол. Клет. Эндокрин. 188:111-123, содержание которой включено в настоящий документ путем ссылки.

[00072] Хотя композиции с общей формулой, приведенные выше, и их монодеметирированные производные являются предпочтительными, при использовании настоящего изобретения можно использовать любой антагонист прогестерона для достижения антагонистического воздействия на рецептор прогестеронов. Предпочтительно, чтобы антагонист прогестерона имел одну или несколько из следующих характеристик: низкое антиглюкокортикоидное воздействие, минимальное эстрогенное и антиэстрогенное воздействие, отсутствие значительного повышения уровней прогестерона.

[00073] Антипрогестины, которые могут быть полезны для изобретения, в себя включают, среди прочего: азоприснил (бензальдегид, 4-[(11β,17β)-17-метокси-17-(метоксиметил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11-ил]-л-(E)-оксим; J867), его метаболит J912 (4-[17β-гидрокси-17α-(метоксиметил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11β-ил]бензальдегид-(1E)-оксим), а также другие композиции, описанные в DE 43 32 283 и DE 43 32 284; CDB-2914 (17α-ацетокси-

11 β - (4-N,N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион) и другие композиции, описанные в Stratton и др., 2000, Nu. Репрод. 15:1092-1099; JNJ-1250132 и другие композиции, описанные в Allan и др., 2006, Стероиды 71:949-954; 5-Арил-1,2-дигидрохромено[3,4-f]хинолины, описанные в Zhi и др., 1998, Ж. Мед. Хим. 41:291-302; 1,4-дигидро-бензо[д][1,3]оксазин-2-оны, описанные в патентах США №: 6.509.334, 6.566.358 и 6.713.478 под авторством Zhang и др.; 1,3-дигидро-индол-2-оны, описанные в патенте США № 6.391.907 под авторством Fensome и др.; 2,3-дигидро-1H-индолы, описанные в патенте США № 6.417.214 под авторством Ulrich и др.; бензимидазалоны и их аналоги, описанные в патенте США № 6.380.235 под авторством Zhang и другие; 2,1-бензизотиазалон 2,2-диоксиды, описанные в патенте США № 6.339.098 под авторством Collins и др.; циклокарбоматы и цикло-амиды, описанные в патентах США №: 6.306.851 и 6.441.019 под авторством Santilli и др.; производные цикломочевины и циклического амида, описанные в патенте США № 6.369.056 под авторством Zhang и др.; и производные хиназолина и банзоксазина, описанные в патенте США № 6.358.948 под авторством Zhang и др.

[00074] Другие антипрогестины, которые могут быть полезны для настоящего изобретения, включают в себя, среди прочего: (6 α ,11 β ,17 β)-11-(4-диметиламинофенил)-6-метил-4',5'-дигидроспиро[эстра-4,9-диен-17,2'(3'H)-фуран]-3-он (ORG-31710) и другие композиции, описанные в патенте США № 4.871.724; (11 β ,17 α)-11-(4-ацетилфенил)-17,23-эпокси-19,24-динорхола-4,9,20-триен-3-он (ORG-33628); (7 β ,11 β ,17 β)-11-(4-диметиламинофенил-7-метил)-4',5'-дигидроспиро[эстра-4,9-диен-17,2'(3'H)-фуран]-3-он (ORG-31806) и другие композиции, описанные в патенте США № 4.921.845; ZK-112993 и другие композиции, описанные в Michna и др., 1992, Ж. Стероидные биохим. Молек. Биол. 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; и ZK-137316.

[00075] Кроме того, другие антипрогестины, которые могут оказаться полезными для настоящего изобретения, включают в себя, среди прочего: (11 β -[p-(Диметиламино)фенил]-17 β -гидрокси-17-(1-пропинил)эстра-4,9-диен-3-он; RU 486) и другие композиции, описанные в патентах США №: 4.386.085, 4.447.424, 4.519.946 и 4.634.695; аналоги фосфорсодержащего 17 β -стороннего миферпристона, описанные в Jiang и др., 2006, Стероиды 71:949-954; онапристон (11 β -[p-(диметиламино)фенил]-17 α -гидрокси-17-(3-гидроксипропил)-13 α -эстра-4,9-диен-3-он) и другие композиции, описанные в патенте США № 4.780.461; лилопристон ((Z)-11 β -[(4-диметиламино)фенил]-17- β -гидрокси-17 α -(3-гидрокси-1-пропенил)эстра-4,9-диен-3-он) и другие композиции, описанные в патенте США № 4.609.651; 11 β -замещенные 19-норстероиды, такие как 11 β -(4-Метоксифенил)-17 β -гидрокси-17 α -этинил-4,9-эстрадиен-3-он, описанные в Belaguer и др., 1981, Стероиды 37:361-382; 11 β -арил-4-эстрины, такие как (Z)-11 β -[(4-Диметиламино)фенил]-17 β -гидрокси-17 α -(3-гидрокси-1-пропенил)эстра-4-ен-3-он, описанные в патенте США № 5.728.689; производные 11 β -арил-эстрина, описанные в патентах США №: 5.843.933 и 5.843.931; производные 11-бензальдоксим-эстра-диен, такие как 4-[17 β -Метокси-17 α -(метоксиметил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11 β -ил]бензальдегид-1-(E)-оксим, описанные в патенте США № 5.693.628; производные 11-бензальдоксим-17 β -метокси-17 α -метоксиметил-эстрадин, такие как 4-[17 β -Метокси-17 α -(метоксиметил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11 β -ил]бензальдегид-1-(E)-[O-(этиламино)карбонил]оксим, описанные в патенте США № 5.576.310; S-замещенные 11 β -бензальдоксим-эстра-4,9-диен-тиолестеры угольной кислоты, такие как 4-[17 β -Метокси-17 α -(метоксиметил)-3-оксоэстра-4,9-диен-11 β -ил]бензальдегид-1-(E)-[O-(этилтио)карбонил]оксим, описанные в WO 99/45023; стероидные эфиры, такие как (Z)-6'-(4-цианофенил)-9,11 α -дигидро-17 β -гидрокси-17 α -[4-(1-оксо-3-метилбутокси)-1-бутенил]4'Н-нафто[3',2',1';10,9,11]эстр-4-ен-3-он, описанные в DE 19652408, DE 4434488, DE 4216003, DE 4216004 и WO 98/24803; фторированные

стероиды 17α -алкил цепи, такие как 11β -(4-ацетилфенил)- 17β -гидрокси- 17α -(1,1,2,2,2-пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он, описанные в WO 98/34947; 17-спирофуран-3'-илидин стероиды, такие как 11β -[4-Ацетилфенил]-19,24-динор-17,23-эпокси- 17α -хола-4,9,20-триен-3-он, описанные в патенте США № 5.292.878; (Z)- 11β -[4-(3-Пиридинил)-о-фенилин]- 17β -гидрокси- 17α -[3-гидрокси-1-пропенил]-4-андростен-3-он и другие композиции, описанные в патенте США № 5.439.913; 13-алкил- 11β -фенилгонаны, такие как 11β -[4-(1-метилэтинил)фенил]- 17α -гидрокси- 17β -[3-гидроксипропил]- 13α -эстра-4,9-диен-3-он, описанные в патенте США № 5.446.036; 11-арилстероиды, такие как 4',5'-Дигидро- 11β -[4-(диметиламино)фенил]- 6β -метилспиро[эстра-4,9-диен- 17β ,2'(3'H)-фуран]-3-он, описанные в патенте США № 4.921.845; 11- β -акрил-эстрадины, описанные в патентах США №: 4.829.060, 4.814.327 и 5.089.488; 11- β -акрил-4,9 гонадиены и 11- β -арил-13-алкил-4,9-гонадиены, описанные в патентах США №: 5.739.125, 5.407.928 и 5.273.971; 11- β -арил-6-алкил (или алкенил, или алкинил) стероиды, описанные в EP 289073; 10- β ,11- β -соединенные стероиды, описанные в патенте США № 5.093.507; 11- β -арил-14- β -стероиды, описанные в патенте США № 5.244.886; 19,11- β -соединенные стероиды, описанные в патентах США №: 5.095.129, 5.446.178, 5.478.956 и 5.232.915; 1-арилсульфонил, арилкарбонил и 1-арилфосфонил-3-фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридазины, описанные в патенте США № 5.684.151; производные 1-арилсульфонил, арилкарбонил и арилтиокарбонил пиридазино, описанные в патенте США № 5.753.655; производные 1,2-дигидро-[1,2-g]хинолина и производные 1,2-дигидро-хромено-[3,4-f]хинолина, описанные в патентах США №: 5.688.808, 5.693.646, 5.693.647, 5.696.127, 5.696.130 и 5.696.133; окса-стероиды 6, полученные из (8S, 13S, 14R)-7-окса-эстра-4,9-диен-3,17-дион 1, описанные в Kang и др., 2007, Биоорг. Мед. Хим. Lett. 15:907-910; и 7-окса-стероиды 4, описанные в Kang и др., 2007, Биоорг. Мед. Хим. Lett. 17:2531-2534.

[00076] В предпочтительном варианте антагонистом прогестерона является антипрогестин/СМРП CDB-4124 (21-метокси-

17 α -ацетокси-11 β -(4 N, N-диметиламинофенил)-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион). Пример 10 демонстрирует, что введение CDB-4124 в пониженных дозах (25 мг/день и 12,5 мг/день) взрослой женщине в период, начинающийся с 5 дня менструального цикла, вызывает утолщение эндометрия, которое не наблюдается при более высоких дозировках (50 мг/день).

[00077] Композиции антагониста прогестерона настоящего изобретения могут назначаться пациенткам, проходящим любую гормональную терапию, связанную с повышенным риском или возникновением эндометриальной гиперплазии или рака эндометрия. Такое лечение может включать в себя, среди прочего, введение эстрогенов или введение СМРЭ. Композиции антагониста прогестерона настоящего изобретения могут назначаться пациенткам, проходящим курсы лечения антиэстрогенами, т. к. такие пациентки могут получить пользу от антипролиферативного действия, оказываемого композициями антагониста прогестерона на эндометриальную ткань матки.

[00078] В настоящее время введение СМРЭ осуществляется для лечения различных нарушений, включая рак молочной железы, остеопороз, колоректальный рак, нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона и Альцгеймера, сердечно-сосудистые заболевания, вагинальную атрофию и ожирение. Однако СМРЭ-терапия связана с эндометриальной гиперплазией и раком эндометрия. Например, лечение рака молочной железы Тамоксифеном примерно в 20% случаях вызывает гиперплазию с атипией у женщин с неизменной маткой. У пациенток с атипичными эндометриальными пробами существует 25% вероятность развития карциномы. Композиции настоящего изобретения вводятся в дозах, достаточных для противодействия гиперплазии, возникающей при лечении с использованием СМРЭ. Композиции настоящего изобретения можно вводить в сочетании с СМРЭ при лечении любых указанных выше нарушений.

[00079] Композиции, раскрытые в настоящем изобретении, могут действовать в матке как антагонисты прогестерона. Композиции настоящего изобретения могут подходить для

длительного применения, необходимого пациенткам с менопаузой, проходящих гормонозаместительную терапию, а также и при других показаниях. При рассмотрении такого применения предпочтительно использовать композиции, которые оказывают низкое связывающее воздействие на рецептор глюкокортикоидов и, таким образом, не оказывают значительного влияния на функции рецептора глюкокортикоидов. Соответственно, применение таких композиций может снизить побочные эффекты, такие как перепады настроения, усталость и потеря веса, типичные при использовании антипрогестинов с высоким сродством к рецептору глюкокортикоидов.

[00080] Другой вариант настоящего изобретения обучает методам, которые можно использовать для определения композиций, обладающих селективным воздействием на связывание рецепторов прогестерона. Эти методы включают в себя связывание рецепторов и биологические пробы *в целом организме*, такие как анти-McGinty, анти-Clauberg, глюкокортикоидная, эстрогенная, андрогенная, антиглюкокортикоидная (AG), антиэстрогенная и антиандрогенная активность, а также посткоитальная и антиовуляторная активность, где в качестве ссылки используются ведущие композиции настоящего изобретения.

[00081] Другой вариант настоящего изобретения обучает тому, что потенциальные СМРП также можно анализировать на их транскрипционную активность в клетках человеческого организма. При использовании раскрытых в настоящем изобретении СМРП в качестве справочного материала такой анализ может предоставить данные о (1) взаимодействии СМРП с рецептором; (2) взаимодействии активированного рецептора с другими транскрипционными факторами; (3) активации транскрипционного комплекса на чувствительном к прогестерону элементе (ЧПЭ); и, наконец, его воздействии на экспрессию генов. В этих экспериментах плазмиду, выражающую hPR-B, можно котрансфицировать в клетки HeLa, HepG2 или T47D любым индикатором, известным специалисту в соответствующей отрасли, под воздействием ЧПЭ-зависимого активатора. Такие индикаторы могут включать в себя, среди прочего, люциферазу, бета-

галактозидазу, зеленый флюоресцирующий белок, красный флюоресцирующий белок или желтый флюоресцирующий белок. После трансфекции клетки обрабатывают либо контрольной композицией, либо одним из раскрытых в настоящей заявке СМРП, который выступает в качестве положительного контроля. После обработки клетки подвергаются анализу с целью выражения индикаторов.

[00082] Другой вариант настоящего изобретения обучает тому, что предполагаемые СМРП можно проверить на их способность противодействовать отмиранию дексаметазон-введенных клеток в лимфоцитарной линии клеток СЕМ-7 человеческого организма и сравнивать с воздействием СМРП, раскрытых в настоящей спецификации. В этих экспериментах дексаметазон можно добавлять в таких концентрациях, которые вызывают отмирание клеток. Затем клетки обрабатывают либо RU486, либо одним из СМРП настоящего изобретения или контрольной композицией в концентрациях от 10^{-6} до 10^{-8} М.

[00083] Композиции антагониста прогестерона, которые можно использовать в соответствии с настоящим изобретением, могут быть синтезированы с применением таких известных в отрасли технологий для производства синтетических химических продуктов, как те, что раскрыты в патенте США № 6.861.415. Следует понимать, что в условиях реакции некоторые функциональные группы могут сталкиваться с другими реактантами или реагентами и, следовательно, могут нуждаться во временной защите. Использование групп защиты описано в «Protective Groups in Organic Synthesis», 2nd edition («Защитные группы в органическом синтезе», 2-ое издание), Т. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1991).

[00084] В одном варианте изобретения композиции изобретения включают в себя один или более антагонистов прогестерона или соответствующих фармацевтически-приемлемых солей. В зависимости от условий процесса полученная соляная композиция может быть либо в нейтральной форме, либо в форме соли. К соляным формам относятся гидраты и другие сольваты, а также кристаллические полиморфы. В соответствии с этим изобретением можно использовать как свободные основания, так и соли этих конечных продуктов.

[00085] Соли с добавлением кислоты можно сами по себе трансформировать в свободные основания, используя такие агенты основания, как щелочь или ионный обмен. Полученные свободные основания также могут создавать соли с органическими или неорганическими кислотами.

[00086] При приготовлении солей с добавлением кислот предпочтительно использовать такие соли, которые формируют фармацевтически-приемлемые соли. Примеры таких кислот: соляная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, алифатическая кислота, алициклический карбоксильные или сульфоновые кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, гликолевая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, глюкуроновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, гидроксиметилловая кислота, пировиноградная кислота, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, п-гидроксibenзойная кислота, эмбоническая кислота, этансульфоновая кислота, гидроксietансульфоновая кислота, фенилуксусная кислота, миндальная кислота, алогенбензинсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, галактаровая кислота, галактурононая кислота или нафталинсульфоновая кислота. Все кристаллические формы полиморфов могут быть использованы в соответствии с изобретением.

[00087] Добавляемые соли основания также можно использовать в соответствии с изобретением, и приготовить их можно путем соединения свободных кислот с достаточным количеством основания, необходимого для производства соли обычным способом. Свободные кислоты можно регенерировать путем соединения солей с кислотой и изолирования свободной кислоты обычным способом. Фармацевтически-приемлемые соли основания формируются с такими металлами или амидами, как щелочь или щелочноземельные металлы либо органические амиды. Примеры металлов, используемых в качестве катионов: натрий, калий, кальций, магний и им аналогичные. Примерами подходящих амидов являются такие

аминокислоты, как лизин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, N-метилглукамин и им аналогичные.

[00088] Для указанных выше целей пациентке можно вводить композиции настоящего изобретения обычным способом туда, где активен антагонист прогестерона. Например, антагонист прогестерона настоящего изобретения можно вводить энтерально, парентерально, сублингвально, трансдермально, ректально, трансмукозально, местно, путем вдыхания, трансбуккально либо путем комбинации этих способов. Парентеральное введение включает в себя, среди прочего, внутривенное, внутриартериальное, внутривнутрибрюшинное, подкожное, внутримышечное, интратекальное, интраартикулярное, интрацистернальное и интравентрикулярное введение. Введение может осуществляться в виде таблетки, капсулы, пилюли, назального спрея, аэрозоля, гранулы, имплантата (или иного депо) и им аналогичных.

[00089] Терапевтически-эффективное количество композиции, необходимое для применения при лечении, среди прочих факторов может изменяться в зависимости от конкретной используемой композиции, режима введения, тяжести лечимого состояния, желательной продолжительности воздействия и окончательно определяется лечащим врачом. В большинстве случаев эффективной дозировкой конкретной композиции считается такая дозировка, которая необходима для подавления эндометриального разрастания. Тем не менее, дозы, используемые для лечения людей, обычно составляют от 0,001 мг/кг до 500 мг/кг в день, например, примерно от 1 μ г/кг до 1 мг/кг в день или примерно от 1 μ г/кг до 100 μ г/кг в день. Для большинства крупных млекопитающих общая суточная доза составляет от 1 до 100 мг, предпочтительная – от 2 до 80 мг. Режим дозирования можно корректировать, чтобы обеспечить оптимальный коэффициент эффективности. Необходимую дозу можно стандартно вводить разово или в виде нескольких доз через соответствующие интервалы, например по две, три, четыре или более поддоз в день.

[00090] Пояснительно введение композиции изобретения пациентке с целью получения антагониста прогестерона можно

проводить в количестве от 1 $\mu\text{г}/\text{кг}$ до 1 $\text{мг}/\text{кг}$ веса, например: примерно 1 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 25 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 50 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 75 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 100 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 125 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 150 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 175 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 200 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 225 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 250 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 275 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 300 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 325 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 350 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 375 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 400 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 425 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 450 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 475 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 500 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 525 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 550 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 575 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 600 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 625 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 650 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 675 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 700 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 725 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 750 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 775 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 800 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 825 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 850 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 875 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 900 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 925 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 950 $\mu\text{г}/\text{кг}$, примерно 975 $\mu\text{г}/\text{кг}$ или примерно 1 $\text{мг}/\text{кг}$ веса.

[00091] Композиции настоящего изобретения могут содержать примерно от 25% до 90% активного ингредиента в сочетании с носителем, более типично - примерно от 5% до 60% по весу.

[00092] Твердые носители могут включать в себя крахмал, лактозу, дикальция фосфата, микрокристаллическую целлюлозу, сахарозу и каолин, а жидкие носители - стерилизованную воду, полиэтиленгликоль, неионогенные поверхностно-активные вещества и пищевое масло, например, кукурузное, арахисовое или кунжутное, как это соответствует сущности активного ингредиента и конкретной форме необходимого способа введения. В препараты также могут быть включены ароматизаторы, красители, консерванты и антиоксиданты, например витамин Е и аскорбиновая кислота. При обычных условиях хранения и использования препараты могут содержать консервант, предотвращающий рост микроорганизмов.

[00093] Композиции настоящего изобретения можно прессовать в таблетки таблеточной машиной с использованием технологий, хорошо известных специалисту в соответствующей отрасли. Или же согласно данному изобретению активные ингредиенты также можно прессовать отдельно в двухслойные таблетки. Согласно настоящему

изобретению таблетки могут включать в себя антиэстрогены, эстрогены или СМРЭ в качестве одного из активных ингредиентов. Композиции настоящего изобретения также могут выпускаться в виде масляного раствора.

[00094] Пациентки, проходящие лечение композициями настоящего изобретения, должны регулярно проходить проверку на определение уровней серозной жидкости эстрогена и глюкокортикоидов.

[00095] Ниже приведен неполный ряд примеров, призванных помочь понять идеи настоящего изобретения.

[00096] Все патенты, патентные заявки и публикации, на которые делается ссылка в настоящем документе, включены в него путем ссылки в максимальном объеме, разрешенном в соответствии с законодательством.

Пример 1. Препараты по настоящему изобретению могут быть изготовлены в виде таблеток.

[00097] Для получения таблеток с целью использования настоящего изобретения следующие ингредиенты могут быть спрессованы вместе в таблеточной машине:

50,0 мг CDB-4124
140,5 мг лактозы
69,5 мг кукурузного крахмала
2,5 мг поли-N-винилпирролидона
2,0 мг аэросила
0,5 мг стеарата магния

[00098] Для получения двухслойных таблеток с целью использования настоящего изобретения следующие ингредиенты могут быть спрессованы вместе в таблеточной машине:

20,0 мг тамоксифена
50,0 мг CDB-4124
105,0 мг лактозы
40,0 мг кукурузного крахмала
2,5 мг поли-N-винилпирролидона 25
2,0 мг аэросила
0,5 мг стеарата магния

[00099] Для получения таблеток, содержащих антиэстрогены, с целью использования настоящего изобретения, например, следующие ингредиенты могут быть спрессованы вместе в таблеточной машине:

10,0 мг ралоксифена
50,0 мг CDB-4124
125,0 мг лактозы
50,0 мг кукурузного крахмала
2,5 мг поли-N-винилпирролидона 25
2,0 мг аэросила
0,5 мг стеарата магния

[000100] Для получения маслянистых препаратов с целью использования настоящего изобретения могут быть смешаны вместе и залиты в ампулы следующие ингредиенты:

100,0 мг CDB-4124
343,4 мг касторового масла
608,6 мг бензилбензоата

Пример 2. Композиции настоящего изобретения могут обладать только слабой способностью на связывание рецепторов антиглюкокортикоидов.

[000101] Для ряда антипрогестинов был проведен анализ на связывание рецепторов с целью определить их способность связывать рецептор прогестеронов (rbPR) и рецептор глюкокортикоидов (rbGR) кролика. Коротко говоря, в буферном растворе TEGMD (10 ммоль Tris, pH 7,2, 1,5 ммоль EDTA, 0,2 ммоль молибдата натрия, 10% глицерин, 1 ммоль DTT) из матки или тимуса соответственно молодых крольчих, которым предварительно был введен эстрадиол, были подготовлены PR или GR, содержащие цитозоль. Для связывания PR цитозоль был инкубировали с 6 нмоль 1,2-[³H]прогестерона (50,0 Ки/ммоль), и в него были добавлены конкуренты в концентрации от 2 до 100 нмоль. Для связывания с GR цитозоль инкубировали с 6 нмоль 6,7-[³H]-дексаметазона (40 Ки/ммоль), и в него были добавлены контрольные композиции в концентрации от 20 до 100 нмоль. После инкубации в течение ночи при 4°C связанные и несвязанные [³H] стероиды были разделены за счет добавления нагруженной декстраном угольной пыли и

центрифугирования при 2100 x g в течение 15 минут при 4°C. Супернатанты, содержащие комплексы рецепторов [3H]-стероидов, были сцежены в пробирки, содержащие 4 мл раствора Optifluor (Packard Instrument Co.), перемешаны, уравновешены в жидкостном сцинтилляционном счетчике в течение 30 минут, а затем посчитаны в течение 2 минут. ЭК₅₀ (эффективная концентрация) для каждой калибровочной кривой и кривой каждой из композиций были определены путем считывания данных в компьютерную программу определения четырех сигмоидальных параметров (RiaSmart® Immunoassay Data Reduction Program, Packard Instrument Co., Meriden, Conn.). Относительное связывающее средство (ОСВ) к каждой композиции было рассчитано по следующей формуле: ЭК₅₀ калибровочной/ЭК₅₀ контрольной композиции x 100. Калибровочными для анализа PR и GR явились непомятый прогестерон и дексаметазон соответственно. Результаты этих экспериментов были сведены в таблицу 1 в виде соотношений соответствующего связывающего средства каждой композиции к рецепторам rbPR и rbGR (rbPR/rbGR). Разность отражает относительную активность композиции в клетке или ткани, которая обладает двумя рецепторами и необходимыми транскрипционными кофакторами.

[000102] В таблице 1 также приведены относительные биологические активности тех же самых композиций в матке крольчих по анализам анти-McGinty и анти-Clauberg. В этих экспериментах композиция CDB-2914 (указанная в конце таблицы) использовалась в качестве контрольной или эталонной композиции (биологическая активность у крольчихи=1,00), т. к. результаты экспериментов с использованием CDB-2914 были опубликованы ранее (Hild-Petito и др., 1996; Passaro и др., 1997; Reel и др., 1998; Larner и др., 2000). Для теста анти-McGinty молодые крольчихи ежедневно получали подкожные инъекции по 5 мкг эстрадиола в растворе 10% этанол/кунжутное масло в течение 6 дней. На седьмой день животным была сделана абдоминальная хирургическая операция по стерилизации с легированием 3-4 см сегментов обоих рогов матки. Контрольная композиция в соответствующем растворителе была интралюминально введена в легированный сегмент одного рога

матки, а в другой был введен только наполнитель. В течение следующих трех дней каждой крольчихе вводили стимулирующую дозу прогестерона (267 $\mu\text{г}/\text{день}$), чтобы вызвать эндометриальное разрастание. Все животные были умерщвлены на 10 день для извлечения матки. После чего сегмент, расположенный по центру лигатур, был удален и зафиксирован в 10% нейтральном буферном формалине, а затем передан на гистологическую обработку. 5-микронные срезы, окрашенные гематоксилином и козином, были изучены при помощи микроскопа на степень разрастания эндометриальных желез. Был рассчитан процент подавления эндометриального разрастания для каждой крольчихи, и записано среднее значение для группы из пяти животных. Для теста анти-Clauberg молодые крольчихи ежедневно получали подкожные инъекции по 5 $\mu\text{г}$ эстрадиола в растворе 10% этанол/кунжутное масло в течение 6 дней. На седьмой день животные стали получать прогестерон путем подкожной инъекции (160 $\mu\text{г}/\text{день}$) и экспериментальную композицию в соответствующем наполнителе перорально или подкожно в течение 5 последующих дней. Одна группа крольчих получала только прогестерон. Через 24 часа после последней дозы все животные были умерщвлены для удаления матки, которая была очищена от всего жира и соединительной ткани, взвешена с точностью до 0,2 мг и помещена в 10% нейтральный буферный формалин для последующей гистологической обработки. 5-микронные срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, были изучены при помощи микроскопа на степень разрастания эндометриальных желез. Процент подавления эндометриального разрастания для каждого уровня дозировки контрольной композиции был выведен путем сравнения только с прогестерон-стимулированными животными. Данные, приведенные в таблице 1 (Биолог. актив. у крольчих) отражают среднее значение результатов, полученных для каждой композиции путем анализа анти-McGinty и анти-Clauberg в сравнении с CDB-2914.

[000103] Протестированные антипрогестины были категоризированы на основе селективности каждой композиции для крольчихи PR в сравнении с крольчихой GR, как указано в таблице

1. Антипрогестины также были категоризированы на основе биологической активности в матке крольчих. Из данных, приведенных в таблице 1, видно, что сродство ведущих композиций к рецептору прогестеронов было не менее чем в 1,5 раза больше, чем сродство к рецептору глюкокортикоидов.

[000104] Результаты этих исследований также показывают, что две ведущие композиции CDB-4124 и CDB-4059 обладают сильной антипрогестиновой активностью в матке крольчих по сравнению с RU 486 и CDB-2914. У обеих композиций отсутствуют эстрогенные, андрогенные, антиэстрогенные и антиандрогенные активности. Обе композиции обладают минимальным антиглюкокортикоидным эффектом на рецептор, что отличает их от RU 486 и CDB-2914, которые оказывают умеренное воздействие по связыванию рецептора глюкокортикоидов. В этих анализах CDB-4124 показала себя несколько лучше, чем CDB-4059.

ТАБЛИЦА 1. -АКТИВНОСТЬ ПО СВЯЗЫВАНИЮ РЕЦЕПТОРОВ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СМРП

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

Пример 3. Измерение кортизола.

[000105] Ряд различных экспериментальных систем подтверждают тот вывод, что RU 486 повышает кортизол, т. к. RU 486 обладает сильными антиглюкокортикоидными свойствами у людей и приматов.

[000106] Однако, как видно из рисунка 1, у крыс, получавших по 10 мг/кг RU 486, значительные расхождения в уровнях кортизола не наблюдались. И наоборот, у крыс, получавших аналогичные дозы CDB-4124 или CDB-4059, уровни кортизола в сыворотке крови были значительно выше, чем у крыс из контрольной группы.

[000107] Такие повышенные уровни составляли 3-4 мкг/дл (30-40 нг/мл). Результатом дозозависимости от этих повышенных доз CDB-4124 явилось повышение кортизола (рисунок 2).

[000108] Различие воздействий RU 486 в сравнении с CDB-4124 или CDB-4059 на уровни кортизола можно объяснить, предположив, что после 21 дня постоянного введения печень крысы была способна усваивать RU 486 лучше, чем любую из двух CDB-композиций.

Пример 4. Измерение кортикостерона.

[000109] У крыс кортикостерон является самым широко распространенным глюкокортикоидом. Воздействие СМРП на кортизол, приведенное на рисунках 1 и 2, может быть вторичными в сравнении с сильным воздействием на кортикостерон. Для лучшего изучения этого явления были измерены уровни кортикостерона в группах, в которых проявились самые значительные изменения уровней кортизола, например в группах, получавших дозы по 20 мг/кг или 10 мг/кг CDB-4124. Для сравнения оценивались следующие группы: группа, получавшая по 20 мг/кг CDB-4124 вместе с 10 мг/кг прогестерона; группа, получавшая по 10 мг/кг CDB-4124 вместе с 10 мг/кг прогестерона; группа, получавшая 10 мг/кг RU 486; группа, получавшая только 10 мг/кг прогестерона; контрольная группа. Уровни кортикостерона были в 10-40 раз выше уровней кортизола. Однако в отношении средних уровней кортикостерона разницы между группами практически не наблюдалось. Различий между группами не было перед лечением ($p=0,43$, тест Kruskal-Wallis), через 21 день лечения ($p=0,57$, тест Kruskal-Wallis) или после 28 дней лечения и при умерщвлении ($p=0,061$, тест Kruskal-Wallis).

[000110] Для измерения воздействий экзогенного прогестерона на серозную жидкость кортикостерона выполнялось сравнение уровней кортикостерона в трех группах пар, различавшихся по тому, получали они экзогенный прогестерон или нет (например, проводились сравнения контрольной группы с группой, получавшей прогестерон; или группы, получавшей CDB-4124 в дозах 20 мг/кг, с группой, получавшей CDB-4124 в дозах 20 мг/кг одновременно с прогестероном; или группы, получавшей CDB-4124 в дозах 10 мг/кг, с группой, получавшей CDB-4124 в дозах 10 мг/кг одновременно с прогестероном). Было выявлено статистически значимое различие: уровни кортикостерона были снижены у тех животных, которые после 21 дня лечения ($p=0,029$, тест Mann-Whitney Wilcoxon, с двойной выборкой) стали получать прогестерон. Данное воздействие не было подтверждено в серозных жидкостях, взятых при умерщвлении. Различия в серозной жидкости кортикостерона между группами, получавшими прогестерон и CDB-4124, прогестерон и RU-486 или RU-486 и CDB-4124, обнаружены не были.

[000111] Также была исследована взаимосвязь между содержанием кортизола в сыворотке крови и содержанием кортикостерона в сыворотке крови в каждой группе. Между двумя группами, получавшими CDB-4124 в дозах 20 мг/кг ($r^2=0,78$) и CDB-4124 в дозах 10 мг/кг ($r^2=0,82$), и группой, получавшей RU 486 ($r^2=0,85$), наблюдалась значительная линейная корреляция. Добавление прогестерона в первые две группы, получавшие CDB-4124, сделало взаимосвязь менее значительной ($r^2=0,34$ для группы 10 и $r^2=0,37$ для группы 11 соответственно). Сам по себе прогестерон такой положительной взаимосвязи не показал ($r^2=-1,0$). У контрольной группы взаимосвязь между двумя глюкокортикоидами не проявилась ($r^2=0,064$). Таким образом, возможно, что повышенные уровни кортизола у групп, получавших CDB-4124, взаимосвязаны с уровнями кортикостерона, возможно, по причине трансформации из кортикостерона, уровень которого каким-либо образом повышен. Данное предположение согласуется с воздействием CDB-4124, рассмотренным выше, то есть воздействием на метаболические ферменты, ответственные за уровни прогестерона и кортизола.

[000112] Несмотря на то, что значительного воздействия CDB-4124 на первичный глюкокортикоид крысы обнаружено не было, однако для целей безопасности пациенток, получавших CDB-4124 или CDB-4059 на этапе I клинических исследований, следует контролировать на предмет возможного антиглюкокортикоидного воздействия, включая возможное повышение содержания кортизола, кортикостерона или АКТГ в сыворотке крови.

Пример 5. Проверка антипролиферативного воздействия СМРП в клетках матки.

[000113] Можно использовать любые линии клеток матки. Разрастание измеряется в 96-ячеистых пластинах микротитратора. 5×10^3 клеток добавлено в каждую ячейку. В ячейки добавлены растворы питательной среды и препарата при помощи Perkin Elmer Cetus PRO/PETTE. В качестве питательной среды применяется IMEM с добавлением 5% эмбриональной бычьей сыворотки. Было протестировано восемь концентраций препарата от 0,078 до 10 мкМ в двух повторностях. Образцы включают в себя только тамоксифен и каждую из композиций, раскрытых в настоящей спецификации в комбинации с тамоксифеном.

[000114] После четырехдневной инкубации среда была заменена свежей средой, содержащей препарат, и, в общей сложности, через семь дней монослой клеток были закреплены трихлоруксусной кислотой и окрашены сульфородаминовым красителем. Спектральные поглощающие способности (492 нм) извлеченных окрашенных растворов были измерены на сканирующем спектрофотометре для прочтения планшетов Titertek Multiscan. Были построены кривые зависимости «доза-эффект» (процент контрольных спектральных поглощательных способностей в зависимости от концентрации препарата) с целью оценить значения IC_{50} , определенные как концентрации препарата (микрограмм-молекулярные), подавляющие разрастание на 50%. Значения IC_{50} соотносятся с уровнем действенности протестированных препаратов в отношении подавления разрастания и, следовательно, предоставляют информацию, необходимую для идентификации композиций, подходящих для предотвращения гиперпролиферации клеток матки.

Пример 6. CDB-4124 понижает прогестерон лютеиновой фазы у яванских макак

[000115] Яванские макаки (*Macaca fascicularis*) (n=14) перорально получали CDB-4124 или RU-486 в дозах 1,0 мг/кг/день или плацебо (контрольная группа) в течение 36 недель. Другая группа (n=14) внутримышечно получала Lupron® раз в месяц. Уровни прогестерона в моче измерялись для каждого животного в течение одного месяца в середине исследования (недели 14-17) и в конце последнего месяца исследования (недели 33-36). Результаты приведены ниже:

	Снижение прогестерона лютеиновой фазы	Отсутствие снижения прогестерона лютеиновой фазы
Контрольные	1	13
Lupron®	13	1
RU 486	9	5
CDB-4124	8	6

Пример 7. CDB-4124 не понижает прогестерон фолликулярной фазы у яванских макак

[000116] В примере 6 уровни прогестерона в моче измерялись для каждого животного в течение одного месяца в середине исследования (недели 14-17) и в конце последнего месяца исследования (недели 33-36). Результаты для фолликулярной фазы основаны на 35 базовых овуляторных циклах. Результаты приведены ниже:

		Среднее	СО	Ниже?
Фолликулярная фаза		68,3	19,6	
Контрольные	Неделя 18	81,5	27,4	Нет
	Неделя 36	86,3	23,8	Нет
Lupron®	Неделя 18	49,9	19,3	Да
	Неделя 36	41,7	13,4	Да
RU 486	Неделя 18	67,4	27,1	Нет
	Неделя 36	64,8	30,0	Нет
CDB-4124	Неделя 18	63,8	24,6	Нет
	Неделя 36	67,3	22,9	Нет

Пример 8. CDB-4124 и Lupron®, но не RU 486 подавляют разрастание в эндометриальных эпителиях яванских макаков.

[000117] На 36 неделе трем животным из каждой группы из примера 6 за 24 часа до умерщвления был введен тимидин-аналог бромдезоксисуридина (BrdU) -маркера разрастающихся клеток и их потомства - с целью проанализировать разрастание ткани. Маточные срезы были окрашены на полную толщину и исследованы под микроскопом на признаки разрастания в положительном процентном выражении для клеток на включение BrdU:

	Эпителий матки	Строма матки	Молочная железа
ТХТ	BrdU-%	BrdU-%	BrdU-%
Контрольная	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

Пример 9. CDB-4124 и RU 486, но не Lupron® повышают апоптоз в эндометриальных эпителиях яванских макаков.

[000118] Апоптоз был оценен в тканях тех же самых животных на микроскопических препаратах с использованием метода TUNEL (TdT-опосредованное мечение dUTP конца). Процент апоптических клеток приведен ниже:

	Эпителий матки	Строма матки	Молочная железа
ТХТ	Апоп. %	Апоп. %	Апоп. %
Контрольная	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

Пример 10. Низкие концентрации CDB-4124 увеличивают толщину эндометрия во время введения в период, начинающийся на лютеиновой фазе менструального цикла женщины.

[000119] 39 взрослых женщин предклимактерического возраста, у которых был поставлен диагноз «эндометриоз», являлись пациентками шестимесячного исследования лечения эндометриоза препаратом Proellex™ (CDB-4124). Исследование включало в себя

три уровня дозировки CDB-4124, а также группу позитивной регуляции. Для позитивной регуляции применялся Lucrin® - агонист GnRH, обычно используемый при лечении эндометриоза (также известный как Lupron®). Введение CDB-4124 осуществлялось двойным слепым методом ежедневно в виде пероральных капсул дозами 12,5 мг/день (n=2), 25 мг/день (n=3) и 50 мг/день (n=3), начиная с 5 дня менструального цикла женщины. Другой группе (n=4) инъецировали медленно высвобождающийся препарат Lucrin® раз в месяц в качестве положительной регуляции.

[000120] Все дозы CDB-4124, а также доза Lucrin®, в среднем снизили недомогание, связанное с болями, во время шестимесячного применения препарата; при этом доза в 50 мг CDB-4124 снижала как продолжительность, так и интенсивность болей более эффективно, чем дозы по 12,5 мг или 25 мг, и проявила себя значительно лучше ($p=0,0012$), чем Lucrin®, в уменьшении количества дней, в которые испытывались боли во время исследования. Уменьшение болей также происходило быстрее, чем при использовании активного регулятора Lucrin®. Воздействие боли на лечение в этом исследовании анализировалось двумя способами. Пациентки, проходившие исследование, вели дневники с ежедневными записями болей, регистрируя силу и частоту болей. Кроме того, на каждой консультации пациентки заполняли анкету по симптомам эндометриоза, которая включала в себя вопросник с оценкой интенсивности болей в наиболее неблагоприятный день по шкале от 0 до 10, где 10 означает наибольшую интенсивность. Дневники с ежедневными записями болей показали, что в среднем женщины, получавшие Lucrin®, испытывали боли в течение 19,4 дней в первые три месяца. Женщины, получавшие по 50 мг CDB-4124, испытывали боли менее одного дня в тот же самый период времени. Женщины, получавшие по 25 и 12,5 мг CDB-4124, испытывали боли в течение большего количества дней, чем это было зарегистрировано женщинами, получавшими самую большую дозу CDB-4124 или Lucrin®. Наблюдался зависимый от дозы эффект на снижение болей. Как показали дневники с записями болей, в течение 180-дневного курса лечения женщины, получавшие по 50 мг CDB-4124, не имели болей в

течение 170 дней или в течение 96% продолжительности курса лечения (стандартное отклонение=8,86 дней). Это снижение продолжительности болей было статистически лучше ($p=0,0012$), чем 117,8 дней, при которых пациентки не испытывали боли при применении Lucrin® (74%; стандартное отклонение - 51,4 дня). Статистически, доза CDB-4124 в 50 мг также продемонстрировала себя лучше, чем дозы в 25 и 12,5 мг, с точки зрения количества дней, в течение которых пациентки не испытывали боли. Пациентки, получавшие дозы CDB-4124 по 12,5 и 25 мг, не испытывали боли в течение 115,9 (66%; стандартное отклонение - 69,2 дня) или 133,6 (75%; стандартное отклонение - 27,4 дня) соответственно. Данные результаты ясно подтверждают эффект дозы для CDB-4124. Статистически дозы по 25 мг и 12,5 мг CDB-4124 не отличались от Lucrin®. В конце первого месяца курса лечения наблюдалось статистически значительное сокращение количества дней, в течение которых пациентки из группы, получавшей по 50 мг Proellex ($p=0,031$), испытывали боли, в сравнении с исходными данными, но не во всех трех лечебных группах. Интенсивность болей оценивалась по ответу на вопрос: «Оцените интенсивность боли в наиболее неблагоприятный день по шкале от 1 до 10, где 0 - отсутствие боли, 10 - исключительно сильная боль». Средний показатель болей для исходных данных составил 6,3 для групп, получавших CDB-4124, и 6,1 для группы, получавшей Lucrin®. Статистически значительное снижение болей было очевидно в первый месяц в группах, получавших по 25 мг и 50 мг Proellex. На третий месяц во всех лечебных группах было статистически значительное снижение болей в сравнении с исходными данными, со следующими оценками: 3,7 ($p=0,03$) для доз 12,5 мг CDB-4124; 3,2 ($p=0,03$) для доз 25 мг CDB-4124; 1,6 ($p=0,015$) для доз 50 мг CDB-4124 и 1,5 ($p=0,016$) для Lucrin®. Эти связанные с дозировкой снижения продолжались до шестого месяца, в который значения интенсивности болей составили 2,0 ($p=0,008$), 2,8 ($p=0,023$), 0,6 ($p=0,004$) и 0,7 ($p=0,016$) соответственно. Через два месяца после окончания курса лечения боли возобновились и имели аналогичную интенсивность во всех четырех лечебных группах.

[000121] Женщины, получавшие Lucrin® во время исследования, в среднем испытывали снижение эстрогена до постклимактерического уровня (<20 пг/мл), начиная с третьего месяца курса лечения, и этот уровень сохранялся до шестого месяца. Этот результат был связан со статистически значительным повышением ($p=0,023$) в биомаркерах резорпции костной ткани в сравнении с исходными значениями в третий месяц курса лечения, и, следовательно, повысил риск rareфикации кости. Во время последующих приемов в шестом месяце, а затем еще через месяц, у женщин, проходивших лечение препаратом Lucrin®, все еще наблюдалось это повышение маркеров. Все дозы CDB-4124 поддерживали концентрации эстрогена значительно выше тех уровней, что наблюдались при лечении Lucrin®, и оставались в низком нормальном диапазоне (среднее > 40 пг/мл). Важно, что в третьем и шестом месяцах курса лечения значительных изменений в биомаркерах резорпции костной ткани при любых вариантах дозировки CDB-4124 не было. У женщин с постклимактерическими уровнями эстрогена наблюдался большой риск rareфикации кости и других заболеваний. По этой причине Lucrin® не показан для курса лечения длительностью более шести месяцев.

[000122] В общем, побочные эффекты CDB-4124 были умеренными и без систематического затрагивания систем отдельных органов. Хотя данное исследование и являлось небольшим, и из показателей безвредности невозможно сделать окончательные выводы, ни одного признака угрозы безопасности не наблюдалось.

[000123] У женщин, принимавших участие в исследовании, тщательно отслеживались изменения в структуре эндометрия. Данные, полученные в результате этих исследований, предполагают обратное воздействие в зависимости от дозы CDB-4124 на толщину эндометрия, определяемое ультразвуком. Были выполнены сравнения как с исходными показателями, так и с ультразвуковыми измерениями толщины эндометрия, полученными при первом контрольном наблюдении. Клинические данные показывают, что прогрессирующее утолщение эндометрия происходит при всех трех дозировках CDB-4124. Наиболее значительным утолщение эндометрия было при дозировке 12,5 мг и менее значительным – при дозировках

25 мг и 50 мг. После шести месяцев лечение дозами по 12,5 мг привело к статистически значительному увеличению в 10,9 мм ($p=0,016$) толщины эндометрия в сравнении с исходными показателями, в то время как лечение дозами по 25 мг и 50 мг показало статистически значимое изменение в 9,8 мм и 3,9 мм соответственно.

[000124] У всех четырех пациенток, у которых во время исследования наблюдались значительные кровотечения, толщина эндометрия была более 20 мм, и все они проходили лечение в течение пяти месяцев или более. В отдельном исследовании женщинам с фибромами матки ежедневно вводили CDB-4124 в дозах 12,5 мг, 25 мг или 50 мг в течение трех месяцев, начиная с 5-го дня менструального цикла каждой женщины. Ни у одной из пациенток, получавших дозы по 12,5 мг и 25 мг, не было эпизода значительного кровотечения, и по измерениям средняя толщина их эндометрия была менее 20 мм. Эти данные предполагают, что риск кровотечения связан как с продолжительностью курса лечения, так и с повышением толщины эндометрия.

Пример 11: Биопсии эндометрия у женщин из лечебных групп CDB-4124

[000125] Биопсии эндометрия были взяты у 27 женщин, проходивших лечение препаратом CDB-4124 в дозах 12,5 мг, 25 мг или 50 мг в течение шести месяцев, и у 31 женщины с фибромами матки, проходивших лечение CDB-4124 дозах 12,5 мг или 25 мг в течение трех месяцев. Пробы были оценены слепым методом обработки с использованием диагностической схемы WHO (Silverberg и др., новообразования тела матки: эпителиальные опухоли и другие подобные патологии. Tavassoli FA, Stratton MR, переиздания. Классификация WHO новообразований: патология и генетика новообразований молочной железы и половых органов женщины. Лион, Франция: IARC Press, 2003: 221-232). Для каждого образца был определен согласованный первичный конечный результат путем большинства голосов (согласие двух или более из трех патологов), или же при несогласии всех патологов ставился «наихудший» из трех диагнозов. Дополнительные результаты были зарегистрированы с использованием инструмента сбора

структурированных данных. Все первичные данные были предоставлены патологам-рецензентам, которые провели независимый анализ, ставший основой их выводов.

[000126] Для всех пациенток, проходивших лечение препаратом CDB-4124, результаты продемонстрировали согласованный первичный диагноз доброкачественного эндометрия без гиперплазии, интраэпителиальной неоплазии эндометрия или карцином. Таким образом, CDB-4124 подавлял эндометриальное разрастание при каждой протестированной концентрации. Результаты первичного диагноза не различались между пациентками с эндометриозом или фибромами матки и между пациентками, проходившими лечение тремя различными дозами, а также в течение трех или шести месяцев.

[000127] Среди категории «доброкачественные» были отмечены дополнительные вторичные результаты, наиболее значительным из которых является наличие кистозного расширения желез, аналогичного гистологической картине, недавно описанной у женщин, проходивших лечение другими модуляторами рецепторов прогестерона, такими как азоприснил, мифепристон и CDB-2914. Железистый эпителий в этих кистах различался по внешнему виду, но содержал нефизиологические комбинации плохо развитой секреторной активности, отмирающих клеток (апоптотических телец) и редких митозов. Другие кистозные железы были покрыты неактивным эпителием. Редкие железистые митозы, наблюдавшиеся при низких дозах CDB-4124, исчезли при дозах в 50 мг, что предполагает антипролиферативное полезное действие с увеличением дозы. Эта совокупность результатов в отношении кист и эпителия является новой и подпадает под спектр модулятора рецепторов прогестерона, связанного с изменениями эндометрия, недавно описанными для композиций данного класса. Тем не менее, CDB-4124 не вызывала утолщения стенок кровеносных сосудов и решетчатой структуры капиллярной картины, наблюдавшихся при использовании других модуляторов рецепторов прогестеронов.

[000128] Важно, что для всех лечебных доз наблюдалась положительная взаимосвязь между измеренной ультразвуковыми методами толщиной эндометрия и диагностированием кистозных желез при анализе патологами. Тем не менее, у женщин, получавших самые

низкие дозы CDB-4124, кистозные железы имели большее количество и размер, чем у женщин, получавших самую большую дозу. В группе, получавшей дозу по 12,5 мг, явно прослеживалась тенденция к увеличению толщины и количества кист в период между третьим и шестым месяцами. Эта связь толщины эндометрия с гистологическими кистами, ставшая еще прочней при увеличении длительности курса лечения, предполагает, что утолщение эндометрия возникает по причине развития железистого расширения. Важно, что введение CDB-4124 каждой лечебной группе начиналось на 5-ый день менструального цикла и, следовательно, у женщин ни одной из групп не было менструаций до прекращения приема препаратов.

[000129] Известно, что обширное образование glandулярных желез ложа эндометрия начинается вскоре после 5-го дня. См. рисунок 3. Васкуляризация и дальнейшая glandулярная деятельность ускоряются под воздействием прогестерона, начиная примерно с 14-го дня. Чтобы не связывать себя теорией, полагаем, что в отличие от женщин, входивших в лечебную группу, получавшую по 50 мг, у женщин из лечебных групп, получавших по 12,5 мг и 25 мг, препарат CDB-4124 не накапливался до концентраций, достаточных для полного блокирования прогестерона во время первого цикла женщин, что приводило к увеличению размера и количества кистозных желез под воздействием остаточных (незаблокированных) запасов прогестерона.

[000130] Введение CDB-4124, начинающееся во время лютеиновой фазы (т. е. на 14-ый день или позднее) менструального цикла, допускает наступление менструации во время первоначального курса лечения. Ожидается, что любые рано сформированные кистозные железы будут сброшены во время этих менструаций после того, как концентрации CDB-4124 станут достаточно высокими, чтобы блокировать прогестерон, и, тем самым, подавить сосудистое и железистое воздействие прогестерона на эндометрий. Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает режимы дозирования для лечения, среди прочего, эстроген-зависимых состояний, включающие в себя введение относительно низких концентраций таких антагонистов прогестерона, таких как CDB-4124, без нежелательного утолщения и

повышения ломкости эндометрия. Таким образом, настоящий раскрытый режим дозирования обеспечивает преимущества с точки зрения снижения или устранения, например, прорывного кровотечения, которое сопутствует утолщенному, хрупкому эндометрию, без необходимости вызывать периодические менструации во время курса лечения антагонистами прогестерона. Ожидается, что благоприятные результаты также будут получены (в относительно меньшем масштабе) при введении более высоких концентраций CDB-4124 в течение периода, начинающегося во время лютеиновой фазы менструального цикла женщины. Таким образом, ожидается, что при введении, например, 50 мг CDB-4124 в течение периода, начинающегося во время лютеиновой фазы менструального цикла женщины, дальнейшие снижения толщины эндометрия будут сравнимы с теми, что наблюдались в группе, получавшей лечение по 50 мг, приведенными в примере 10 (группа, в которой введение препарата начиналось на 5-ый день менструального цикла каждой женщины).

Пример 12: Введение низких концентраций антагониста прогестерона при лечении эндометриоза

[000131] Женщины, страдающие эндометриозом, были разделены на две группы: первая группа получала по 12,5 мг CDB-4124 в течение шести месяцев, начиная с 5-го дня менструального цикла каждой женщины; вторая группа получала по 12,5 мг CDB-4124 в течение шести месяцев, начиная с 15-го дня менструального цикла каждой женщины. Толщина эндометрия регулярно контролировалась в течение шести месяцев. У женщин второй группы утолщение эндометрия проявилось в меньшей степени, чем у женщин из первой группы, и предпочтительно добиться отсутствия утолщения эндометрия с одновременным снижением эндометриальных болей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения эстроген-зависимого состояния, выбранного из группы, состоящей из эндометриоза и фибром матки, включающий периодическое введение композиции, содержащей селективный модулятор рецепторов прогестерона (СМРП) в дозе от 2 мг до 80 мг, женщине, нуждающейся в этом, при этом указанное периодическое введение включает введение композиции ежедневно или через день в течение периода, составляющего по меньшей мере 30 дней, начинающегося во время лютеиновой фазы менструального периода указанной женщины, с последующим прекращением указанного введения посредством продолжающегося отсутствия лечения в течение количества дней, достаточных для того, чтобы у женщины наступила менструация, и последующим введением композиции ежедневно или через день в течение периода, составляющего по меньшей мере 30 дней, за которым следует прекращение указанного введения посредством продолжающегося отсутствия лечения в течение количества дней, достаточного для того, чтобы у женщины наступила менструация, с последующим повторением данного режима введения и прекращения введения для обеспечения лечения указанных состояний, где СМРП является фторированным стероидом с 17 α -алкил цепью.

2. Способ по п. 1, где эстроген-зависимым состоянием является эндометриоз.

3. Способ по п. 1, где лечение начинают в период с 14 по 25 день менструального цикла этой женщины.

4. Способ по п. 1, где указанную композицию вводят в дозировке 12,5 мг/день.

5. Способ по п. 1, где указанную композицию вводят в дозировке 5 мг/день.

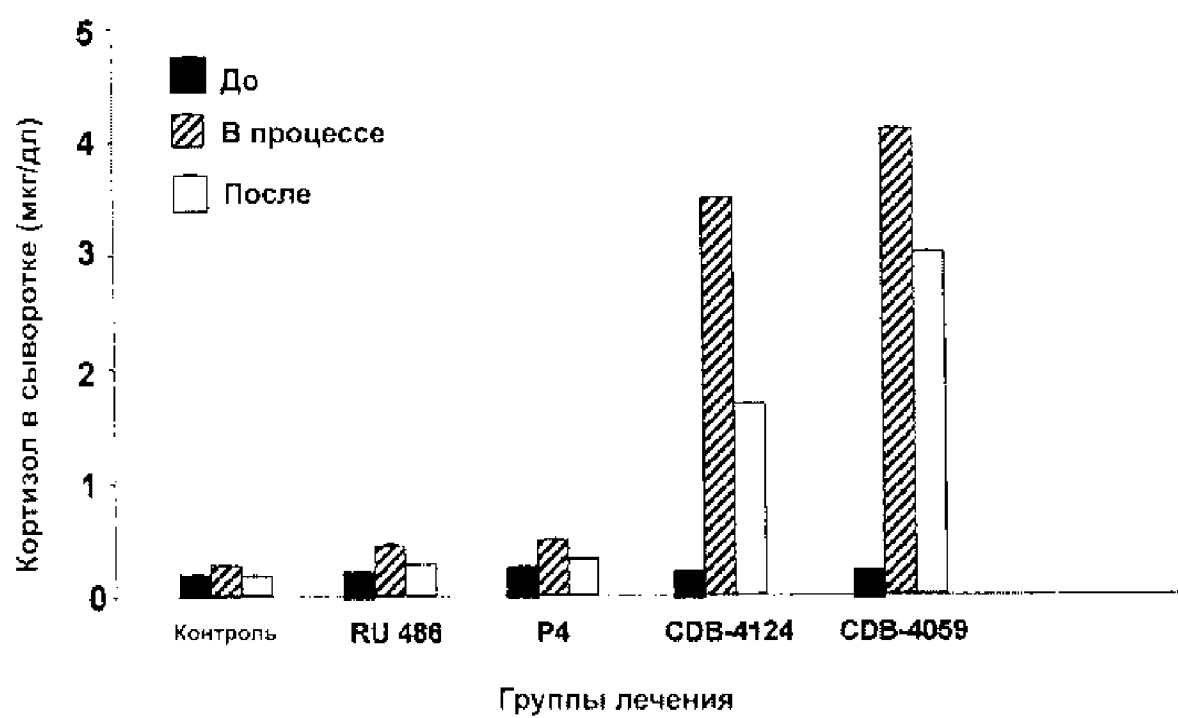
6. Способ по п. 1, где указанную композицию вводят в течение периода, составляющего по меньшей мере 6 месяцев,

7. Способ по п. 1, где указанное периодическое введение включает введение указанной композиции ежедневно или через день в течение периода, составляющего четыре месяца, начинающегося в течении лютеиновой фазы менструального цикла указанной женщины,

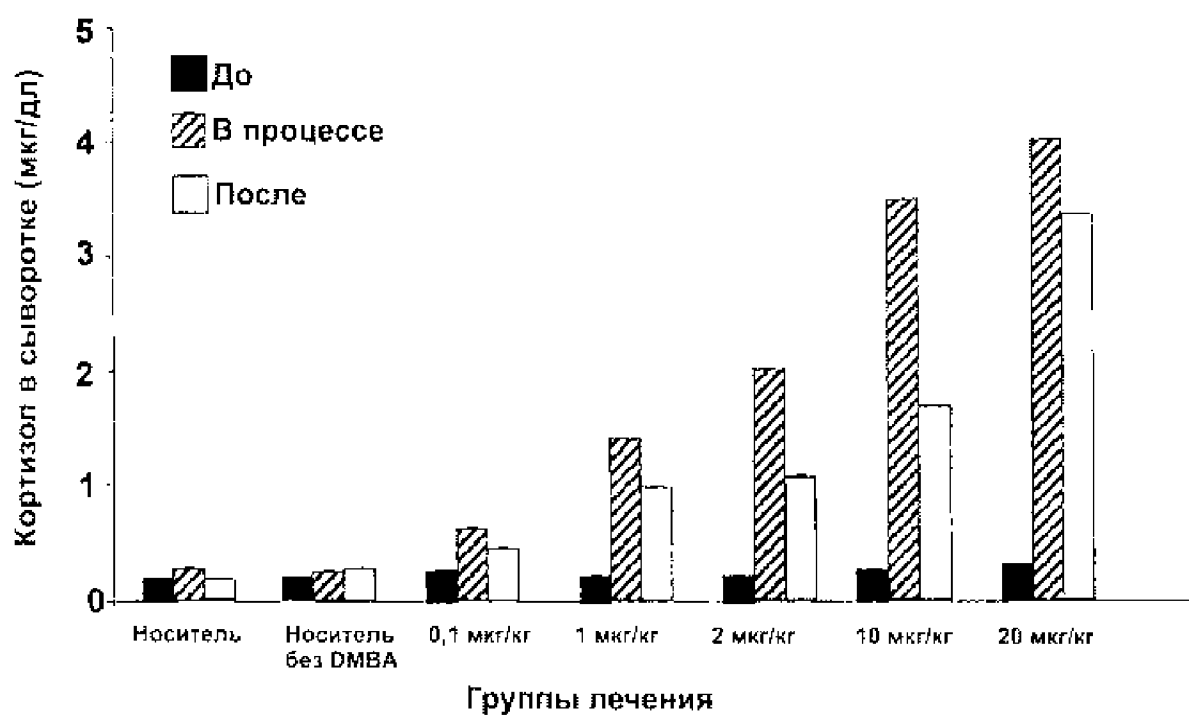
с последующим прекращением указанного введения посредством продолжающегося отсутствия лечения в течение количества дней, достаточного для того, чтобы у женщины наступила менструация, и последующим введением композиции ежедневно или через день в течение периода, составляющего четыре месяца, за которым следует прекращение указанного введения посредством продолжающегося отсутствия лечения в течение количества дней, достаточного для того, чтобы у женщины наступила менструация, с последующим повторением данного режима введения и прекращения введения для обеспечения лечения указанных состояний.

По доверенности

Фиг. 1



ФИГ. 2



Фиг. 3

Менструальный цикл

