

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201792524** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2018.04.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/567* (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.05.17

(54) **РЕЖИМ ПРИЕМА СЕЛЕКТИВНОГО МОДУЛЯТОРА РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНА (SPRM)**

(31) **15001475.1**

(32) **2015.05.18**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2016/061037**

(87) **WO 2016/184863 2016.11.24**

(71) Заявитель:

**БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Зайц Кристиан, Кнауте Рудольф, Цойн
Сюзан (DE)**

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антагонист рецептора прогестерона, а именно (11 β ,17 β)-17-гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он для лечения и/или профилактики фибромиом матки (миом, лейомиом матки), которую вводят пациенту с диагнозом фибромиомы матки, следуя конкретному режиму приема. Дополнительно изобретение относится к способу лечения фибромиом матки (миом, лейомиом матки) и/или для уменьшения размера фибромиом матки (миом, лейомиом матки) и симптомов, связанных с фибромиомами матки, следуя конкретному режиму приема, а также лечения тяжелых менструальных кровотечений (ТМК).

201792524
A1

201792524

A1

РЕЖИМ ПРИЕМА СЕЛЕКТИВНОГО МОДУЛЯТОРА
РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНА (SPRM)

5

Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей модулятор рецептора прогестерона, а именно (11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он для лечения и/или профилактики фибромиом матки (миом, лейомиом матки), которую ежедневно вводят пациенту с диагнозом фибромиомы матки, следуя конкретному режиму приема.

10

Кроме того, изобретение относится к способу лечения фибромиом матки (миом, лейомиом матки) и/или для уменьшения размера фибромиом матки (миом, лейомиом матки) и симптомов, связанных с фибромиомами матки, следуя конкретному режиму приема, а также лечения тяжелых менструальных кровотечений (ТМК).

15

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Фибромиомы матки (также называемые лейомиомами матки или миомами) представляют собой распространенные доброкачественные опухоли миометрия, которые, как сообщается, встречаются примерно у 30-40% всех женщин репродуктивного возраста. Они могут оставаться бессимптомными или вызывать аномальные кровотечения и/или связанные с массой симптомы в зависимости от их количества, размера и местоположения. При незначительной степени заболевания для направленной на уменьшение симптомов терапии используют различные лекарственные средства (например, комбинированные пероральные контрацептивы, прогестагены, содержащие железо пищевые добавки). Для краткосрочной терапии и/или в качестве стадии, предшествующей оперативному вмешательству, наиболее эффективным лечением являются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. Однако их применение ограничено до 6 месяцев из-за гипоэстрогенных побочных эффектов. До сих пор для окончательного лечения симптоматических лейомиом возможными терапевтическими методами главным образом являются хирургические.

25

30

Фибромиомы матки являются главной причиной для гистерэктомии. В настоящее время гистерэктомия является единственным радикальным способом лечения и исключает возможность рецидива.

5 Различные исследования предполагали стероидную зависимость роста миом, при котором критическую роль играет прогестерон. Это подтверждается тем фактом, что антагонисты рецептора прогестерона (РП) – такие как мифепристон (RU 486) – как было показано, уменьшают размер миом и связанных с ними симптомов. Следовательно, антагонисты РП могут предложить перспективную терапевтическую альтернативу, соответствующую потребности в долгосрочном медицинском лечении симптоматических фибромиом при помощи эффективного перорального средства, не обладающего клинически значимыми побочными эффектами. Мифепристон (RU 486) был описан в EP057115.

15 У Spitz и др. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2009, 21:318-324 раскрыты соединения, эффективные при лечении фибромиом матки, которые способствуют уменьшению болевых ощущений и кровотечения, и улучшению качества жизни, а также уменьшают размер миом. Длительное лечение связано с утолщением эндометрия, подтвержденным ультразвуком и гистологическими изменениями эндометрия. По-видимому, изменение эндометрия, такое как утолщение эндометрия, связано с железисто-кистозной дилатацией.

20 Антагонисты рецептора прогестерона с фторированной 17 α -боковой цепью были опубликованы в WO 98/34947 и у Fuhrmann et al., J. Med. Chem. 43, 5010 - 5016 (2000).

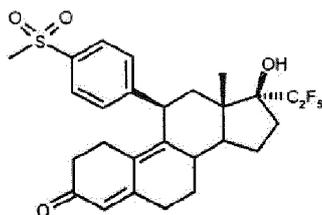
25 В исследовании PEARL I и PEARL II (N Engl J Med. 2012;366:409-420) женщины с обильным маточным кровотечением из-за наличия фиброзных опухолей были рандомизированы на прием ацетата улипристала (5 мг по сравнению с 10 мг перорально один раз в сутки) по сравнению с плацебо или внутримышечными инъекциями ацетата лейпролида в течение периода времени до 13 недель.

30 В заявке WO2009/134178 раскрыты способы лечения пролиферации эндометрия, в которых антагонисты прогестерона, такие как CDB-4124 используют в схеме приема в течение шести месяцев. К сожалению, введение относительно низкой концентрации CDB-4124 приводит к существенному утолщению эндометрия во время лечения.

В заявке WO2004/098517 описан режим приема, в котором женщине вводят комбинированную лекарственную форму эстрогена и прогестина в течение более 50 дней подряд.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он (соединение 1) формулы



10 или соли, сольваты или сольваты солей, включая все его кристаллические модификации для лечения и/или профилактики фибромиом матки (миом, лейомиом матки), где соединение 1 вводят в течение периода времени от двенадцати (12) недель до двадцати четырех (24) недель, после которого следует период перерыва, причем введение соединения 1 прекращают до того момента, пока не произойдет один (1) или два (2) случая кровотечения; необязательное
15 введение и периоды перерыва повторяют по меньшей мере один (1) раз.

Кроме того, изобретение относится к способу лечения фибромиом матки и уменьшения размера и симптомов, связанных с фибромиомами матки, а также лечения тяжелого менструального кровотечения (ТМК) путем введения пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение 1.

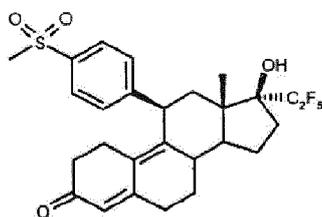
20 Соединение 1 представляет собой сильнодействующий селективный модулятор рецептора прогестерона (SPRM) и более конкретно конкурентный антагонист рецептора прогестерона (РП), создающий альтернативные варианты для лечения фибромиом матки. Аменорею наблюдали у здоровых лиц, которых подвергали лечению соединением 1, которое первоначально было описано в WO
25 02011/009531A1. Основной целью лечения является аменорея, то есть контроль чрезмерного маточного кровотечения. Неожиданно было обнаружено, что долгосрочное лечение соединением 1 представляется безопасным для нуждающегося в нем пациента. Действительно, аменорею наблюдали на ранней стадии и с высокой интенсивностью. Кроме того, наблюдали ингибирование
30 овуляции, было обнаружено, что уменьшилась тазовая боль, не была

зарегистрирована гипертрофия эндометрия (ТЕАЕ), и существенно уменьшался размер фибромиомы матки. В заключение не было представлено никаких важных данных о безопасности.

К тому же, было обнаружено, что короткие периоды перерыва (с одним или двумя случаями кровотечения) устраняют МПР-ассоциированные изменения эндометрия уже после одного кровотечения.

Описание

В первом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он (соединение 1) формулы



или соли, сольваты или сольваты солей, включая все его кристаллические модификации для лечения и/или профилактики фибромиом матки (миом, лейомиом матки), где соединение 1 вводят в течение периода времени от четырех (4) недель до одного (1) года, предпочтительно, от двенадцати (12) недель до двадцати четырех (24) недель.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция направлена на лечение и/или профилактику фибромиом матки, при котором соединение 1 вводят в течение периода времени от двенадцати (12) недель до двадцати четырех (24) недель, после которого следует период перерыва, причем введение соединения 1 прекращают до того момента, пока не произойдет один (1) или два (2) случая кровотечения; необязательное введение и периоды перерыва повторяют по меньшей мере один (1) раз.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция направлена на лечение и/или профилактику фибромиом матки при этом во время лечения дополнительно достигается аменорея. Предпочтительно, аменорея достигается по меньшей мере через 3 недели после введения. Предпочтительно, аменорея достигается у по меньшей мере 90% пациентов, которых подвергали лечению соединением 1 через 3 недели или 12 недель. Более предпочтительно,

аменорея достигается у по меньшей мере 90% пациентов, которых подвергали лечению соединением 1 через 3 недели.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция направлена на лечение и/или профилактику фибромиом матки, при котором дополнительно достигается ингибирование овуляции во время стадии а). Предпочтительно, ингибирование овуляции достигается по меньшей мере через 3 недели после введения.

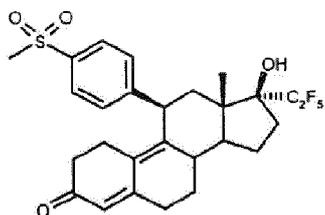
В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция направлена на лечение и/или профилактику фибромиом матки, при этом соединение 1 вводят ежедневно.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция направлена на лечение и/или профилактику фибромиом матки, при этом соединение 1 вводят ежедневно в дозе от 1 мг до 5 мг.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция направлена на лечение и/или профилактику фибромиом матки, при этом период введения соединения 1 повторяют по мере необходимости.

Предпочтительно, период введения соединения 1 повторяют по меньшей мере один (1) раз, но не более пяти (5) раз. Более предпочтительно, период введения соединения 1 повторяют по меньшей мере от двух (2) до трех (3) раз.

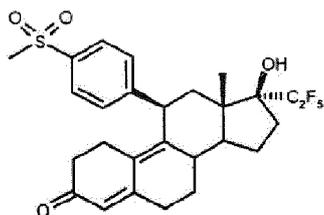
В одном варианте осуществления, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он (соединение 1) формулы



или соли, сольваты или сольваты солей, включая все его кристаллические модификации для лечения и/или профилактики фибромиом матки (миом, лейомиом матки), где соединение 1 вводят в течение периода времени в двенадцать (12) недель, шестнадцать (16) недель, двадцать (20) недель или двадцать четыре (24) недели, после чего следует перерыв, при этом введение

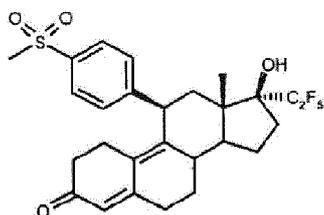
соединения 1 прекращают до того момента, пока не произойдет один (1) или два (2) случая кровотечения; необязательное введение и периоды перерыва повторяют по меньшей мере один (1) раз.

В одном варианте осуществления, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он (соединение 1) формулы



или соли, сольваты или сольваты солей, включая все его кристаллические модификации для лечения и/или профилактики фибромиом матки (миом, лейомиом матки), при этом 2 мг соединения 1 вводят ежедневно в течение периода времени в двенадцать (12) недель, шестнадцать (16) недель, двадцать (20) недель или двадцать четыре (24) недели, после чего следует перерыв, при этом введение соединения 1 прекращают до того момента, пока не произойдет один (1) или два (2) случая кровотечения; необязательное введение и периоды перерыва повторяют по меньшей мере один (1) раз.

Во втором аспекте изобретение относится к способу лечения фибромиом матки (миом, лейомиом матки) путем введения пациенту фармацевтической композиции, содержащей (11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он (соединение 1) формулы



или соли, сольваты или сольваты солей, включая все его кристаллические модификации, при котором соединение 1 вводят в течение периода времени от четырех (4) недель до одного (1) года, предпочтительно, от двенадцати (12) недель до двадцати четырех (24) недель, после чего следует перерыв, при этом введение соединения 1 прекращают до того момента, пока не произойдет один

(1) или два (2) случая кровотечения; необязательно введение, и перерыв повторяют по меньшей мере один (1) раз.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения фибромиом матки, при котором соединение 1 следует вводить в течение периода времени от четырех (4) недель до одного (1) года.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения фибромиом матки, при котором соединение 1 следует вводить в течение периода времени от двенадцати (12) недель до двадцати четырех (24) недель.

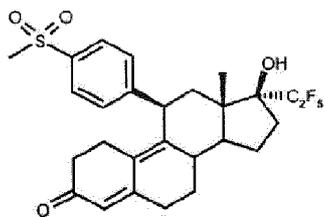
В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция направлена на лечение и/или профилактику фибромиом матки при этом во время лечения дополнительно достигается аменорея. Предпочтительно, аменорея достигается по меньшей мере через 3 недели после введения. Предпочтительно, аменорея достигается у по меньшей мере 90% пациентов, которых подвергали лечению соединением 1 через 3 недели или 12 недель. Более предпочтительно, аменорея достигается у по меньшей мере 90% пациентов, которых подвергали лечению соединением 1 через 3 недели.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения фибромиом матки, при котором во время лечения дополнительно достигается ингибирование овуляции. Предпочтительно, ингибирование овуляции достигается по меньшей мере через 3 недели после введения.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения фибромиом матки, при котором соединение 1 вводят ежедневно.

В настоящую заявку включены варианты осуществления и предпочтительные признаки, описанные выше.

В третьем аспекте, изобретение относится к способу уменьшения размера фибромиом матки (миом, лейомиом матки) и/или уменьшения симптомов, связанных с фибромиомами матки путем введения пациенту фармацевтической композиции, содержащей (11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он (соединение 1) формулы



или соли, сольваты или сольваты солей, включая все его кристаллические модификации, при котором соединение 1 вводят в течение периода времени от четырех (4) недель до одного (1) года, предпочтительно, от двенадцати (12) 5 недель до двадцати четырех (24) недель, после чего следует период перерыва, при котором введение соединения 1 прекращают до того момента, пока не произойдет один (1) или два (2) случая кровотечения; необязательно введение и перерыв повторяют по меньшей мере один (1) раз.

Уменьшение размера фибромиом матки (миом, лейомиом матки) и/или 10 уменьшение симптомов, связанных с фибромиомами матки является частичным или полным.

Симптомы, связанные с фибромиомами матки, представляют собой тяжелое менструальное кровотечение (ТМК), боль или сдавливание, такие как тазовые боли, боли в спине, боли в ногах или сдавливание, длительные менструальные 15 периоды, частое мочеиспускание или запоры.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу уменьшения размера фибромиом матки (миом, лейомиом матки) и/или уменьшения симптомов, связанных с фибромиомами матки, при котором 20 соединение 1 следует вводить в течение периода времени от четырех (4) недель до одного (1) года.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу уменьшения размера фибромиом матки (миом, лейомиом матки) и/или уменьшения симптомов, связанных с фибромиомами матки, при котором 25 соединение 1 следует вводить в течение периода времени от двенадцати (12) недель до двадцати четырех (24) недель.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу уменьшения размера фибромиом матки (миом, лейомиом матки) и/или уменьшения симптомов, связанных с фибромиомами матки при этом во время 30 лечения дополнительно достигается аменорея. Предпочтительно, аменорея достигается по меньшей мере через 3 недели после введения. Предпочтительно,

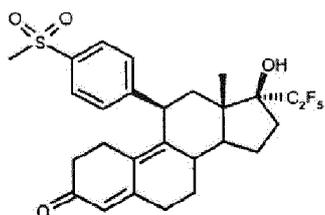
амеорея достигается у по меньшей мере 90% пациентов, которых подвергали лечению соединением 1 через 3 недели или 12 недель. Более предпочтительно, амеорея достигается у по меньшей мере 90% пациентов, которых подвергали лечению соединением 1 через 3 недели.

5 В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу уменьшения размера фибромиом матки (миом, лейомиом матки) и/или уменьшения симптомов, связанных с фибромиомами матки, при котором во время лечения достигается ингибирование овуляции. Предпочтительно, ингибирование овуляции достигается по меньшей мере через 3 недели после
10 введения.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения фибромиом матки, при котором соединение 1 вводят ежедневно.

15 В настоящую заявку включены варианты осуществления и предпочтительные признаки, описанные выше.

В четвертом аспекте, изобретение относится к способу лечения тяжелого менструального кровотечения (ТМК) путем введения пациенту фармацевтической композиции, содержащей (11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он (соединение 1)
20 формулы



В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения тяжелого менструального кровотечения (ТМК), при котором во время лечения достигается аменорея. Предпочтительно, аменорея достигается по меньшей мере через 3 недели после введения соединения 1.

5 В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения тяжелого менструального кровотечения (ТМК), при котором соединение 1 следует вводить в течение периода времени от четырех (4) недель до одного (1) года.

10 В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения тяжелого менструального кровотечения (ТМК), при котором соединение 1 следует вводить в течение периода времени от двенадцати (12) недель до двадцати четырех (24) недель.

15 В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения тяжелого менструального кровотечения (ТМК), при этом во время лечения дополнительно достигается аменорея. Предпочтительно, аменорея достигается по меньшей мере через 3 недели после введения. Предпочтительно, аменорея достигается у по меньшей мере 90% пациентов, которых подвергали лечению соединением 1, через 3 недели или 12 недель. Более предпочтительно, аменорея достигается у по меньшей мере 90% пациентов, которых подвергали
20 лечению соединением 1, через 3 недели.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения тяжелого менструального кровотечения (ТМК), при котором во время лечения дополнительно достигается ингибирование овуляции. Предпочтительно, ингибирование овуляции достигается по меньшей мере через
25 3 недели после введения.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения тяжелого менструального кровотечения (ТМК), при котором соединение 1 вводят ежедневно.

30 В пятом аспекте, изобретение относится к соединению 1, определенному как (11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он формулы

котором во время лечения дополнительно достигается ингибирование овуляции. Предпочтительно, ингибирование овуляции достигается по меньшей мере через 3 недели после введения.

5 В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению в способе лечения и/или профилактики фибромиом матки, при этом соединение 1 вводят ежедневно в стадии а) в дозе от 1 мг до 5 мг.

В настоящую заявку включены варианты осуществления и предпочтительные признаки, описанные выше/ниже.

Предпочтительные признаки, применимые для первого-пятого аспектов:

10 Лечение фибромиом матки в соответствии с изобретением означает, что соблюдая прием фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, размер фибромиом матки снижается частично или полностью, или снижаются частично или больше не подтверждаются/обнаруживаются известные симптомы, такие как тяжелое менструальное кровотечение (ТМК) или тазовая боль, связанная с фибромиомами матки.

15 Пациентом является человек женского пола, нуждающийся в лечении, из-за наличия диагностированных фибромиом матки или страдающий от связанных с фибромиомами матки симптомов, таких как тяжелое менструальное кровотечение (ТМК), боль или сдавливание, такие как тазовые, боли в спине, боли в ногах или сдавливание, длительные менструальные циклы, частое мочеиспускание или запоры.

20 Наиболее распространенными симптомами, связанными с фибромиомами матки, являются тазовая боль и тяжелые менструальные кровотечения. Преимущественным симптомом для лечения является тяжелое менструальное кровотечение (ТМК).

25 Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит соединение 1, которое предпочтительно ежедневно вводят пациенту в пределах приблизительно от 0.7 до 5 мг, от 0.7 до 4.5 мг, от 1 до 4.5 мг, от 1 до 4 мг, от 1.5 до 3.5 мг или от 1.5 до 3 мг соединения 1 или его соли независимо друг от друга. Более предпочтительно, соединение 1 вводят пациенту в пределах приблизительно от 0.7 до 5 мг, от 1 до 4 мг или от 1.5 до 3 мг. Еще более предпочтительно, соединение 1 вводят пациенту в пределах приблизительно от 1 до 5 мг или от 1 до 4 мг. Еще более предпочтительно вводят 2 мг соединения 1.

Предпочтительно пациенту вводят 0.5 мг, 0.7 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг или 5 мг соединения 1. Более предпочтительно пациенту вводят 2 мг, 3 мг или 4 мг соединения 1. Еще более предпочтительно вводят 2 мг соединения 1.

5 Следует понимать, что дозировка «приблизительно 2 мг» означает любую дозу от 1.5 до 2.5 мг соединения 1. Предпочтительно, доза составляет 2 мг соединения 1.

Соединение 1 вводят в течение периода времени от четырех (4) недель до одного (1) года, предпочтительно от одиннадцати (11) недель до двадцати пяти (25) недель.

10 Предпочтительно соединение 1 вводят в течение периода времени от одиннадцати (11) недель до тринадцати (13) недель, от пятнадцати (15) недель до семнадцати (17) недель, девятнадцати (19) недель до двадцати одной (21) недели или от двадцати трех (23) недель до двадцати пяти (25) недель.

15 Соединение 1 вводят в течение периода времени от двенадцати (12) недель до двадцати четырех (24) недель.

Предпочтительно соединение 1 вводят в течение периода времени в двенадцать (12) недель, шестнадцать (16) недель, двадцать (20) недель или двадцать четыре (24) недели.

20 Более предпочтительно, соединение 1 вводят в течение периода времени в двенадцать (12) недель, или двадцать четыре (24) недели.

Еще более предпочтительно, соединение 1 вводят в течение периода времени в двенадцать (12) недель.

Еще более предпочтительно, соединение 1 вводят в течение периода времени в двадцать четыре (24) недели.

25 Более предпочтительно, соединение 1 вводят в течение периода времени в шестнадцать (16) недель, или двадцать (20) недель.

Еще более предпочтительно, соединение 1 вводят в течение периода времени в шестнадцать (16) недель.

30 Еще более предпочтительно, соединение 1 вводят в течение периода времени в двадцать (20) недель.

Предпочтительно, соединение 1 вводят в течение периода времени от двенадцати (12) недель до шестнадцати (16) недель, от шестнадцати (16) недель до двадцати (20) недель или от двадцати (20) недель до двадцати четырех (24) недель.

Предпочтительно, соединение 1 вводят ежедневно.

5 Не обязательно, прерывание введения от одного (1) до четырех (4) дней происходит в течение периода времени от двенадцати (12) недель до двадцати четырех (24) недель введения или любого другого периода введений, как определено выше.

Период введения, определенный выше, должен пониматься как включающий в себя вариабельность в + или – 1 или 2 дня.

Предпочтительно, во время периода перерыва происходит один (1) случай кровотечения.

10 Предпочтительно, во время периода перерыва происходят два (2) случая кровотечения.

Не обязательно, введение и период перерыва после введения повторяют по меньшей мере один (1) раз, но не более чем от двух (2) до десяти (10) раз. Повторное введение начинается в течение первых 3 дней первого случая кровотечения после предыдущего введения.

15 Первое введение начинается в течение первых десяти (10) дней менструального цикла женщины.

Во время лечения у пациента не происходят другие менструации.

20 Кроме того, фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель определяют как наполнитель (такой как сахара, такие как лактоза, сахароза, декстроза и декстраты; сахарные спирты, такие как маннит, сорбит и ксилит); карбонаты и фосфаты щелочноземельных металлов, такие как карбонат кальция и фосфат кальция; целлюлозы, такие как порошкообразная целлюлоза и микрокристаллическая целлюлоза; коллоидный диоксид кремния; диоксид титана; каолин; тальк), или смазывающие вещества (такие как стеарат магния).

Изобретение охватывает все соли, сольваты или сольваты солей, включая все кристаллические модификации (11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-она.

30 Фармацевтическая композиция находится в соответствующей форме для внутривенного (в.в.), внутримышечного (в.м.) или перорального введения. Предпочтительно, пероральная форма для введения представляет собой лекарственную форму, такую как таблетка, капсула или раствор.

Тем не менее, по выбору может возникать необходимость в отклонении от заявленных количеств, а именно в зависимости от массы тела, способа введения, индивидуального ответа на активное вещество, типа препарата и момента времени или интервала, в которые происходит применение. Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточным использовать меньше, чем 5 указанное минимальное количество, тогда как в других случаях вышеуказанный верхний предел должен быть превышен. В случае введения больших количеств может быть целесообразным распределять их на несколько отдельных доз в течение суток.

10 Предпочтительно, период введения соединения 1 повторяют по меньшей мере один (1) раз, но не более пяти (5) раз. Более предпочтительно, период введения соединения 1 повторяют по меньшей мере от двух (2) до трех (3) раз.

Определения

15 Фармацевтическая композиция может быть представлена в форме пероральной лекарственной формы, дополнительно содержащей фармацевтически приемлемый наполнитель и/или по меньшей мере одно или большее количество других активных веществ, в частности активных веществ, известных для лечения и/или профилактики вышеупомянутых заболеваний.

20 В качестве солей в рамках настоящего изобретения предпочтительны физиологически приемлемые соли соединений в соответствии с изобретением. Тем не менее, также могут быть включены соли, которые сами по себе не пригодны для фармацевтического применения, но могут быть использованы, например, для выделения или очистки соединений в соответствии с изобретением.

25 Физиологически приемлемые соли соединения в соответствии с изобретением включают - когда они содержат основную функцию - соли с неорганическими или органическими кислотами, в частности минеральными кислотами, карбоновыми кислотами и сульфоновыми кислотами, например, соли хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, 30 фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, толуолсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, нафталиндисульфоновой кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, пропионовой кислоты, молочной кислоты, винной кислоты, яблочной кислоты,

лимонной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты и бензойной кислоты.

Физиологически приемлемые соли соединения в соответствии с изобретением включают - когда они содержат кислотную функцию – соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов или соли аммония, такие 5
которые могут быть получены путем взаимодействия с соответствующими неорганическими или органическими основаниями. Можно упомянуть, в качестве примера и предпочтительно, соли щелочных металлов (например, соли натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция и магния) и соли аммония, полученные из аммиака или органических аминов с 1 - 16 атомами углерода, такие как, например и предпочтительно, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, бициклогексиламин, диметиламиноэтанол, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, этилендиамин, N-метилпиперидин, N-метилглюкамин, D-метилглюкамин, этилглюкамин, 1,6-гексадиамин, глюкозамин, N-метилглицин, 2-амино-1,3-пропандиол, трис-гидроксиметил-аминометан и 1-амино-2,3,4-бутантриол.

Те формы соединения в соответствии с изобретением, которые в твердом или жидком состоянии способны образовывать аддукт с молекулами растворителя, в рамках объема изобретения обозначены как сольваты. Растворитель может присутствовать в стехиометрических или даже нестехиометрических соотношениях. В случае стехиометрических сольватов, их также называют геми-, (полу-), моно-, сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- и т. д. сольватами. Гидраты представляют собой особую форму сольватов, в которых 20
координация происходит с водой.

Случай кровотечения представляет собой по меньшей мере один день менструального кровотечения.

Фибромиома матки полностью уменьшена означает, что фибромиомы матки не могут быть обнаружены обычными методами (ультразвук).

Соединение в соответствии с изобретением вводят пациенту, 30
нуждающемуся в лечении и страдающему от фибромиом матки и симптомов, связанных с фибромиомами матки, таких как тяжелое менструальное кровотечение (ТМК), боль или сдавливание, такие как тазовые боли, боли в спине, боли в ногах или сдавливания, длительные менструальные периоды,

частое мочеиспускание или запор. Пациент, нуждающийся в лечении, представляет собой млекопитающее женского пола, и более конкретно человека женского пола.

Период перерыва означает период времени, когда прекращают введение субъекту (человек женского пола) соединения 1 и когда происходят один (1) или два (2) случая кровотечения.

Длительное лечение соответствует лечению, длящемуся более чем 3 месяца.

Краткосрочное лечение соответствует лечению, длящемуся менее 3 месяцев.

Один год означает 12 месяцев.

Фармацевтическая эффективность соединения в соответствии с изобретением может быть объяснена его действием в качестве антагониста рецептора прогестерона и, следовательно, его антагонизирующим действием на рецептор прогестерона.

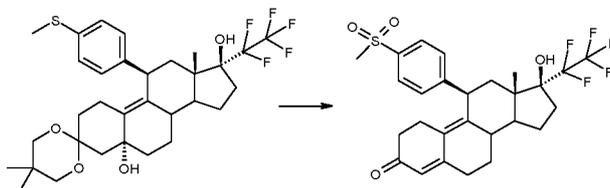
Экспериментальная часть

Соединение 1 в соответствии с изобретением проявляет непредвиденный, ценный фармакологический, фармакокинетический и фармакодинамический профиль действия.

Нижеследующие примеры служат для пояснения изобретения, никоим образом не ограничивая его.

Пример 1: Путь синтеза соединения 1

(11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он



5 г описанного выше соединения растворяли в смеси из 140 мл ТГФ и 140 мл метанола. Раствор 20 г Охоне[®] в 94 мл воды медленно добавляли по каплям при 0°C. Затем его перемешивали еще 3,5 часа при 0°C. Затем к реакционной смеси добавляли смесь воды и дихлорметана. Фазы разделяли и

водную фазу несколько раз экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле. Это обеспечивает 3,8 г

5 указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ = 7.86 d (2H); 7.40 d (2H); 5.81 sbr (1H); 4.50 dbr (1H); 3.07 s (3H); 0.51 s (3H).

Пример 2: Эффективность и безопасность соединения 1 у пациентов с диагнозом фибромиомы матки

10 Протокол исследования:

В качестве участников в исследование включены женщины, в возрасте от 18 до 50 лет, с фибромиомой матки, подтвержденной трансвагинальным или абдоминальным ультразвуковым исследованием при скрининге с по меньшей мере 1 фибромиомой матки с наибольшим диаметром ≥ 3.0 см и тяжелым

15 менструальным кровотечением (ТМК) >80 мл. Первичной переменной эффективности является аменорея (да/нет), определяемая как незапланированное кровотечение/кровянистые выделения после окончания первого случая кровотечения, контролируемого до конца соответствующего лечения.

Группы лечения A1, B1: 30 участников в каждой

20 Группы лечения A2, B2: 6 участников в каждой

- A1: соединение 1: 2 мг (12 недель), соединение 1: 2 мг (12 недель),

- A2: плацебо (12 недель), соединение 1: 2 мг (12 недель),

- B1: соединение 1: 2 мг (12 недель), 1 случай кровотечения, соединение 1: 2 мг (12

25 недель),

- B2: плацебо (12 недель), 1 случай кровотечения, соединение 1, 2 мг (12 недель).

Цель клинического исследования: наличие аменореи через 12 недель и до 24 недель лечения.

30 Аменорея выбрана в качестве первичной конечной точки эффективности для оценки патологии фибромиомы матки.

Пример 3: Толщина эндометрия и МПР-ассоциированные изменения эндометрия после 3-месячного лечения соединением 1

5 Рандомизированное, параллельное, двойное слепое, плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование для оценки эффективности различных доз соединения 1, где первичная переменная эффективности представляет собой толщину эндометрия и вторичная переменная эффективности представляет собой МПР-ассоциированные изменения эндометрия у субъектов с фибромиомами матки в течение 3-месячного лечения [1 X 12 недель/84 дня]

10 **Протокол исследования (N°15788):**

Исследуемое лекарственное средство: соединение 1

Дозировки: 0.5 мг, 1 мг, 2 мг, или 4 мг однократно ежедневно

Способ введения: перорально

Продолжительность лечения: 1 X 12 недель (84 дня)

15 Референтный препарат: Плацебо

Продолжительность лечения: 1 X 12 недель (84 дня)

Диагноз и основные критерии для включения:

20 Подходящими для включения в исследование были женщины, в возрасте от 18 до 50 лет, с фибромиомой матки, подтвержденной трансвагинальным или абдоминальным ультразвуковым исследованием при скрининге с по меньшей мере 1 фибромиомой матки с наибольшим диаметром 3 см и тяжелым менструальным кровотечением (ТМК) 80 мл.

Число женщин: 279 участников (см. “n” в таблице ниже)

Период отбора:

25 После скринингового визита 1 (Визит 1), был проведен период отбора продолжительностью до 90 дней, чтобы обеспечить полные результаты о всех базовых оценок. В течение период отбора, участники продемонстрировали пригодность, включая наличие по меньшей мере 1 фибромиомы матки с максимальным диаметром в 3 см и диагнозом ТМК, определяемым как
30 менструальная кровопотеря 80 мл, которая была определена при помощи менструальной пиктограммы (МП) во время случая кровотечения после скринингового визита 1 (визит 1). Были приложены все усилия, чтобы свести к минимуму продолжительность периода отбора. Биопсию эндометрия проводили во время скринингового визита 2.

Первая биопсия: Биопсия во время периода отбора:

Первую биопсию эндометрия проводили на 9-й день +/- 2 первого или второго менструального цикла после скринингового визита 1, т.е. во время скринингового визита 2.

5 Вторая биопсия: Биопсию определяли путем рандомизации. Это означает, что участники были рандомизированы до момента времени второй биопсии и были проинформированы о группе, в которой они находятся, непосредственно после рандомизации с последующей стратификацией по группе доз. У каждого участника была биопсия в один из следующих 4 моментов времени: между 8
10 недель и 12 недель лечения.

Если участник был рандомизирован до этого момента времени, то биопсия была запланирована на 9-й день +/- 2 первого менструального цикла после визита во время лечения 2 (что соответствовало визиту 5), т.е. в течение последних 4 недель лечения исследуемым лекарственным средством. Если
15 менструальное кровотечение не происходит между визитом во время лечения 2 (визит 5) и визитом в конце лечения (ЕоТ) (визит 6), то биопсию проводили во время визита в конце лечения (ЕоТ) (визит 6).

После первого менструального кровотечения после окончания лечения:

20 Если участник был рандомизирован до этого момента времени, то биопсия была запланирована на 9-й день +/- 2 первого менструального цикла после окончания лечения. Если менструальное кровотечение не происходило до 12 недель после окончания лечения, т.е. до визита последующего наблюдения 2 (Визит 8), то биопсию проводили во время визита последующего наблюдения 2 (Визит 8) и рассматривали как индукцию кровотечения.

25 После второго менструального кровотечения после окончания лечения:

Если участник был рандомизирован до этого момента времени, то биопсия была запланирована на 9-й день +/- 2 второго менструального цикла после
окончания лечения. Если менструальное кровотечение не происходило до 12
недель после окончания лечения, т.е. до визита последующего наблюдения 2
30 (визит 8), то биопсию проводили во время визита последующего наблюдения 2 (визит 8) и рассматривали как индукцию кровотечения.

После третьего менструального кровотечения после окончания лечения:

Если участник был рандомизирован до этого момента времени, то биопсия была запланирована на 9-й день +/- 2 третьего менструального цикла после

окончания лечения. Если менструальное кровотечение не происходило до 12 недель после окончания лечения, т.е. до визита последующего наблюдения 2 (визит 8), то биопсию проводили во время визита последующего наблюдения 2 (визит 8) и рассматривали как индукцию кровотечения.

5 Третья биопсия: В конце последующего наблюдения, т.е. 21 - 24 недели после окончания лечения.

10 Третью биопсию эндометрия проводили во время визита последующего наблюдения 3 (визит 9), которая была запланирована на 9-й день +/- 2 менструального цикла, который начинался после 20-й недели после окончания
15 лечения. Если случай кровотечения не происходил, то визит 9 проводили через 24 недели после окончания лечения, т.е. визит 9 состоялся в период 21 - 24 недели после окончания лечения у всех участников. Если вторая биопсия эндометрия была проведена менее чем за 6 недель до запланированной даты третьей биопсии эндометрия, а патологические признаки отсутствовали, то
15 третья биопсия эндометрия не требовалась.

В некоторых ситуациях дополнительно необходимо проводить внеплановые биопсии эндометрия.

Период лечения:

20 Пригодных участников в равной степени рандомизировали в одну из групп лечения (плацебо, 0.5 мг, 1 мг, 2 мг или 4 мг соединения 1). Лечение начинали во время первой недели менструального цикла после рандомизации. Период лечения состоял из 12 недель (84 дня) ежедневного приема таблеток.

Период последующего наблюдения:

25 После окончания лечения за участниками осуществляли последующее наблюдение в течение 21 - 24 недель (период последующего наблюдения). Если спонтанное менструальное кровотечение не произошло до 12 недель после
30 окончания лечения, то проводили дополнительное трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУ) и биопсию эндометрия с последующей индукцией кровотечения, при наличии показаний. В случае обнаружения признаков, требующих дальнейшего последующего наблюдения, были
30 запланированы дополнительные визиты в соответствии с обычной стандартной практикой.

Фигура 1: Обзор плана клинического исследования

ЕоТ: Визит в конце лечения

FUP1, 2, 3: Визит последующего наблюдения 1, 2, 3

RND: Визит рандомизации

5 SCR1, 2: Скрининговый визит 1, 2

T1, 2: Визит во время лечения 1, 2

Измерение эффективности:

- биопсии эндометрия

- мазок из шейки матки

10 - трансвагинальное ультразвуковое исследование ТВУ (толщина эндометрия, яичники)

Участников, у которых обнаруживали толщину эндометрия (двойной слой) >18 мм (или подозрительная картина кровотечения, например, непрерывные кровянистые выделения, необычное тяжелое кровотечение), сразу оценивали с помощью дополнительной биопсии эндометрия.

15

Результаты:

При лечении не наблюдалось четкой тенденции к увеличению толщины эндометрия. Толщину эндометрия измеряли через 3 месяца лечения, см. Таблицу 1. В конце периода последующего наблюдения, биопсии эндометрия продемонстрировали доброкачественные изменения в гистологии эндометрия (МПП-ассоциированные изменения эндометрия) и были представлены во всех доступных образцах. Это не были случаи гиперплазии.

20

Следовательно, в ходе лечения не возникало критических обнаруженных нарушений эндометрия.

25

Кроме того, МПП-ассоциированные изменения эндометрия (изменения эндометрия, связанные с приемом модулятора рецептора прогестерона) возвращались на фоновый уровень во время последующего наблюдения, Фигура 2. Данные указывают, что МПП-ассоциированные изменения эндометрия уже устранены после одного кровотечения.

Таблица 1: Толщина эндометрия через 3 месяца лечение

	Плацебо n=52	0.5 мг Ср01 n=57	1 мг Ср01 n=56	2 мг Ср01 n=58	4 мг Ср01 n=56
Средняя толщина эндометрия в ЕоТ, мм (макс, SD)	8.5 (18.0, 3.9)	9.0 (27.0, 5.2)	10.0 (41.0, 7.0)	7.5 (27.0, 4.7)	8.5 (20.0, 4.9)
Участники с максимальной толщиной эндометрия >18 мм, n (%)	2 (3.6)	2 (3.4)	7 (12.5)	2 (3.5)	0

ЕоТ: Конец лечения

Ср01: соединение 01

5 n: Количество участников

макс: Максимум

SD: Стандартное отклонение

Выборка для оценки безопасности (n =300)

10 **Фигура 2:** МПР-ассоциированные изменения эндометрия в биопсии после 1-го/2-го/3-го случаев кровотечения (менструация). Фармакодинамические воздействия на эндометрий. Процентное соотношение участников с МПР-ассоциированными изменениями эндометрия.

ЕоТ: Конец лечения

VL: Исходный уровень

15 **Пример 4: Аменорея после 3-месячного лечения соединением 1 и ацетатом улипристала (UPA)**

20 Рандомизированное, параллельное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование для оценки эффективности различных доз соединения 1, где первичная переменная эффективности представляет собой аменорею, у участников с фибромиомами матки в течение 3-месячного лечения [1 X 12 недель /84 дня]

Протокол исследования (N°15788):

Исследуемое лекарственное средство: соединение 1

Дозировки: 0.5 мг, 1 мг, 2 мг, или 4 мг однократно ежедневно

25 Способ введения: перорально

Продолжительность лечения: 1 X 12 недель (84 дня)

Референтный препарат: Плацебо

Продолжительность лечения: 1 X 12 недель (84 дня)

Диагноз и основные критерии для включения участников:

5 На зачисление в исследование имели право женщины в возрасте от 18 до 50 лет, с фибромиомами матки подтвержденной трансвагинальным или абдоминальным ультразвуковым исследованием при скрининге с по меньшей мере 1 фибромиомой матки с наибольшим диаметром 3 см и тяжелым менструальным кровотечением (ТМК) 80 мл.

10 Число женщин: 279 участников

Период отбора:

15 После скринингового визита 1 (Визит 1), был период отбора продолжительностью до 90 дней, чтобы обеспечить полные результаты всех исходных оценок. Во время периода отбора, участники должны были продемонстрировать пригодность, включая наличие по меньшей мере 1 фибромиомы матки диаметром максимум 3 см и диагноз ТМК, определяемый как менструальная кровопотеря 80 мл, оцененная посредством менструальной пиктограммы (МП) во время случая кровотечения после скринингового визита 1 (Визит 1). Необходимо приложить все усилия, чтобы свести к минимуму продолжительность периода отбора.

Период лечения:

25 Подходящих участников равным образом рандомизировали в одну из групп лечения (плацебо, 0.5 мг, 1 мг, 2 мг или 4 мг соединения 1). Лечение начинали во время первой недели менструального цикла после рандомизации. Период лечения состоял из 12 недель (84 дня) ежедневного приема таблеток.

Измерение эффективности:

- ежедневное документирование интенсивности кровотечения (электронный дневник или eDiary)
- менструальная пиктограмма МП (электронный дневник или eDiary)
- 30 - сбор санитарно-гигиенических изделий для анализа менструальной кровопотери методом щелочного гематина (АН)

Время до начала аменореи:

Начало аменореи определяется в первый день, когда менструальная кровопотеря (оцененная при помощи МП) для всех последующих 28-дневных периодов до конца периода лечения составляет менее 2 мл.

5 Первичная цель оценивает кривую доза - ответная реакция на основе первичной конечной точки у женщин с аменореей по дозе.

Результаты:

10 Соединение 1 показало зависимость от дозы индукцию аменореи у участников. Тяжелое менструальное кровотечение снижается быстро и устойчиво. Большинство из участников даже достигали аменореи уже во время лечения, см. Фигуру 3.

В конце лечения (ЕоТ = 3 месяца), у 91.65% из участников, которых подвергали лечению посредством 2 мг соединения 1, проявилась аменорея (< 2 мл кровотечения), см. таблицу 2.

15 Таблица 2: Аменорея, вызванная соединением 1 (< 2 мл) в ЕоТ по сравнению с ацетатом улипристала (UPA)

Параметр	Плацебо	0.5 мг Ср01	1 мг Ср01	2 мг Ср01	4 мг Ср01	5 мг Улипристала ацетат*
Аменорея (< 2 мл) в ЕоТ (%) 12 недель	7.63	66.63	87.09	91.65	89.81	~ 75

Ср01: соединение 01

ЕоТ: Конец лечения

20 *: Данные от Jacques Donnez и др.

Сопоставимое исследование и его результаты были представлены Jacques Donnez и др. в "The new England journal of medicine". (Donnez, Jacques et al*. "Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids". N. Engl. J. Med. (2012): 366;5.)

25 Таблица 3: Аменорея, вызванная при помощи ацетата улипристала (UPA) (< 2 мл) в ЕоТ

Параметр	Ацетат улипристала 5 мг
≤ 2 мл, указывающий аменорею — кол./общее кол. (%) ЕоТ 13 недель	70/93 (75)

ЕоТ: Конец лечения

Фигура 3: Эффективность соединения 1 в отношении тяжелого менструального кровотечения (ТМК)

5 Ср01: соединение 01

Пример 5 Аменорея после 3-месячного по сравнению с 6-месячным лечением соединением 1

10 Рандомизированное, параллельное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование для оценки эффективности дозы в 2 мг соединения 1, где первичная переменная эффективности представляет собой аменорею, у участников с фибромиомами матки в течение 3 месяцев [1 X 12 недель] и 6 месяцев [2 X 12 недель без перерыва лечения].

Протокол исследования (N° 17541):

15 Исследуемое лекарственное средство: соединение 1 дозировки: 2 мг, однократно ежедневно

Способ введения: перорально

Продолжительность лечения: 2 X 12 недель без перерыва лечения

Референтный препарат: плацебо

Продолжительность лечения: 1 X12 недель (84 дня)

20 Диагноз и главные критерии для включения:

25 На зачисление в исследование имели право женщины в возрасте от 18 до 50 лет, с фибромиомами матки подтвержденной трансвагинальным или абдоминальным ультразвуковым исследованием при скрининге с по меньшей мере 1 фибромиомой матки с наибольшим диаметром 3 см и тяжелым менструальным кровотечением (ТМК) 80± мл.

Число женщин: 174 участников

Период отбора:

30 После скринингового визита 1 (Визит 1), был период отбора, длящийся до 60 дней, чтобы обеспечить полные результаты всех исходных оценок. Во время периода отбора, участники должны были продемонстрировать пригодность,

включая наличие по меньшей мере 1 фибромиомы матки диаметром максимум 3 см и диагноз ТМК, определяемый как менструальная кровопотеря 80 мл, оцененная посредством менструальной пиктограммы (МП) во время случая кровотечения после скринингового визита 1 (Визит 1). Необходимо приложить все усилия, чтобы свести к минимуму продолжительность периода отбора. 5 Период отбора составлял до 60 дней. Подходящих участников рандомизировали.

Период лечения:

Подходящие участники будут одинаково рандомизированы в одну из групп 10 лечения (Плацебо, 2 мг соединения 1). Лечение будет начато во время первой недели менструального цикла после рандомизации. Период лечения будет состоять из 1 X 12 и 2 X 12 недель (84 дня) ежедневного приема таблеток.

Лечение А1: 2 мг соединения 1 (12 недель), 2 мг соединения 1 (12 недель) без перерыва лечения.

Лечение А2: Плацебо (12 недель), 2 мг соединения 1 (12 недель).

15 **Измерение эффективности:**

- ежедневно документирование интенсивности кровотечения (электронный дневник или eDiary)

- Менструальная пиктограмма МП (электронный дневник или eDiary).

Время начала аменореи:

20 Начало аменореи определяют в первый день, в который менструальная кровопотеря (оцененная при помощи МП) в течение всех последующих 28-дневных периодов до конца периода лечения составляет менее 2 мл.

25 Первичная цель состоит в том, чтобы оценить кривую доза - ответная реакция, исходя из основных конечных показателей у женщин с аменореей по дозе и наличие аменореи после 1 X 12 недель и после 2 X 12 недель лечения.

Результаты:

Основной конечный показатель аменореи (нет/да) был основан на интенсивности кровотечения, зарегистрированной в eDiary/дневнике ежедневных кровотечений.

30 На основании предварительных данных по участникам, было установлено, что соединение 1 продолжает демонстрировать зависимую от дозы индукцию аменореи у пациента до 6 месяцев лечения, причем аменорея, наблюдаемая после 1 X 12 недель, сохраняется.

У пациентов, которых подвергали лечению соединением 1 в течение периода времени в 6 месяцев (2 X 12 недель без перерыва лечения), не проявляются повышенные показатели побочных эффектов в отношении кист яичников или кровотечений. Кроме того, процент участников с толщиной эндометрия выше 18 мм не был увеличен.

Пример 6: Толщина эндометрия после 3-месячного по сравнению с 6-месячным лечением соединением 1

Рандомизированное, параллельное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование для оценки эффективности дозы в 2 мг соединения 1, где первичная переменная эффективности представляет собой толщину эндометрия, у участников с фибромиомами матки в течение 3 месяцев по сравнению с 6 месяцами с или без перерыва лечения.

Протокол исследования (№ 17541):

Исследуемое лекарственное средство: соединение 1

15 Дозировки: 2 мг, однократно ежедневно

Способ введения: перорально

Продолжительность лечения: 2 X 12 недель (A1) или 1 X 12 недель (A2) без перерыва лечения

Плацебо: без лечения

20 Диагноз и главные критерии для включения:

На зачисление в исследование имели право женщины в возрасте от 18 до 50 лет, с фибромиомами матки подтвержденной трансвагинальным или абдоминальным ультразвуковым исследованием при скрининге с по меньшей мере 1 фибромиомой матки с наибольшим диаметром 3 см и тяжелым менструальным кровотечением (ТМК) 80Э мл.

Число женщин: 13 участников, закончивших лечение на данный момент.

Период отбора:

30 После скринингового визита 1 (Визит 1), был период отбора, длящийся до 60 дней, чтобы обеспечить полные результаты всех исходных оценок. Во время периода отбора, участники должны были продемонстрировать пригодность, включая наличие по меньшей мере 1 фибромиомы матки с максимальным диаметром 3 см и диагнозом ТМК, определяемым как менструальная кровопотеря 80 мл, оцененная посредством менструальной пиктограммы (МП) во время случая кровотечения после скринингового визита 1 (Визит 1).

Необходимо приложить все усилия, чтобы свести к минимуму продолжительность периода отбора. Период отбора составлял до 60 дней. Подходящих участников рандомизировали.

Период лечения:

5 Подходящих участников равным образом рандомизировали в одну из групп лечения (Плацебо, 2 мг соединения 1). Период лечения начинали во время первых трех дней случая кровотечения после рандомизации или продолжающегося во время рандомизации. Период лечения будет составлять 3
10 месяца (12 недель) или 6 месяцев [2 X 12 недель (84 дня)] ежедневного приема таблеток без перерыва лечения.

- Лечение A1: 2 мг соединения 1 (12 недель), 2 мг соединения 1 (12 недель).
- Лечение A2: Плацебо (12 недель), 2 мг соединения 1 (12 недель).

Период последующего наблюдения:

15 После окончания периода лечения, участники проходили последующее наблюдение в течение 12 недель. В конце последующего наблюдения проводили биопсию эндометрия (если не была проведена гистерэктомия). Если спонтанное менструальное кровотечение не произошло до 10 недель после окончания
20 лечения, то проводили дополнительное трансвагинальное ультразвуковое исследование(ТВУ) и биопсию эндометрия с последующей индукцией кровотечения, по показаниям. В случае обнаружения нарушений, требующих дальнейшего последующего наблюдения, были запланированы дополнительные посещения в соответствии с обычной стандартной практикой. Любые решения о хирургическом лечении предпринимались пациентом/участником и исследователем. Оперативное вмешательство не рассматривали как часть
25 процедуры исследования, и не считали нежелательным явлением (AE).

Измерение эффективности:

- Биопсии эндометрия,
- мазок из шейки матки,
- трансвагинальное ультразвуковое исследование(TUV) (толщина
30 эндометрия, яичники).

Фигура 4: Обзор плана исследования

ЕoT: Конец лечения

FUP: Визит последующего лечения 1

RND: Визит рандомизации

SCR1, 2: Скрининговые визиты 1, 2

T1, 2, 3, 4, 5 и 6: Визиты во время лечения 1, 2, 3, 4, 5, 6

V: Перерыв, продолжительность в зависимости от распределения группы
(перерыва нет для групп A)

5 TP1, 2: Период лечения 1, 2

Результаты:

10 Раскрытые выше результаты исследования все еще остаются слепыми. Таким образом, принимая во внимание результаты, участников, которых подвергали лечению в течение 6 месяцев соединением 1, невозможно было дифференцировать от участников, которых подвергали лечению в течение 3
15 месяцев соединением 1 с последующим лечением посредством плацебо.

Исходя из предварительных данных, было обнаружено, что у 13 участников не было обнаружено критических нарушений эндометрия, возникающих при
лечении, причем размер эндометрия не увеличивался более 18 мм.
15 Действительно, размер эндометрия более 18 мм рассматривается Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) в качестве пороговой величины для риска гиперплазии эндометрия и запускает дополнительные диагностические процедуры.

**Пример 7: Толщина эндометрия после 2 X 3 месячного лечения
20 соединением 1 и периода перерыва**

Рандомизированное, параллельное, двойное слепое, плацебо-
контролируемое, многоцентровое исследование для оценки эффективности дозы
в 2 мг соединения 1, где первичная переменная эффективности представляет
собой толщину эндометрия, у участников с фибромиомами матки в течение 2 X
25 3 месяца с периодом перерыва, допуская случай кровотечения.

Протокол исследования (№ 17541):

Исследуемое лекарственное средство: соединение 1

Дозировки: 2 мг, однократно ежедневно

Способ введения: перорально

30 Продолжительность лечения: 2 X 3 месяца [2 X 12 недель] + один случай
кровотечения (B1) и 1 X 3 месяца [1 X 12 недель] (B2) без перерыва лечения

Плацебо: нет

Диагноз и главные критерии для включения:

На зачисление в исследование имели право женщины в возрасте от 18 до 50 лет, с фибромиомами матки, подтвержденными трансвагинальным или абдоминальным ультразвуковым исследованием при скрининге с по меньшей мере 1 фибромиомой матки с самым большим диаметром 3.0 см и тяжелым менструальным кровотечением (ТМК) 80Э мл.

Число женщин: 6 участников, которые завершили лечение

Период отбора: как описано в примере 6

Период лечения:

10 Подходящих участников равным образом рандомизировали в одну из групп лечения (Плацебо, 2 мг соединения 1). Период лечения начинали во время первых трех дней случая кровотечения после рандомизации или продолжающегося во время рандомизации. Период лечения состоял из ежедневного приема таблеток без перерыва лечения.

15 - Лечение В1: 2 мг соединения 1 (12 недель), 1 случай кровотечения, 2 мг соединения 1 (12 недель).

- Лечение В2: Плацебо (12 недель), 1 случай кровотечения, 2 мг соединения 1 (12 недель).

Период последующего наблюдения: как описано в примере 6

20 **Измерение эффективности:**

- биопсии эндометрия,
- мазок из шейки матки,
- трансвагинальное ультразвуковое исследование (TUV) (толщина эндометрия, яичники).

25 **Фигура 5: Обзор плана исследования**

ЕоТ: Визит в конце лечения

FUP: Визит последующего наблюдения 1

RND: Визит рандомизации

SCR1, 2: Скрининговый визит 1, 2

30 T1, 2, 3, 4, 5, 6: Визит во время лечения 1, 2, 3, 4, 5, 6

В: Период перерыва, продолжительность в зависимости от распределения группы

TP1, 2: Период лечения 1, 2

Результаты:

Раскрытые выше результаты исследования все еще остаются слепыми. Таким образом, участников, которых подвергали лечению 2 X 3 месяца соединением 1, с последующим перерывом в лечении, не могут быть дифференцированы от участников, которых подвергали лечению в течение одного периода в 3 месяца соединением 1 с последующим плацебо.

Было обнаружено, что у 6 участников не было выявлено критических нарушений эндометрия, возникающих при лечении, причем размер эндометрия не увеличивался более 18 мм. Действительно, размер эндометрия более 18 мм рассматривается Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) в качестве пороговой величины для риска гиперплазии эндометрия и запускает дополнительные диагностические процедуры.

Пример 8: изменение объема наибольшей фибромиомы после 3-месячного лечения соединением 1

Рандомизированное, параллельное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование для оценки эффективности различных доз соединения 1, в котором вторичная переменная эффективности представляет собой изменение объема самой крупной фибромиомы у участников, у которых лечение составляет 3 месяца [1 X 12 недель (84 дня)].

Протокол исследования (№15788):

Исследуемое лекарственное средство: соединение 1

Дозировки: 0.5 мг, 1 мг, 2 мг, или 4 мг однократно ежедневно

Способ введения: перорально

Продолжительность лечения: 1 X 12 недель (84 дня)

Референтный препарат: Плацебо

Продолжительность лечения: 1 X 12 недель (84 дня)

Диагноз и главные критерии для включения:

На зачисление в исследование имели право женщины в возрасте от 18 до 50 лет, с фибромиомами матки подтвержденной трансвагинальным или абдоминальным ультразвуковым исследованием при скрининге с по меньшей мере 1 фибромиомой матки с наибольшим диаметром 3 см и тяжелым менструальным кровотечением (ТМК) 80 мл.

Число женщин: 279 участников

Период отбора: как описано в примере 4

Период лечения: как описано в примере 4

Измерение эффективности:

5 Вторичная переменная эффективности представляет собой процентное изменение объема наибольшей фибромиомы по сравнению с исходным уровнем (измерено с помощью МРТ и ТВУ)

Магнитно-резонансная томография:

ТВУ: Трансвагинальное/абдоминальное ультразвуковое исследование

Трансвагинальное/абдоминальное ультразвуковое исследование:

10 Ультразвуковое обследование проводили в соответствии с графиком процедур (Таблица 1). Для каждого субъекта применяли наиболее подходящий ультразвуковой метод (трансвагинальный или абдоминальный) в зависимости от местоположения фибромиомы, и затем этот метод применяли в течение всего исследования. В течение всего исследования должны были использовать тот же
15 самый ультразвуковой аппарат (по месту).

Во время периода отбора были идентифицированы 3 наиболее крупные фибромиомы. Наибольший поперечный, продольный и переднезадний диаметры этих 3 фиброзных опухолей были задокументированы при каждом
20 ультразвуковом исследовании для подсчета объема.

Размеры матки также были задокументированы в одни и те же моменты времени. Это особенно важно для пациентов с множественными малыми фибромиомами.

Магнитно-резонансная томография:

25 Для измерения объема матки и фибромиом в указанные моменты времени всем участникам провели тазовую МРТ. (См. Таблицу 1). Тазовую МРТ без применения контрастного агента проводили с хорошим диагностическим качеством, предпочтительно на сканерах Тесла. Изображения были отправлены в специализированную радиологическую лабораторию для дальнейшей оценки. Измерения объема матки и фибромиом осуществляли централизованно
30 независимыми радиологами.

Таблица 3: Обзор плана МРТ и ультразвукового исследования:

Визит	Период отбора			Период лечения			Период последующего наблюдения			
	SCR 1	SCR 2	RND	T1	T2	ЕоТ	FUP1	FUP2	Контакт по телефону	FUP3 ^h
№ визита	1	2	3	4	5	6	7	8		
Хронометраж				Неделя 4	Неделя 8	Неделя 12	Хронометраж зависит от рандомизации образца биопсии ^e	Через 12 недель после последнего приема исследуемого лекарственного средства	Чтобы согласовать время визита ⁹	Через 21-24 недели после последнего приема исследуемого лекарственного средства
Ультразвуковое исследование	X	X	X	X	X	X	X	X		X
МРТ ^f						X ^f				X ^f

ЕоТ: Визит в конце лечения

FUP1, 2, 3: Визит при последующем наблюдении 1, 2, 3

5 RND: Визит рандомизации

SCR1, 2: Скрининговый визит 1, 2

T1, 2: Визит во время лечения 1, 2

Результаты:

10 Соединение 1 показало зависимое от дозы уменьшение размера фибромы во время лечения. Эффект подтвержден обоими методами, т.е. МРТ и трансвагинальным УЗИ. Эффект частично подтвержден во время последующего наблюдения, см. Фигуры 8 и 7.

Фигура 6: Процентное изменение объема наибольшей фибромы (МРТ)

BL: Исходный уровень

15 ЕоТ: Конец лечения

Конец fur: Конец последующего наблюдения

Cr01: Соединение 1

Фигура 7: Процентное изменение объема наибольшей фибромы (ТВУ)

BL: Исходный уровень

20 ЕоТ: Конец лечения

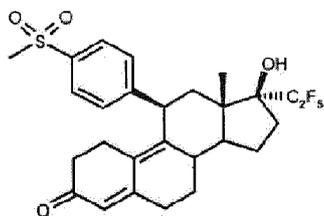
FUP2: Визит последующего наблюдения

Конец fur: Конец последующего наблюдения

Cr01: Соединение 1

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая (11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он
5 (соединение 1) формулы

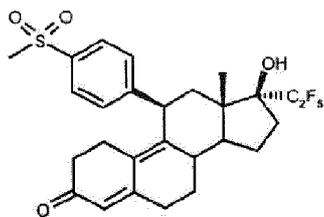


или соли, сольваты или сольваты солей, включая все его кристаллические модификации для лечения и/или профилактики фибромиом матки, при этом
10 соединение 1 вводят ежедневно в течение периода времени от четырех (4) недель до одного (1) года, предпочтительно, от двенадцати (12) недель до двадцати четырех (24) недель.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, причем период введения
15 (11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-она (соединение 1) сопровождается периодом перерыва, при котором введение соединения 1 прекращают до того момента, пока не произойдет один (1) или два (2) случая кровотечения, и введение и периоды перерыва повторяют по меньшей мере один (1) раз.

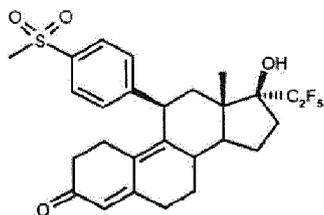
20 3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, причем соединение 1 вводят в течение периода времени в двенадцать (12) недель, шестнадцать (16) недель, двадцать (20) недель или двадцать четыре (24) недели.

25 4. Способ лечения фибромиом матки путем введения пациенту фармацевтической композиции, содержащей (11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он (соединение 1) формулы



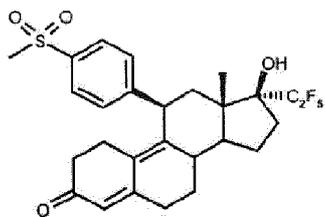
или соли, сольваты или сольваты солей, включая все его кристаллические модификации, при котором соединение 1 вводят ежедневно в течение периода времени от четырех (4) недель до одного (1) года, предпочтительно, от двенадцати (12) недель до двадцати четырех (24) недель, после чего следует перерыв, при этом введение соединения 1 прекращают до того момента, пока не произойдет один (1) или два (2) случая кровотечения; необязательно введение и перерыв повторяют по меньшей мере один (1) раз.

10 5. Способ уменьшения размера фибромиом матки и/или уменьшения симптомов, связанных с фибромиомами матки путем введения пациенту фармацевтической композиции, содержащей (11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он (соединение 1) формулы



15 или соли, сольваты или сольваты солей, включая все его кристаллические модификации, при котором соединение 1 вводят ежедневно в течение периода времени от четырех (4) недель до одного (1) года, предпочтительно, от двенадцати (12) недель до двадцати четырех (24) недель, после чего следует перерыв, при этом введение соединения 1 прекращают до того момента, пока не произойдет один (1) или два (2) случая кровотечения; необязательно введение и перерыв повторяют по меньшей мере один (1) раз.

25 6. Способ лечения тяжелого менструального кровотечения (ТМК) путем введения пациенту фармацевтической композиции, содержащей (11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он (соединение 1) формулы

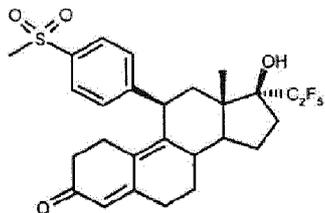


или соли, сольваты или сольваты солей, включая все его кристаллические модификации, при котором соединение 1 вводят ежедневно в течение периода времени от четырех (4) недель до одного (1) года, предпочтительно, от двенадцати (12) недель до двадцати четырех (24) недель, после чего следует перерыв, при этом введение соединения 1 прекращают до того момента, пока не произойдет один (1) или два (2) случая кровотечения; необязательно введение и перерыв повторяют по меньшей мере один (1) раз.

10

7. Способ по пп. 3, 4 или 5, при котором соединение 1 вводят в течение периода времени в двенадцать (12) недель, шестнадцать (16) недель, двадцать (20) недель или двадцать четыре (24) недели.

15 8. Соединение 1, определенное как (11 β ,17 β)-17-Гидрокси-11-[4-(метилсульфонил)фенил]-17-(пентафторэтил)эстра-4,9-диен-3-он формулы



20 или его соли, сольваты или сольваты солей, включая все его кристаллические модификации для применения в способе лечения и/или профилактики фибромиом матки, при котором

а) соединение 1 вводят ежедневно в течение периода времени от четырех (4) недель до одного (1) года, предпочтительно, от десяти (10) недель до двадцати шести (26) недель.

25

9. Соединение по п. 8, причем после стадии а) следует

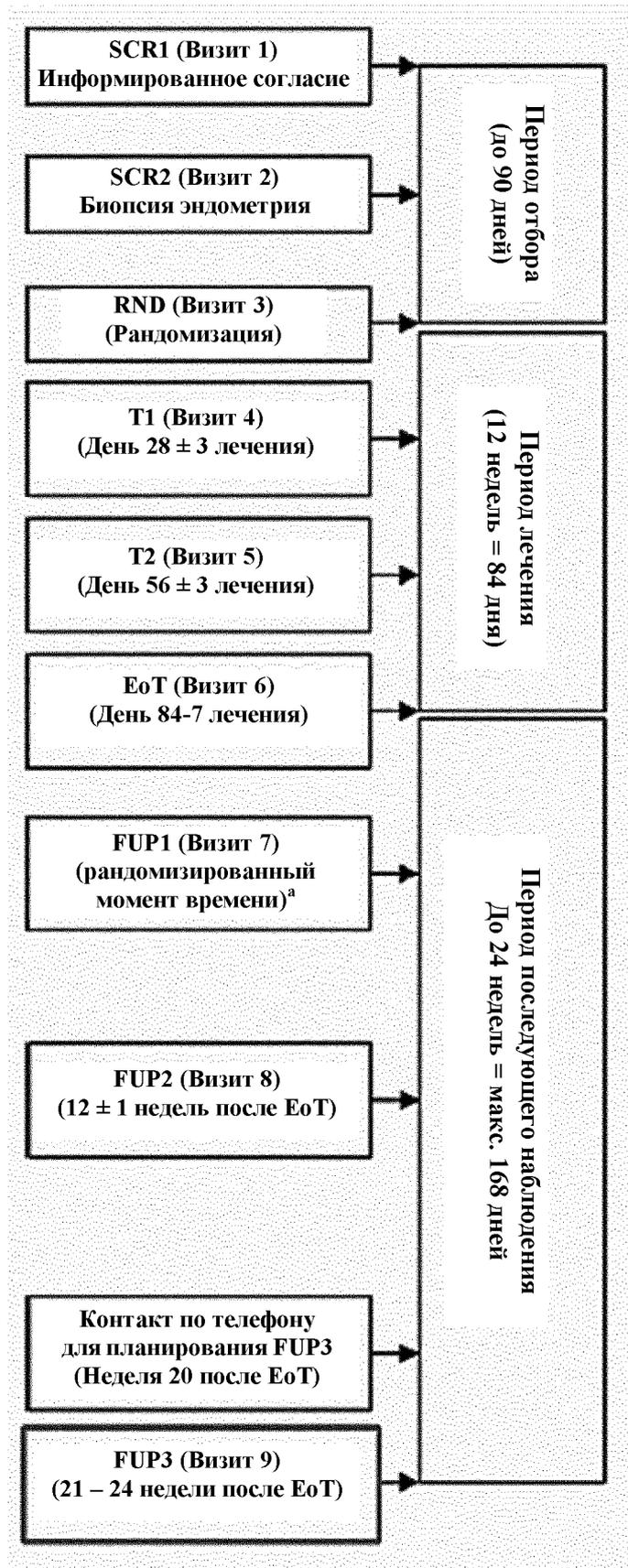
б) период перерыва, при котором введение соединения 1 прекращают, и включает в себя один (1) или два (2) случая кровотечения и

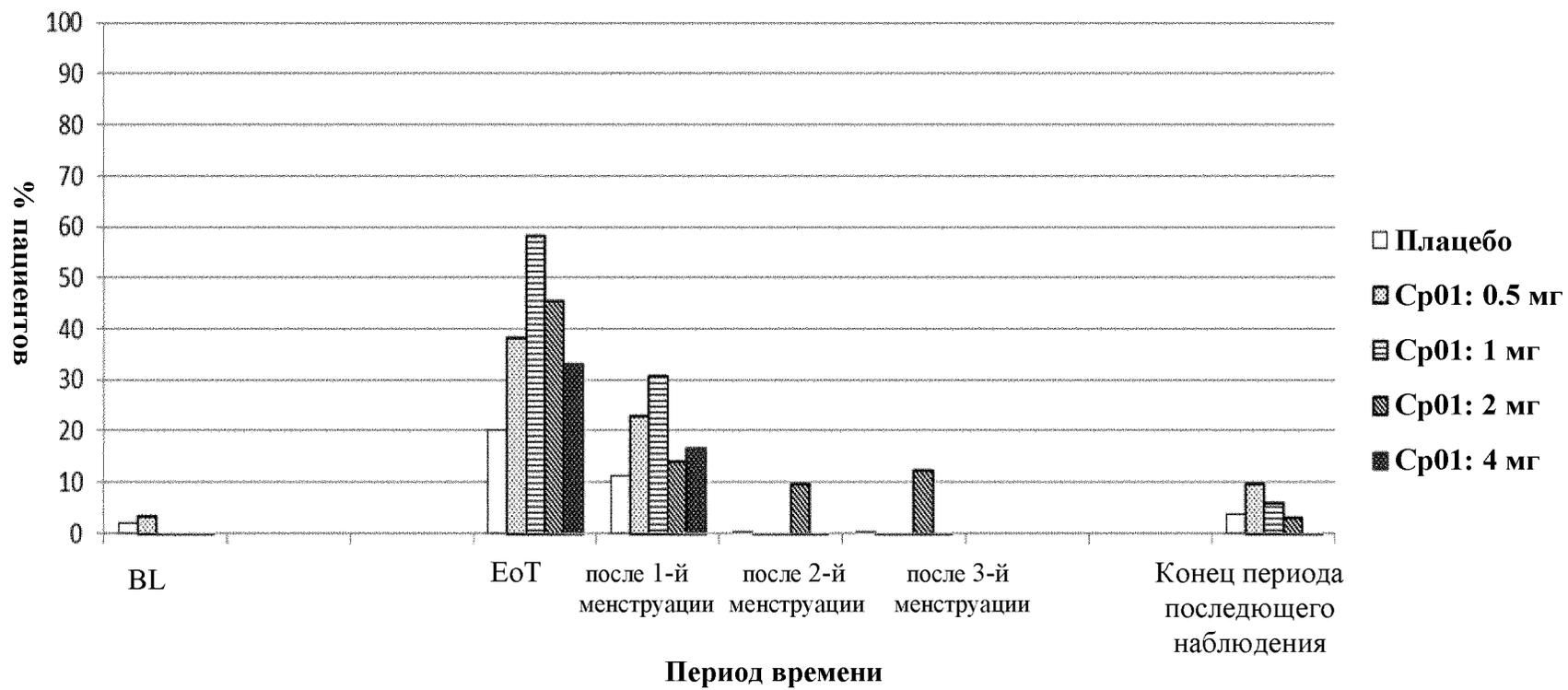
в) стадию а) и/или б) повторяют по меньшей мере один (1) раз.

5 10. Соединение по п. 8 или 9, причем аменорея достигается во время стадии а).

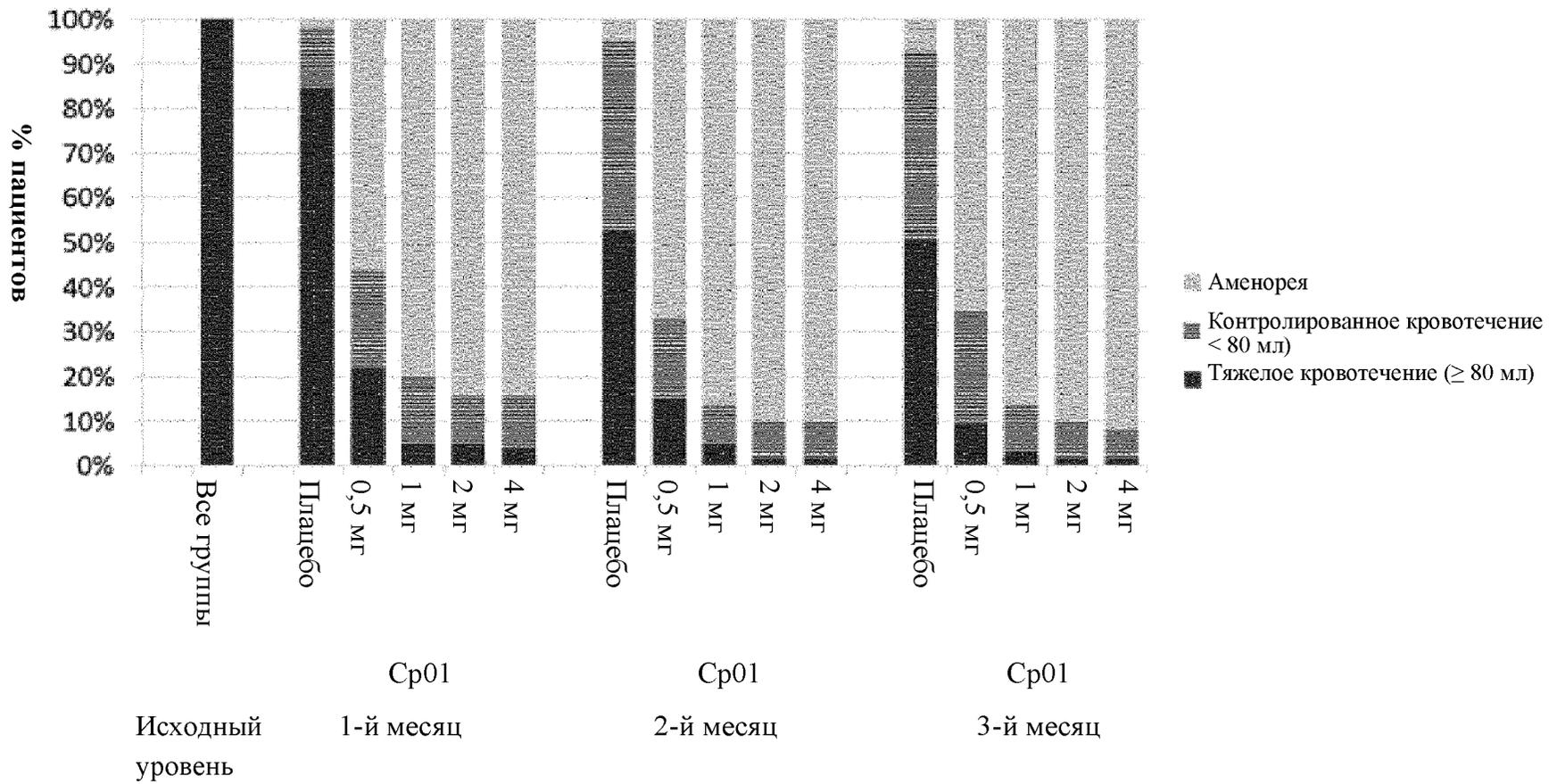
11. Соединение по п. 8 или 9, причем ингибирование овуляции достигается во время стадии а).

Фигура 1



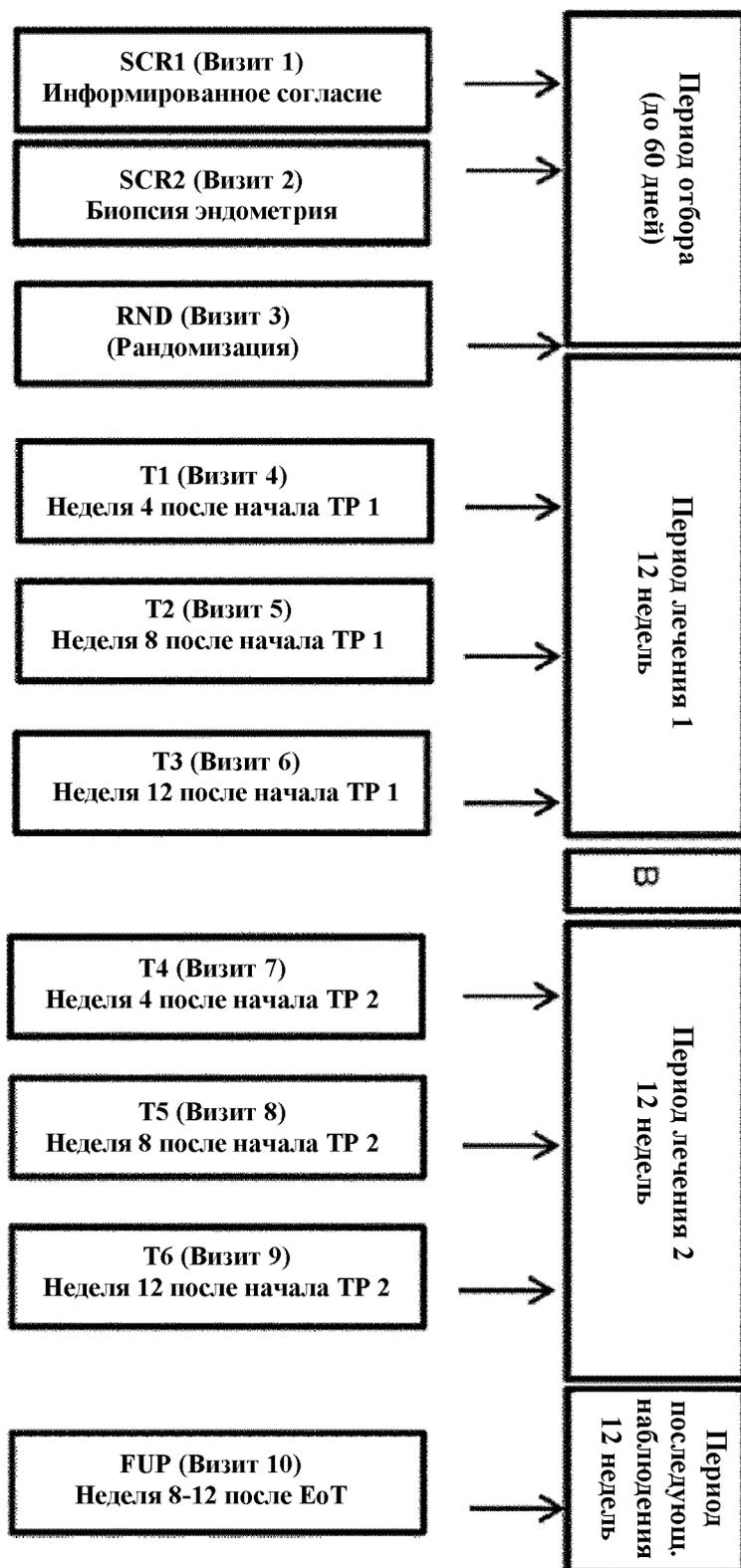


Фигура 2

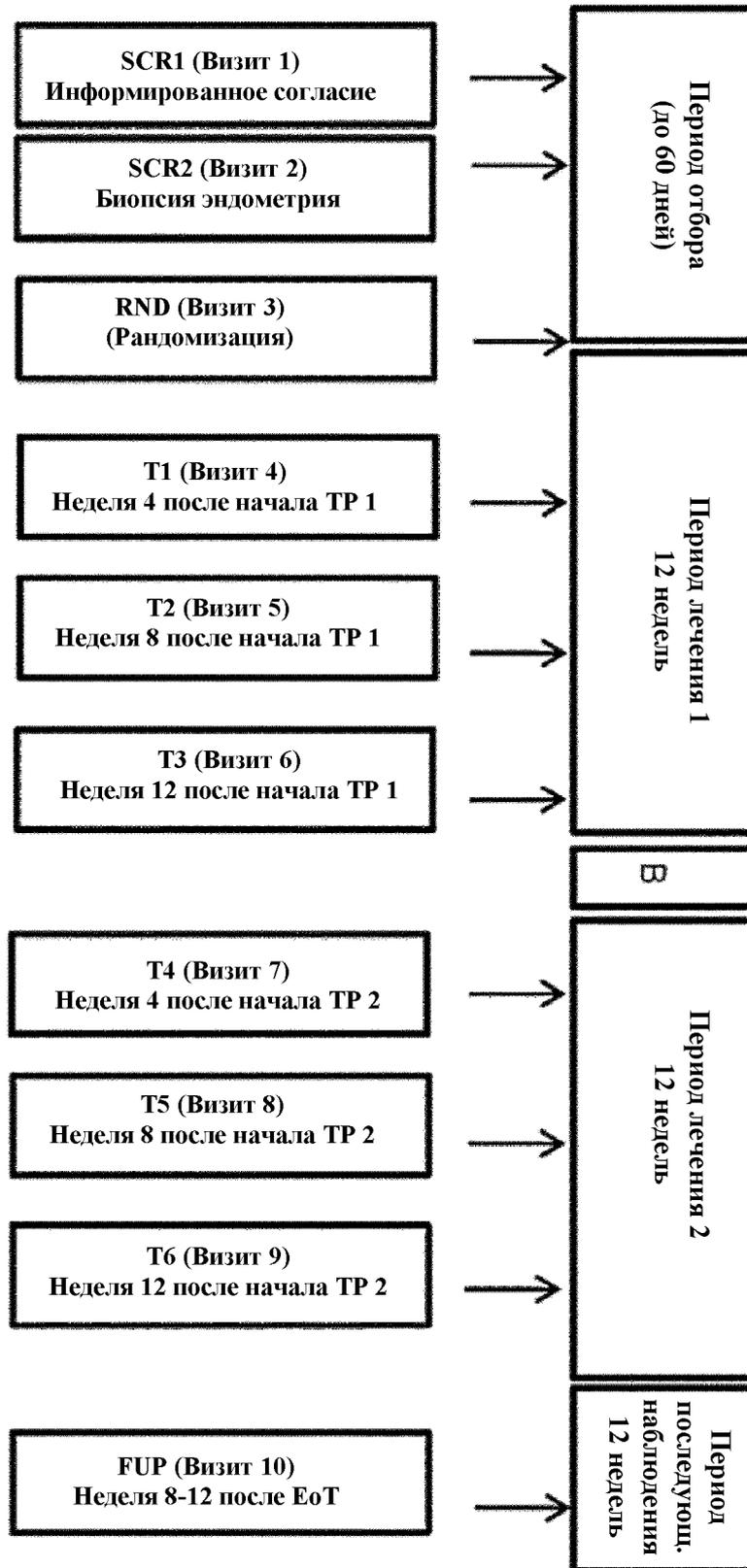


Фигура 3

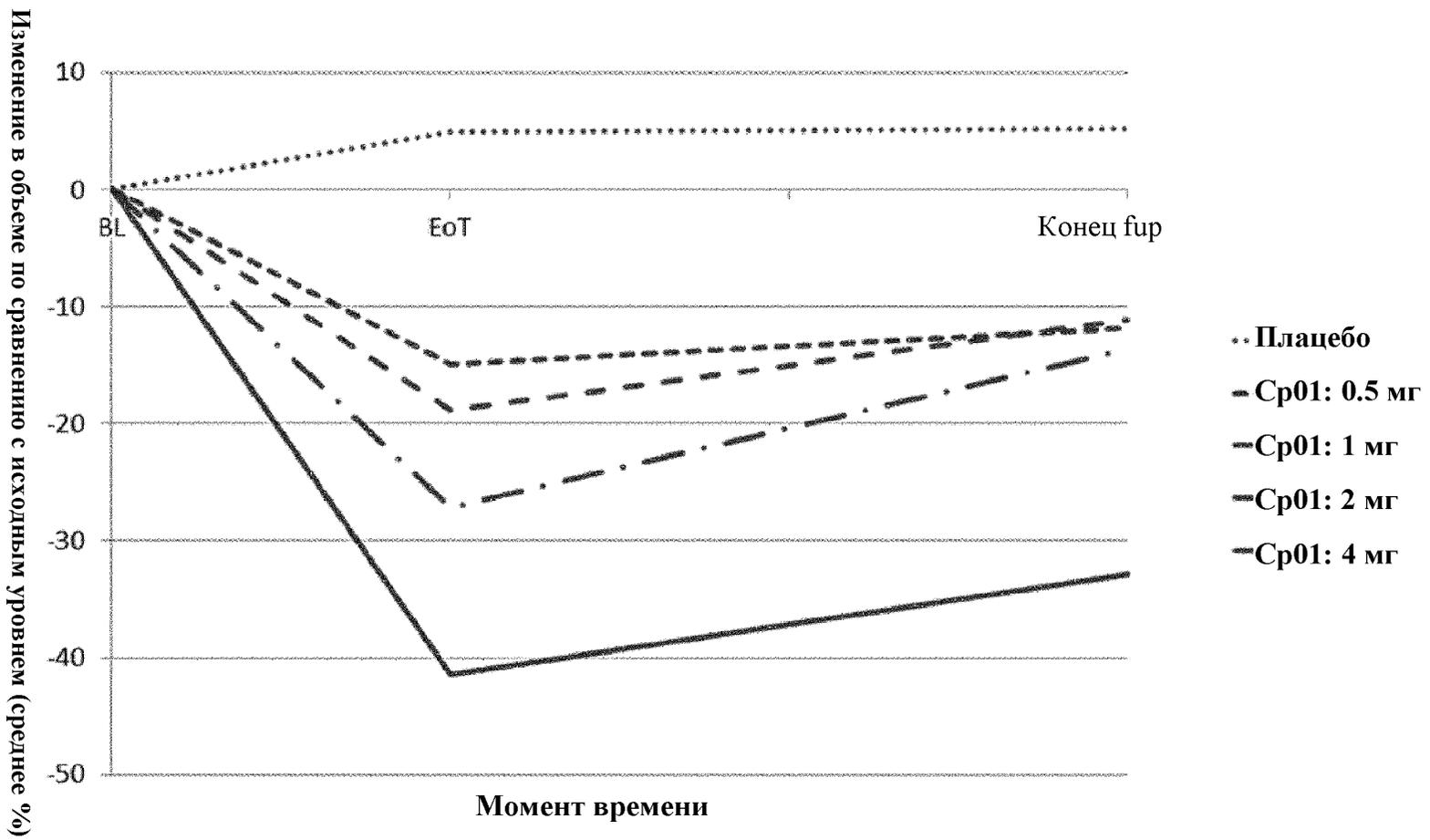
Фигура 4



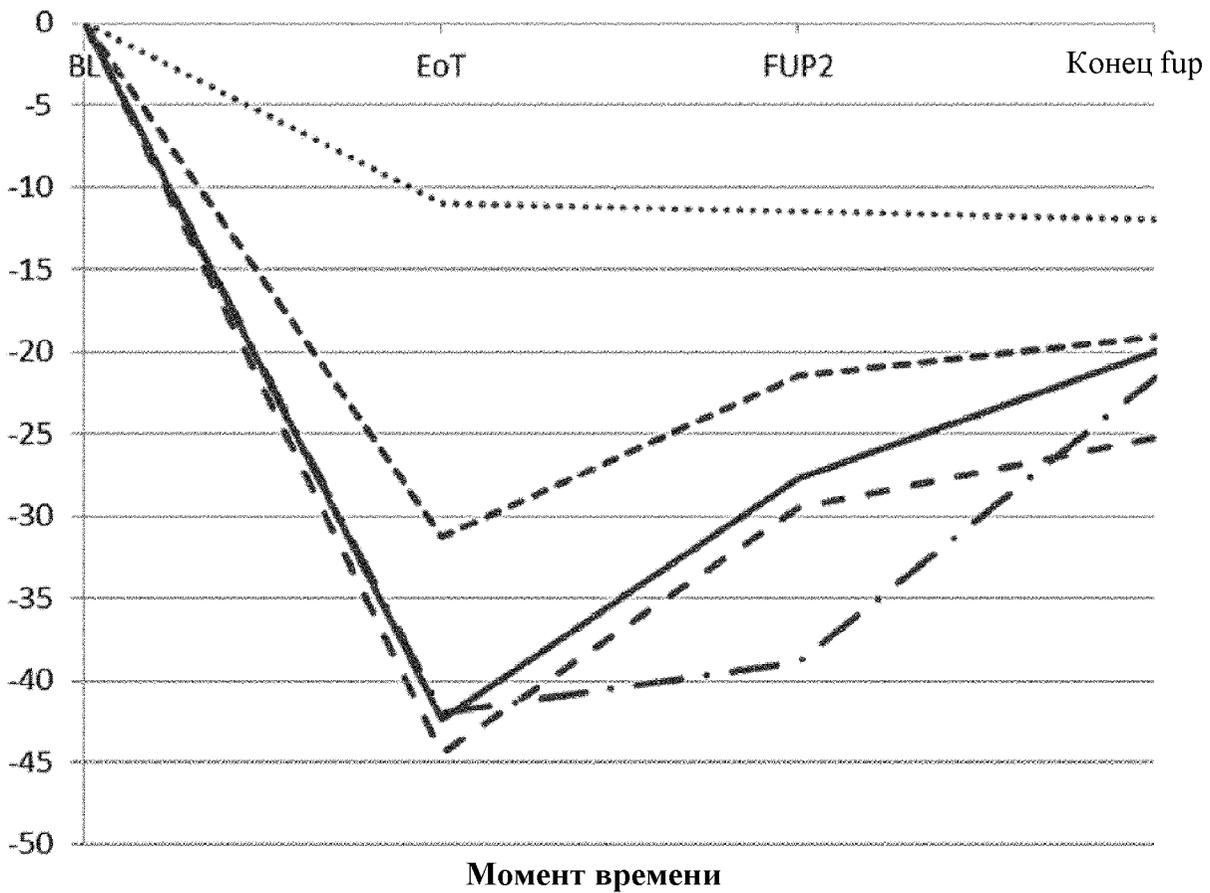
Фигура 5



Фигура 6



Изменение в объеме по сравнению с исходным уровнем (среднее %)



- Плацебо
- - - - - Sr01: 0.5 мг
- - - - - Sr01: 1 мг
- . - . - Sr01: 2 мг
- Sr01: 4 мг

Фигура 7