(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992812 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.21

(22) Дата подачи заявки
2018.06.05

(51) Int. Cl. ***A61K 31/519*** (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(54) СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТА ГОНАДОТРОПИН-ВЫСВОБОЖДАЮЩЕГО ГОРМОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ И УМЕНЬШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ КРОВОПОТЕРИ

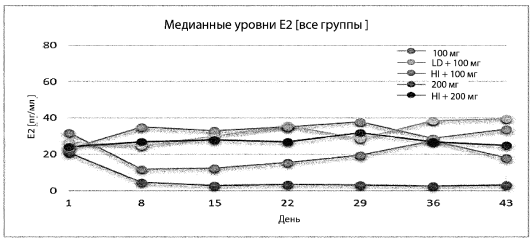
(31) **62/515,232**
(32) **2017.06.05**
(33) **US**
(86) **PCT/EP2018/064767**
(87) **WO 2018/224497 2018.12.13**

(71) Заявитель:
ОБСЕВА С.А. (CH)

(72) Изобретатель:
Лумайе Эрнест, Готтеланд Жан-Пьер, Поль Оливье (CH)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В данном изобретении предлагаются композиции и способы для уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента, такого как пациент-человек, например, имеющий миому матки, путем введения антагониста гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH - gonadotropin-releasing hormone). Пригодные антагонисты GnRH, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, включают производные тиено[3,4d]пиримидина, такие как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота и ее холиновая соль.



201992812 A1

201992812 A1

СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТА ГОНАДОТРОПИН-ВЫСВОБОЖДАЮЩЕГО ГОРМОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ И УМЕНЬШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ КРОВОПОТЕРИ

Область техники, к которой относится данное изобретение

Данное изобретение относится к способам уменьшения менструальной кровопотери у пациента путем введения антагониста гонадотропин-высвобождающего гормона, например, у пациента, который имеет миому матки, или у которого диагностировано наличие миомы матки.

Уровень техники изобретения

Миомы матки, также называемые лейомиомами, относятся к числу наиболее распространенных доброкачественных опухолей у женщин. Миома матки широко распространена у женщин репродуктивного возраста и выявляется более чем у 50% женщин в возрасте от 35 до 50 лет. Частота этой патологии положительно коррелирует с возрастом, при этом указанное заболевание, как правило лечится с помощью хирургического вмешательства, такого как гистерэктомия (Buttram et al., Fertil Steril. 36:433-445 (1981); и Day Baird et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 188:100-107 (2003)). Симптомы, ассоциированные с миомой матки, обычно включают обильное или длительное менструальное кровотечение, давление в области малого таза и сдавление органов малого таза, боль в спине и неблагоприятные репродуктивные последствия. Обильное менструальное кровотечение, которое может проявляться как потеря 80 мл или более менструальной крови за менструальный цикл, может привести к железодефицитной анемии, ключевому симптому миомы матки и основной причине хирургических вмешательств, которые могут включать гистерэктомию.

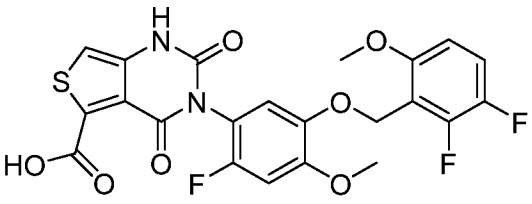
Одобренные в настоящее время терапевтические средства для лечения симптомов миомы матки обеспечивают только кратковременную пользу и, как правило, назначаются только до хирургического вмешательства или неприемлемы для длительного введения из-за вредных побочных эффектов. Сохраняется необходимость в оптимизации терапевтических способов для уменьшения менструальной кровопотери у таких пациентов, страдающих миомой матки, и у пациентов, у которых развилась сопутствующая анемия.

Краткое описание сущности изобретения

В данном изобретении предлагаются композиции и способы введения пациенту, например пациенту-млекопитающему (например, человеку), антагониста GnRH (gonadotropin-releasing hormone) для уменьшения менструальной кровопотери. Указанный пациент может страдать от миомы матки и может дополнительно иметь анемию, например, из-за обильного менструального кровотечения, ассоциированного с миомой матки. Например, у указанного пациента может быть железодефицитная анемия. Антагонисты GnRH, которые можно применять в сочетании с композициями и способами по данному изобретению, включают производные тиено[3,4d] пиримидина, такие как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4 -метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль. Лечение пациента антагонистом GnRH, как описано в данном документе, может привести к подавлению эндогенных уровней β17-эстрадиола, таких как уровни менее чем 50 пг/мл, менее чем 20 пг/мл и менее чем 10 пг/мл. Это снижение уровня β17-эстрадиола обеспечивает важную терапевтическую пользу для уменьшения менструальной кровопотери. Для борьбы с побочными эффектами, которые могут возникнуть в результате гипоэстрогенемии, такими как снижение минеральной плотности кости, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения предлагаются композиции и способы введения пациенту, подвергающемуся лечению антагонистом GnRH, препарата прикрытия, такого как комбинация эстрогена и прогестина. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, доза только антагониста GnRH, которую вводят пациенту, не вызывает снижения минеральной плотности кости и/или других побочных эффектов, и в этих вариантах осуществления данного изобретения применение препарата прикрытия не требуется. Композиции и способы, описанные в данном документе, таким образом, обеспечивают предпочтительные схемы применения антагониста GnRH, которые подавляют обильное менструальное кровотечение, одновременно предотвращая, сводя к минимуму или уменьшая возникновение побочных эффектов, связанных со снижением уровня β17-эстрадиола.

В первом аспекте данное изобретение относится к способу уменьшения

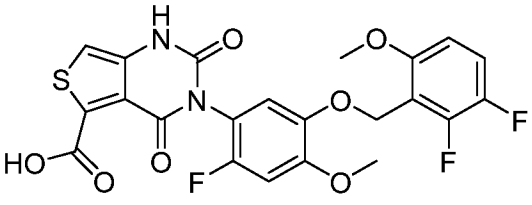
объема менструальной кровопотери у пациента (например, у пациента-человека, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе), включающему введение указанному пациенту антагониста GnRH 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил] -2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты, который представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве около 100 мг на дозу.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу лечения миомы матки у пациента (например, у пациента-человека, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе), включающему введение указанному пациенту антагониста GnRH 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил] -2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты, который представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)

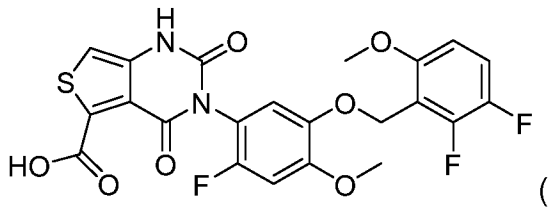


(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве около 100 мг на дозу.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу индуцирования аменореи у пациента (например, у пациента-человека, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе, такого как пациент с миомой матки), включающему введение указанному пациенту антагониста GnRH 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты, который представляет собой соединение,

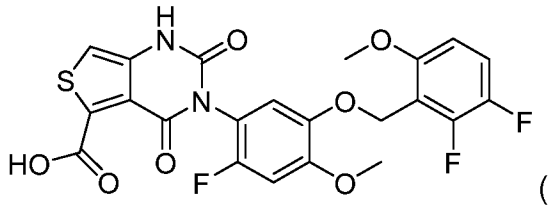
представленное формулой (**I**)



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве около 100 мг на дозу.

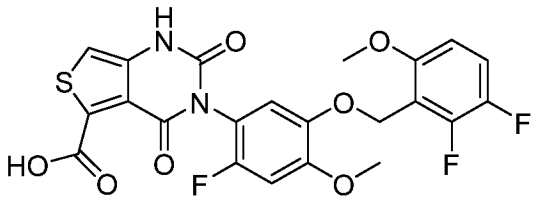
В другом аспекте данное изобретение относится к способу увеличения количества и/или концентрации гемоглобина в крови пациента (например, у пациента-человека, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе, такого как пациент с миомой матки), включающему введение указанному пациенту антагониста GnRH 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты, который представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве около 100 мг на дозу.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу снижения концентрации β17-эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона (FSH - follicle-stimulating hormone) и/или лютеинизирующего гормона (LH - luteinizing hormone) в крови пациента (например, у пациента-человека, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе, такого как пациент с миомой матки), включающему введение указанному пациенту антагониста GnRH 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты, который представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве около 100 мг на дозу.

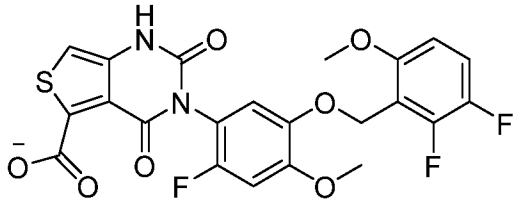
В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов данного изобретения, указанное соединение можно вводить перорально, например, в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. Указанное соединение можно вводить пациенту в одной или большем количестве доз за 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, неделю, месяц или год, например, от 1 до 10 доз за 12 часов (например, 1 доза каждые 12 часов, 2 дозы каждые 12 часов, 3 дозы каждые 12 часов, 4 дозы каждые 12 часов, 5 доз каждые 12 часов, 6 доз каждые 12 часов, 7 доз каждые 12 часов, 8 доз каждые 12 часов, 9 доз каждые 12 часов или 10 доз каждые 12 часов), от 1 до 10 доз за 24 часа (например, 1 доза каждые 24 часа, 2 дозы каждые 24 часа, 3 дозы каждые 24 часа, 4 дозы каждые 24 часа 5 доз каждые 24 часа, 6 доз каждые 24 часа, 7 доз каждые 24 часа, 8 доз каждые 24 часа, 9 доз каждые 24 часа или 10 доз каждые 24 часа), от 1 до 10 доз за 48 часов (например, 1 доза каждые 48 часов, 2 дозы каждые 48 часов, 3 дозы каждые 48 часов, 4 дозы каждые 48 часов, 5 доз каждые 48 часов, 6 доз каждые 48 часов, 7 доз каждые 48 часов, 8 доз каждые 48 часов, 9 доз каждые 48 часов или 10 доз каждые 48 часов), от 1 до 10 доз за 72 часа (например, 1 доза каждые 72 часа, 2 дозы каждые 72 часа, 3 дозы каждые 72 часа, 4 дозы каждые 72 часа, 5 доз каждые 72 часа, 6 доз каждые 72 часа, 7 доз каждые 72 часа, 8 доз каждые 72 часа, 9 доз каждые 72 часа или 10 доз каждые 72 часа), от 1 до 10 доз за неделю (например, 1 доза каждую неделю, 2 дозы каждую неделю, 3 дозы каждую неделю, 4 дозы каждую неделю, 5 доз каждую неделю, 6 доз каждую неделю, 7 доз каждую неделю, 8 доз каждую неделю, 9 доз каждую неделю или 10 доз каждую неделю), или от 1 до 60 доз за месяц (например, от 30 до 60 доз в месяц, например, 1 раз в сутки, 2 раза в суткиь, 3 раза в сутки, 4 раза в сутки, 5 раз в сутки, 6 раз в сутки, 7 раз в сутки, 8 раз в сутки, 9 раз в сутки, 10 раз в сутки, 7 раз в неделю, 8 раз в неделю, 9 раз в неделю, 10 раз в неделю, 11 раз в неделю, 12 раз

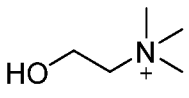
в неделю, 13 раз в неделю, 14 раз в неделю или более), а также с другой частотой введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 100 мг/сутки (например, 100 мг/сутки). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 200 мг каждые 48 часов (например, 200 мг каждые 48 часов). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 300 мг каждые 72 часа (например, 300 мг каждые 72 часа). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 700 мг/неделю (например, 700 мг/неделю).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 50 мг каждые 12 часов (например, 50 мг каждые 12 часов), в количестве около 25 мг каждые 6 часов (например, 25 мг каждые 6 часов), в количестве около 16,67 мг каждые 4 часа (например, 16,67 мг каждые 4 часа), в количестве около 12,5 мг каждые 3 часа (например, 12,5 мг каждые 3 часа) или тому подобное, например, чтобы достичь количества 100 мг/сутки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение представляет собой холиновую соль соединения, представленного формулой (**I**), приведенной в формуле (**II**) ниже.





(**II**)

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения у указанного пациента имеется миома матки, и менструальная кровопотеря ассоциирована с (например, обусловлена) миомой матки. Указанный пациент может иметь анемию, такую как анемия, ассоциированная с миомой матки. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанный пациент имеет

железодефицитную анемию, например, из-за обильного менструального кровотечения, ассоциированного с миомой матки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение находится в кристаллическом состоянии. Указанное соединение может проявлять характерные пики при рентгеновской порошковой дифрактометрии около 7,1° 2θ, около 11,5° 2θ, около 19,4° 2θ, около 21,5° 2θ, около 22° 2θ, около 22,6° 2θ, около 23,5° 2θ и около 26,2° 2θ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение проявляет пики при твердотельном ядерном магнитном резонансе (ЯМР) ^{13}C с центрами около 55,5 ч/млн, около 57,1 ч/млн, около 58,7 ч/млн, около 69,8 ч/млн, около 98,1 ч/млн, около 110,3 ч/млн, около 111,6 ч/млн, около 113,7 ч/млн, около 118,0 ч/млн, около 145,3 ч/млн, около 149,8 ч/млн и около 155,8 ч/млн. Указанное соединение может проявлять пики при твердотельном ЯМР ^{19}F с центрами около -151,8 ч/млн, -145,2 ч/млн и -131,6 ч/млн.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту перорально. Другие способы введения, которые могут быть применены в сочетании с композициями и способами по данному изобретению, описаны в этом документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанный способ включает введение пациенту препарата прикрытия. Препарат прикрытия можно вводить пациенту одновременно с антагонистом GnRH, до введения антагониста GnRH или после введения антагониста GnRH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят в виде комбинации с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH, эстроген и один или большее количество дополнительных агентов, таких как прогестин, в одной фармацевтической композиции. Например, препарат прикрытия можно назначить в виде комбинации с фиксированной дозой антагониста GnRH, эстрогена (например, в форме β17-эстрадиола, этинилэстрадиола или конъюгированного эстрогена, такого как конъюгированный конский эстроген) и/или прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэстерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата (также называемый в данном документе «NETA»), среди

прочих агентов, таких как прогестерон, норгестимат, медроксипрогестерон и дроспиренон) в форме одной фармацевтической композиции, такой как одна таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят перорально, трансдермально или интравагинально.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят пациенту в одной или большем количестве доз в сутки, неделю, месяц или год, например, ежедневно, например, от 1 до 10 раз в сутки или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более раз в сутки). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят пациенту один раз в день, например, одновременно с антагонистом GnRH. Например, антагонист GnRH можно вводить пациенту перорально, и одновременно с пероральным введением антагониста GnRH, препарат прикрытия можно вводить пациенту перорально, трансдермально или интравагинально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят пациенту в форме фармацевтической композиции, которая дополнительно включает антагонист GnRH, такой как, например, в форме одной таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии, как описано выше и в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят пациенту один раз в сутки после введения соединения. Например, антагонист GnRH можно вводить пациенту перорально, и после перорального введения антагониста GnRH, препарат прикрытия можно вводить пациенту перорально, трансдермально или интравагинально.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят пациенту один раз в сутки перед введением соединения. Например, антагонист GnRH можно вводить пациенту перорально, и перед пероральным введением антагониста GnRH, препарат прикрытия можно вводить пациенту перорально, трансдермально или интравагинально.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает эстроген. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, эстроген выбирают из группы, состоящей из β17-эстрадиола,

этинилэстрадиола и конъюгированных эстрогенов, таких как конъюгированные конские эстрогены.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, эстроген представляет собой β17-эстрадиол. В17-эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 мг до около 2,5 мг, например, в дозе около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг или 2,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, β17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, β17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения.

В17-эстрадиол можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. В17-эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 мг/сутки до около 2,5 мг/сутки, например, в дозе около 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,3 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 0,7 мг/сутки, 0,8 мг/сутки, 0,9 мг/сутки, 1,0 мг/сутки, 1,1 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,3 мг/сутки, 1,4 мг/сутки, 1,5 мг/сутки, 1,6 мг/сутки, 1,7 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 1,9 мг/сутки, 2,0 мг/сутки, 2,1 мг/сутки, 2,2 мг/сутки, 2,3 мг/сутки, 2,4 мг/сутки или 2,5 мг/сутки, например, перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, β17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, β17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, эстроген представляет собой этинилэстрадиол. Этинилэстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 1,0 мкг до около 6,0 мкг, например, в дозе около 1,0 мкг, 1,1 мкг, 1,2 мкг, 1,3 мкг, 1,4 мкг, 1,5 мкг, 1,6 мкг, 1,7 мкг, 1,8 мкг, 1,9 мкг, 2,0 мкг, 2,1 мкг, 2,2 мкг, 2,3 мкг, 2,4 мкг, 2,5 мкг, 2,6 мкг, 2,7 мкг, 2,8 мкг, 2,9 мкг, 3,0 мкг, 3,1 мкг, 3,2 мкг, 3,3 мкг, 3,4 мкг, 3,5 мкг, 3,6 мкг, 3,7 мкг, 3,8 мкг, 3,9 мкг, 4,0 мкг, 4,1 мкг, 4,2 мкг, 4,2 мкг, 4,3 мкг, 4,4 мкг, 4,5 мкг, 4,6 мкг, 4,7 мкг, 4,8 мкг, 4,9 мкг, 5,0 мкг, 5,1 мкг, 5,2 мкг, 5,3 мкг, 5,4 мкг, 5,5 мкг, 5,6 мкг, 5,7 мкг, 5,8 мкг, 5,9 мкг или 6,0 мкг, например,

путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, этинилэстрадиол вводят пациенту в дозе 5,0 мкг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, этинилэстрадиол вводят пациенту в дозе 2,5 мкг, например, путем перорального введения.

Этинилэстрадиол можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Этинилэстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 1,0 мкг/сутки до около 6,0 мкг/сутки, например, в дозе примерно 1,0 мкг/сутки, 1,1 мкг/сутки, 1,2 мкг/сутки, 1,3 мкг/сутки, 1,4 мкг/сутки, 1,5 мкг/сутки, 1,6 мкг/сутки, 1,7 мкг/сутки, 1,8 мкг/сутки, 1,9 мкг/сутки, 2,0 мкг/сутки, 2,1 мкг/сутки, 2,2 мкг/сутки, 2,3 мкг/сутки, 2,4 мкг/сутки, 2,5 мкг/сутки, 2,6 мкг/сутки, 2,7 мкг/сутки, 2,8 мкг/сутки, 2,9 мкг/сутки, 3,0 мкг/сутки, 3,1 мкг/сутки, 3,2 мкг/сутки, 3,3 мкг/сутки, 3,4 мкг/сутки, 3,5 мкг/сутки, 3,6 мкг/сутки, 3,7 мкг/сутки, 3,8 мкг/сутки, 3,9 мкг/сутки, 4,0 мкг/сутки, 4,1 мкг/сутки, 4,2 мкг/сутки, 4,2 мкг/сутки, 4,3 мкг/сутки, 4,4 мкг/сутки, 4,5 мкг/сутки, 4,6 мкг/сутки, 4,7 мкг/сутки, 4,8 мкг/сутки, 4,9 мкг/сутки, 5,0 мкг/сутки, 5,1 мкг/сутки, 5,2 мкг/сутки, 5,3 мкг/сутки, 5,4 мкг/сутки, 5,5 мкг/сутки, 5,6 мкг/сутки, 5,7 мкг/сутки, 5,8 мкг/сутки, 5,9 мкг/сутки или 6,0 мкг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, этинилэстрадиол вводят пациенту в дозе 5,0 мкг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, этинилэстрадиол вводят пациенту в дозе 2,5 мкг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, эстроген представляет собой конъюгированный эстроген, такой как конъюгированный конский эстроген. Конъюгированный эстроген можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 мг до около 2,0 мг, например, в дозе около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг или 2,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, конъюгированный эстроген вводят пациенту в дозе 0,625 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, конъюгированный эстроген вводят пациенту в дозе 0,45 мг, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, конъюгированный эстроген вводят пациенту в дозе 0,3 мг, например, путем перорального введения.

Конъюгированный эстроген можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Конъюгированный эстроген можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 мг/сутки до около 2,0 мг/сутки, например, в дозе около 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,3 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 0,7 мг/сутки, 0,8 мг/сутки, 0,9 мг/сутки, 1,0 мг/сутки, 1,1 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,3 мг/сутки, 1,4 мг/сутки, 1,5 мг/сутки, 1,6 мг/сутки, 1,7 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 1,9 мг/сутки или 2,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, конъюгированный эстроген вводят пациенту в дозе 0,625 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, конъюгированный эстроген вводят пациенту в дозе 0,45 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, конъюгированный эстроген вводят пациенту в дозе 0,3 мг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает прогестин. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин выбирают из группы, состоящей из норэтиндрона или его сложного эфира, такого как ацетат норэтиндрона, или другого агента, такого как прогестерон, норгестимат, медроксипрогестерон или дроспиренон.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой норэтиндрон. Норэтиндрон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,05 мг до около 5,0 мг, например, в дозе около 0,05 мг, 0,06 мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг,

3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг или 5,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрон вводят пациенту в дозе 1,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрон вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрон вводят пациенту в дозе 0,1 мг, например, путем перорального введения.

Норэтиндрон можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Норэтиндрон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,05 мг/сутки до около 5,0 мг/сутки, например, в дозе около 0,05 мг/сутки, 0,06 мг/сутки, 0,07 мг/сутки. 0,08 мг/сутки, 0,09 мг/сутки, 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,3 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 0,7 мг/сутки, 0,8 мг/сутки 0,9 мг/сутки, 1,0 мг/сутки, 1,1 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,3 мг/сутки, 1,4 мг/сутки, 1,5 мг/сутки, 1,6 мг/сутки, 1,7 мг/сутки, 1,8 мг/сутки 1,9 мг/сутки, 2,0 мг/сутки, 2,1 мг/сутки, 2,2 мг/сутки, 2,3 мг/сутки, 2,4 мг/сутки, 2,5 мг/сутки, 2,6 мг/сутки, 2,7 мг/сутки, 2,8 мг/сутки 2,9 мг/сутки, 3,0 мг/сутки, 3,1 мг/сутки, 3,2 мг/сутки, 3,3 мг/сутки, 3,4 мг/сутки, 3,5 мг/сутки, 3,6 мг/сутки, 3,7 мг/сутки, 3,8 мг/сутки 3,9 мг/сутки, 4,0 мг/сутки, 4,1 мг/сутки, 4,2 мг/сутки, 4,3 мг/сутки, 4,4 мг/сутки, 4,5 мг/сутки, 4,6 мг/сутки, 4,7 мг/сутки, 4,8 мг/сутки 4,9 мг/сутки или 5,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрон вводят пациенту в дозе 1,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрон вводят пациенту в дозе 0,5 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрон вводят пациенту в дозе 0,1 мг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой норэтиндрона ацетат. Норэтиндрона ацетат можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,05 мг до около 5,0 мг, например, в дозе около 0,05 мг, 0,06 мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг,

0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг или 5,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрона ацетат вводят пациенту в дозе 1,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрона ацетат вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрона ацетат вводят пациенту в дозе 0,1 мг, например, путем перорального введения.

Норэтиндрона ацетат можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Норэтиндрона ацетат можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,05 мг/сутки до около 5,0 мг/сутки, например, в дозе около 0,05 мг/сутки, 0,06 мг/сутки, 0,07 мг/сутки, 0,08 мг/сутки, 0,09 мг/сутки, 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,3 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 0,7 мг/сутки, 0,8 мг/сутки, 0,9 мг/сутки, 1,0 мг/сутки, 1,1 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,3 мг/сутки, 1,4 мг/сутки, 1,5 мг/сутки, 1,6 мг/сутки, 1,7 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 1,9 мг/сутки, 2,0 мг/сутки, 2,1 мг/сутки, 2,2 мг/сутки, 2,3 мг/сутки, 2,4 мг/сутки, 2,5 мг/сутки, 2,6 мг/сутки, 2,7 мг/сутки, 2,8 мг/сутки, 2,9 мг/сутки, 3,0 мг/сутки, 3,1 мг/сутки, 3,2 мг/сутки, 3,3 мг/сутки, 3,4 мг/сутки, 3,5 мг/сутки, 3,6 мг/сутки, 3,7 мг/сутки, 3,8 мг/сутки, 3,9 мг/сутки, 4,0 мг/сутки, 4,1 мг/сутки, 4,2 мг/сутки, 4,3 мг/сутки, 4,4 мг/сутки, 4,5 мг/сутки, 4,6 мг/сутки, 4,7 мг/сутки, 4,8 мг/сутки, 4,9 мг/сутки или 5,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрона ацетат вводят пациенту в дозе 1,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрона ацетат вводят пациенту в дозе 0,5 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрона ацетат вводят пациенту в дозе 0,1 мг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой прогестерон. Прогестерон можно вводить пациенту, например,

в дозе от около 50 мг до около 250 мг, такой как доза около 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг или 250 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестерон вводят пациенту в дозе 200 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестерон вводят пациенту в дозе 100 мг, например, путем перорального введения.

Прогестерон можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Прогестерон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 50 мг/сутки до около 250 мг/сутки, такой как доза около 50 мг/сутки, 55 мг/сутки, 60 мг/сутки, 65 мг/сутки, 70 мг/сутки, 75 мг/сутки, 80 мг/сутки, 85 мг/сутки, 90 мг/сутки, 95 мг/сутки, 100 мг/сутки, 105 мг/сутки, 110 мг/сутки, 115 мг/сутки, 120 мг/сутки, 125 мг/сутки, 130 мг/сутки, 135 мг/сутки, 140 мг/сутки, 145 мг/сутки, 150 мг/сутки, 155 мг/сутки, 160 мг/сутки, 165 мг/сутки, 170 мг/сутки, 175 мг/сутки, 180 мг/сутки, 185 мг/сутки, 190 мг/сутки, 195 мг/сутки, 200 мг/сутки, 205 мг/сутки, 210 мг/сутки, 215 мг/сутки, 220 мг/сутки, 225 мг/сутки, 230 мг/сутки, 235 мг/сутки, 240 мг/сутки, 245 мг/сутки или 250 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестерон вводят пациенту в дозе 200 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестерон вводят пациенту в дозе 100 мг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой норгестимат. Норгестимат можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,01 до около 2,0 мг, такой как доза около 0,01 мг, 0,02 мг, 0,03 мг, 0,04 мг, 0,05 мг, 0,06 мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг или 2,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норгестимат вводят пациенту в дозе 0,09 мг, например, путем перорального введения.

Норгестимат можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Норгестимат можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,01 мг/сутки до около 2,0 мг/сутки, такой как доза около 0,01 мг/сутки, 0,02 мг/сутки, 0,03 мг/сутки, 0,04 мг/сутки, 0,05 мг/сутки, 0,06 мг/сутки, 0,07 мг/сутки, 0,08 мг/сутки, 0,09 мг/сутки, 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,3 мг/сутки, 0,4 мг/сутки 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 0,7 мг/сутки, 0,8 мг/сутки, 0,9 мг/сутки, 1,0 мг/сутки, 1,1 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,3 мг/сутки, 1,4 мг/сутки 1,5 мг/сутки, 1,6 мг/сутки, 1,7 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 1,9 мг/сутки или 2,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норгестимат вводят пациенту в дозе 0,09 мг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой медроксипрогестерон. Медроксипрогестерон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,5 мг до около 10,0 мг, такой как доза около 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг, 5,0 мг, 5,1 мг, 5,2 мг, 5,3 мг, 5,4 мг, 5,5 мг, 5,6 мг, 5,7 мг, 5,8 мг, 5,9 мг, 6,0 мг, 6,1 мг, 6,2 мг, 6,3 мг, 6,4 мг, 6,5 мг, 6,6 мг, 6,7 мг, 6,8 мг, 6,9 мг, 7,0 мг, 7,1 мг, 7,2 мг, 7,3 мг, 7,4 мг, 7,5 мг, 7,6 мг, 7,7 мг 7,8 мг, 7,9 мг, 8,0 мг, 8,1 мг, 8,2 мг, 8,3 мг, 8,4 мг, 8,5 мг, 8,6 мг, 8,7 мг, 8,8 мг, 8,9 мг, 9,0 мг, 9,1 мг, 9,2 мг, 9,3 мг, 9,4 мг, 9,5 мг, 9,6 мг, 9,7 мг, 9,8 мг, 9,9 мг или 10,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 5,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 2,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 1,5 мг, например, путем перорального введения.

Медроксипрогестерон можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Медроксипрогестерон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,5 мг/сутки до около 10,0 мг/сутки, такой как

доза около 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 0,7 мг/сутки. 0,8 мг/сутки, 0,9 мг/сутки, 1,0 мг/сутки, 1,1 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,3 мг/сутки, 1,4 мг/сутки, 1,5 мг/сутки, 1,6 мг/сутки, 1,7 мг/сутки 1,8 мг/сутки, 1,9 мг/сутки, 2,0 мг/сутки, 2,1 мг/сутки, 2,2 мг/сутки, 2,3 мг/сутки, 2,4 мг/сутки, 2,5 мг/сутки, 2,6 мг/сутки, 2,7 мг/сутки 2,8 мг/сутки, 2,9 мг/сутки, 3,0 мг/сутки, 3,1 мг/сутки, 3,2 мг/сутки, 3,3 мг/сутки, 3,4 мг/сутки, 3,5 мг/сутки, 3,6 мг/сутки, 3,7 мг/сутки 3,8 мг/сутки, 3,9 мг/сутки, 4,0 мг/сутки, 4,1 мг/сутки, 4,2 мг/сутки, 4,3 мг/сутки, 4,4 мг/сутки, 4,5 мг/сутки, 4,6 мг/сутки, 4,7 мг/сутки 4,8 мг/сутки, 4,9 мг/сутки, 5,0 мг/сутки, 5,1 мг/сутки, 5,2 мг/сутки, 5,3 мг/сутки, 5,4 мг/сутки, 5,5 мг/сутки, 5,6 мг/сутки, 5,7 мг/сутки, 5,8 мг/сутки, 5,9 мг/сутки, 6,0 мг/сутки, 6,1 мг/сутки, 6,2 мг/сутки, 6,3 мг/сутки, 6,4 мг/сутки, 6,5 мг/сутки, 6,6 мг/сутки, 6,7 мг/сутки 6,8 мг/сутки, 6,9 мг/сутки, 7,0 мг/сутки, 7,1 мг/сутки, 7,2 мг/сутки, 7,3 мг/сутки, 7,4 мг/сутки, 7,5 мг/сутки, 7,6 мг/сутки, 7,7 мг/сутки, 7,8 мг/сутки, 7,9 мг/сутки, 8,0 мг/сутки, 8,1 мг/сутки, 8,2 мг/сутки, 8,3 мг/сутки, 8,4 мг/сутки, 8,5 мг/сутки, 8,6 мг/сутки, 8,7 мг/сутки, 8,8 мг/сутки, 8,9 мг/сутки, 9,0 мг/сутки, 9,1 мг/сутки, 9,2 мг/сутки, 9,3 мг/сутки, 9,4 мг/сутки, 9,5 мг/сутки , 9,6 мг/сутки, 9,7 мг/сутки, 9,8 мг/сутки, 9,9 мг/сутки или 10,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 5,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 2,5 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 1,5 мг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой дроспиренон. Дроспиренон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 мг до около 1,0 мг, такой как доза около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг или 1,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, дроспиренон вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, дроспиренон вводят пациенту в дозе 0,25 мг, например, путем перорального введения.

Дроспиренон можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Дроспиренон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 мг/сутки до около 1,0 мг/сутки, такой как доза около 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,3 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 0,7 мг/сутки, 0,8 мг/сутки, 0,9 мг/сутки или 1,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, дроспиренон вводят пациенту в дозе 0,5 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, дроспиренон вводят пациенту в дозе 0,25 мг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает эстроген и прогестин. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает β17-эстрадиол и норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает от около 0,75 до около 1,25 мг β17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и от около 0,25 до около 0,75 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает 1,0 мг β17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает 1,0 мг β17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и в той же фармацевтической композиции, 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона,

например, норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает 1,0 мг β17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и в отдельной фармацевтической композиции 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит около 100 мг соединения (например, 100 мг соединения), от около 0,75 мг до около 1,25 мг β17-эстрадиола и от около 0,25 до около 0,75 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит около 100 мг соединения (например, 100 мг соединения), около 1,0 мг β17-эстрадиола (например, 1,0 мг β17- эстрадиола) и около 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата (например, 0,5 мг норэтиндрона) или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона (например, норэтиндрона ацетата). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит 100 мг соединения, 1,0 мг β17-эстрадиола и 0,5 мг норэтиндрона ацетата.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, вышеуказанную композицию с фиксированной дозой вводят пациенту в одной или большем количестве доз за 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, неделю, месяц или год, например, от 1 до 10 доз за 12 часов (например, 1 доза каждые 12 часов, 2 дозы каждые 12 часов, 3 дозы каждые 12 часов, 4 дозы каждые 12 часов, 5 доз

каждые 12 часов, 6 доз каждые 12 часов, 7 доз каждые 12 часов, 8 доз каждые 12 часов, 9 доз каждые 12 часов или 10 доз каждые 12 часов), от 1 до 10 доз за 24 часа (например, 1 доза каждые 24 часа, 2 дозы каждые 24 часа, 3 дозы каждые 24 часа, 4 дозы каждые 24 часа 5 доз каждые 24 часа, 6 доз каждые 24 часа, 7 доз каждые 24 часа, 8 доз каждые 24 часа, 9 доз каждые 24 часа или 10 доз каждые 24 часа), от 1 до 10 доз за 48 часов (например, 1 доза каждые 48 часов, 2 дозы каждые 48 часов, 3 дозы каждые 48 часов, 4 дозы каждые 48 часов, 5 доз каждые 48 часов, 6 доз каждые 48 часов, 7 доз каждые 48 часов, 8 доз каждые 48 часов, 9 доз каждые 48 часов или 10 доз каждые 48 часов), от 1 до 10 доз за 72 часа (например, 1 доза каждые 72 часа, 2 дозы каждые 72 часа, 3 дозы каждые 72 часа, 4 дозы каждые 72 часа, 5 доз каждые 72 часа, 6 доз каждые 72 часа, 7 доз каждые 72 часа, 8 доз каждые 72 часа, 9 доз каждые 72 часа или 10 доз каждые 72 часа), от 1 до 10 доз за неделю (например, 1 доза каждую неделю, 2 дозы каждую неделю, 3 дозы каждую неделю, 4 дозы каждую неделю, 5 доз каждую неделю, 6 доз каждую неделю, 7 доз каждую неделю, 8 доз каждую неделю, 9 доз каждую неделю или 10 доз каждую неделю), или от 1 до 60 доз за месяц (например, от 30 до 60 доз в месяц, например, 1 раз в сутки, 2 раза в сутки, 3 раза в сутки, 4 раза в сутки, 5 раз в сутки, 6 раз в сутки, 7 раз в сутки, 8 раз в сутки, 9 раз в сутки, 10 раз в сутки, 7 раз в неделю, 8 раз в неделю, 9 раз в неделю, 10 раз в неделю, 11 раз в неделю, 12 раз в неделю, 13 раз в неделю, 14 раз в неделю или более), а также с другой частотой введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, вышеуказанную композицию с фиксированной дозой вводят пациенту один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает от около 0,25 до около 0,75 мг β17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и от около 0,05 до около 0,2 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает 0,5 мг β17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое

метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает 0,5 мг β17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и в той же фармацевтической композиции 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает 0,5 мг β17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и в отдельной фармацевтической композиции 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит около 100 мг соединения (например, 100 мг соединения), от около 0,25 мг до около 0,75 мг β17-эстрадиола и от около 0,05 до около 0,2 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит около 100 мг соединения (например, 100 мг соединения), около 0,5 мг β17-эстрадиола (например, 0,5 мг β17- эстрадиол) и около 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата (например, 0,1 мг норэтиндрона) или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата). В некоторых

вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит 100 мг соединения, 0,5 мг β17-эстрадиола и 0,1 мг норэтиндрона ацетата.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, вышеуказанную композицию с фиксированной дозой вводят пациенту в одной или большем количестве доз за 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, неделю, месяц или год, например, от 1 до 10 доз за 12 часов (например, 1 доза каждые 12 часов, 2 дозы каждые 12 часов, 3 дозы каждые 12 часов, 4 дозы каждые 12 часов, 5 доз каждые 12 часов, 6 доз каждые 12 часов, 7 доз каждые 12 часов, 8 доз каждые 12 часов, 9 доз каждые 12 часов или 10 доз каждые 12 часов), от 1 до 10 доз за 24 часа (например, 1 доза каждые 24 часа, 2 дозы каждые 24 часа, 3 дозы каждые 24 часа, 4 дозы каждые 24 часа 5 доз каждые 24 часа, 6 доз каждые 24 часа, 7 доз каждые 24 часа, 8 доз каждые 24 часа, 9 доз каждые 24 часа или 10 доз каждые 24 часа), от 1 до 10 доз за 48 часов (например, 1 доза каждые 48 часов, 2 дозы каждые 48 часов, 3 дозы каждые 48 часов, 4 дозы каждые 48 часов, 5 доз каждые 48 часов, 6 доз каждые 48 часов, 7 доз каждые 48 часов, 8 доз каждые 48 часов, 9 доз каждые 48 часов или 10 доз каждые 48 часов), от 1 до 10 доз за 72 часа (например, 1 доза каждые 72 часа, 2 дозы каждые 72 часа, 3 дозы каждые 72 часа, 4 дозы каждые 72 часа, 5 доз каждые 72 часа, 6 доз каждые 72 часа, 7 доз каждые 72 часа, 8 доз каждые 72 часа, 9 доз каждые 72 часа или 10 доз каждые 72 часа), от 1 до 10 доз за неделю (например, 1 доза каждую неделю, 2 дозы каждую неделю, 3 дозы каждую неделю, 4 дозы каждую неделю, 5 доз каждую неделю, 6 доз каждую неделю, 7 доз каждую неделю, 8 доз каждую неделю, 9 доз каждую неделю или 10 доз каждую неделю), или от 1 до 60 доз за месяц (например, от 30 до 60 доз в месяц, например, 1 раз в сутки, 2 раза в сутки, 3 раза в сутки, 4 раза в сутки, 5 раз в сутки, 6 раз в сутки, 7 раз в сутки, 8 раз в сутки, 9 раз в сутки, 10 раз в сутки, 7 раз в неделю, 8 раз в неделю, 9 раз в неделю, 10 раз в неделю, 11 раз в неделю, 12 раз в неделю, 13 раз в неделю, 14 раз в неделю или более), а также с другой частотой введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанную композицию с фиксированной дозой вводят пациенту один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, пациент имеет концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке, которая составляет более чем 20

пг/мл, более чем 30 пг/мл, более чем 40 пг/мл или более чем 50 пг/мл до введения указанного соединения пациенту. Концентрация β17-эстрадиола в сыворотке может быть снижена до менее чем 50 пг/мл после введения указанного соединения пациенту. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, пациент имеет концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке, которая снижается до уровня менее чем 50 пг/мл, менее чем 45 пг/мл, менее чем 40 пг/мл, менее чем 35 пг/мл, менее чем 30 пг/мл, менее чем 25 пг/мл, менее чем 20 пг/мл, менее чем 15 пг/мл или менее чем 10 пг/мл после введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, пациент имеет концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке, которая снижается до уровня от менее чем 10 пг/мл до около 40 пг/мл, например, до концентрации β17-эстрадиола в сыворотке 5 пг/мл, 10 пг/мл, 15 пг/мл, 20 пг/мл, 25 пг/мл, 30 пг/мл, 35 пг/мл или 40 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке от 5 пг/мл до 50 пг/мл после введения ему указанного соединения (например, концентрация β17-эстрадиола в сыворотке составляет 5 пг/мл, 6 пг/мл, 7 пг/мл, 8 пг/мл, 9 пг/мл, 10 пг/мл, 11 пг/мл, 12 пг/мл, 13 пг/мл, 14 пг/мл, 15 пг/мл, 16 пг/мл, 17 пг/мл, 18 пг/мл, 19 пг/мл, 20 пг/мл, 21 пг/мл, 22 пг/мл, 23 пг/мл, 24 пг/мл, 25 пг/мл, 26 пг/мл, 27 пг/мл, 28 пг/мл, 29 пг/мл, 30 пг/мл, 31 пг/мл, 32 пг/мл, 33 пг/мл, 34 пг/мл, 35 пг/мл, 36 пг/мл, 37 пг/мл, 38 пг/мл, 39 пг/мл, 40 пг/мл, 41 пг/мл, 42 пг/мл, 43 пг/мл, 44 пг/мл, 45 пг/мл, 46 пг/мл, 47 пг/мл, 48 пг/мл, 49 пг/мл или 50 пг/мл). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке от 5 пг/мл до 20 пг/мл после введения ему указанного соединения (например, концентрация β17-эстрадиола в сыворотке составляет 5 пг/мл, 6 пг/мл, 7 пг/мл, 8 пг/мл, 9 пг/мл, 10 пг/мл, 11 пг/мл, 12 пг/мл, 13 пг/мл, 14 пг/мл, 15 пг/мл, 16 пг/мл, 17 пг/мл, 18 пг/мл, 19 пг/мл или 20 пг/мл). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке от 5 пг/мл до 10 пг/мл после введения ему указанного соединения (например, концентрация β17-эстрадиола в сыворотке составляет 5 пг/мл, 6 пг/мл, 7 пг/мл, 8 пг/мл, 9 пг/мл или 10 пг/мл).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 50 пг/мл или в

пределах одного из диапазонов, указанных выше, в течение периода времени, составляющего от около 1 дня до около 22 дней после первого введения указанного соединения пациенту, например, в течение периода времени, составляющего около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня или 22 дней, например, в течение периода времени, составляющего от около 8 дней до около 15 дней после первого введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 20 пг/мл или в пределах одного из диапазонов, указанных выше, в течение периода времени, составляющего от около 1 дня до около 22 дней после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня или 22 дней, например, в течение периода времени, составляющего от около 8 дней до около 15 дней после первого введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 10 пг/мл или в пределах одного из диапазонов, указанных выше, в течение периода времени, составляющего от около 1 дня до около 22 дней после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня или 22 дней, например, в течение периода времени, составляющего от около 8 дней до около 15 дней после первого введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается аменорея после введения пациенту указанного соединения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается аменорея в пределах периода времени, составляющего

около 2 недель после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней , 11 дней, 12 дней, 13 дней или 14 дней после первого введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается аменорея в пределах периода времени, составляющего около 1 недели после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней или 7 дней после первого введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, аменорея сохраняется в течение по меньшей мере около 7 дней, по меньшей мере около 14 дней, по меньшей мере около 28 дней или более, например, в течение периода от около 7 дней до около 6 недель или дольше (например, около 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней, 31 дня, 32 дней, 33 дней, 34 дней, 35 дней, 36 дней, 37 дней, 38 дней, 39 дней, 40 дней, 41 дня, 42 дней или больше).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента проявляется обильное менструальное кровотечение до начала лечения указанным соединением, такого как ежедневное лечение в соответствии с любым из аспектов или вариантов осуществления данного изобретения, описанных выше или в данном документе. У пациента может проявляться, например, менструальная кровопотеря, составляющая 80 мл или более (например, менструальная кровопотеря, составляющая 80 мл, 85 мл, 90 мл, 95 мл, 100 мл, 105 мл, 110 мл, 115 мл, 120 мл, 125 мл или более) за менструальный цикл до начала лечения указанным соединением.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается уменьшенная менструальная кровопотеря, составляющая менее чем на 80 мл за менструальный цикл (например, 60 мл / менструальный цикл, 55 мл / менструальный цикл, 50 мл / менструальный цикл, 45 мл / менструальный цикл, 40 мл / менструальный цикл, 35 мл / менструальный цикл или 30 мл / менструальный цикл) после введения указанного соединения пациенту. В

некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается уменьшенная менструальная кровопотеря, составляющая менее 80 мл за менструальный цикл, в пределах периода времени, составляющего около 2 недель после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней , 11 дней, 12 дней, 13 дней или 14 дней после первого введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается уменьшенная менструальная кровопотеря, составляющая менее 80 мл за менструальный цикл, в пределах периода времени, составляющего около 2 недель после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней или 7 дней после первого введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается менструальная кровопотеря, которая уменьшается на около 25% или более по объему за менструальный цикл, например, от около 25% до около 50% по объему на цикл или более (например, менструальная кровопотеря, которая является снижается на 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% по объему за менструальный цикл или более) после введения указанного соединения пациенту по сравнению с измерением объема менструальной кровопотери, наблюдаемой пациентом до начала лечения с помощью указанного соединения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается менструальная кровопотеря, которая уменьшается на около 25% или более по объему за менструальный цикл по сравнению с измерением объема менструальной кровопотери, который наблюдается у пациента до начала лечения указанным соединением, например, от около 25% до около 50% по объему за цикл, в пределах периода времени, составляющего около около 2 недель после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней или 14 дней от первого введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается менструальная кровопотеря,

которая уменьшается на около 25% или более по объему за менструальный цикл по сравнению с измерением объема менструальной кровопотери, который наблюдается у пациента до начала лечения указанным соединением, например, от около 25% до около 50% по объему за цикл, в пределах периода времени, составляющего около около 1 недели после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней или 7 дней от первого введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается устойчивая низкая концентрация прогестерона в сыворотке после введения указанного соединения пациенту. Например, у указанного пациента может наблюдаться устойчивая низкая концентрация прогестерона в сыворотке до 12 дней, 24 дней, 36 дней, 42 дней, 48 дней, 4 недель, 8 недель, 12 недель, 24 недель, 36 недель, 48 недель, 52 недель, 64 недель или 76 недель или более (например, в течение от около 8 дней до около 42 дней или более) после первого введения указанного соединения пациенту, например, в течение около 1 дня, 2 последовательных дней, 3 последовательных дней, 4 последовательных дней, 5 последовательных дней, 6 последовательных дней, 7 последовательных дней, 8 последовательных дней, 9 последовательных дней, 10 последовательных дней, 11 последовательных дней, 12 последовательных дней, 13 последовательных дней, 14 последовательных дней, 15 последовательных дней, 16 последовательных дней, 17 последовательных дней, 18 последовательных дней, 19 последовательных дней, 20 последовательных дней, 21 последовательного дня, 22 последовательных дней, 23 последовательных дней, 24 последовательных дней, 25 последовательных дней, 26 последовательных дней, 27 последовательных дней, 28 последовательных дней, 29 последовательных дней, 30 последовательных дней, 31 последовательного дня, 32 последовательных дней, 33 последовательных дней, 34 последовательных дней, 35 последовательных дней, 36 последовательных дней, 37 последовательных дней, 38 последовательных дней, 39 последовательных дней, 40 последовательных дней, 41 последовательного дня, 42 последовательных дней или более, после первого введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления

данного изобретения, у указанного пациента достигается концентрация прогестерона в сыворотке от около 0,5 нМ до около 0,7 нМ после введения указанного соединения пациенту. Например, у указанного пациента может достигаться концентрация прогестерона в сыворотке 0,50 нМ, 0,55 нМ, 0,60 нМ, 0,65 нМ или 0,70 нМ после введения указанного соединения пациенту. Поскольку уровни прогестерона в сыворотке крови положительно коррелируют с овуляцией, антагонисты GnRH, описанные в данном документе, могут в результате этого подавлять овуляцию у указанного пациента, например, на протяжении всего курса лечения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается уменьшенная интенсивность боли в области таза после введения указанного соединения пациенту, например, что оценивают путем определения балла количественной оценки и/или путем определения балла по шкале вербальной оценки, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается уменьшенная интенсивность боли в области таза после введения указанного соединения пациенту, например, что оценивают путем определения балла количественной оценки и/или путем определения балла по шкале вербальной оценки, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента не наблюдается снижения минеральной плотности костной ткани более чем на 5% после введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента не наблюдается снижения минеральной плотности костной ткани более чем на 1% после введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, минеральную плотность костной ткани оценивают с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, например, в позвоночнике или бедре пациента.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, минеральную плотность костной ткани оценивают путем сравнения концентрации костно-специфической щелочной фосфатазы (BAP) в образце (например, образце мочи),

выделенном от пациента после введения, с концентрацией BAP в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента до введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, минеральную плотность костной ткани оценивают путем сравнения концентрации дезоксипиридинолина (DPD) в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента после введения, с концентрацией DPD в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента до введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, минеральную плотность костной ткани оценивают путем сравнения концентрации С-концевого телопептида (CTX) коллагена I типа в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента после введения, с концентрацией CTX в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента до введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, минеральную плотность костной ткани оценивают путем сравнения концентрации N-концевого пептида проколлагена 1 (P1N) в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента после введения, с концентрацией P1NP в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента до введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4-72 недель или дольше. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28

недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недели, 52 недель, 53 недель, 54 недель, 55 недель, 56 недель, 57 недель, 58 недель, 59 недель, 60 недель, 61 недели, 62 недель, 63 недель, 64 недель, 65 недель, 66 недель, 67 недель, 68 недель, 69 недель, 70 недель, 71 недели, 72 недель или больше.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 64 недель. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недели, 52 недель, 53 недель, 54 недель, 55 недель, 56 недель, 57 недель, 58 недель, 59 недель, 60 недель, 61 недели, 62 недель, 63 недель или 64 недель.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 52 недель. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19

недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недели или 52 недель.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 48 недель. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель или 48 недель.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 24 недель. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недели, 21 недели, 22 недель, 23 недель или 24 недель.

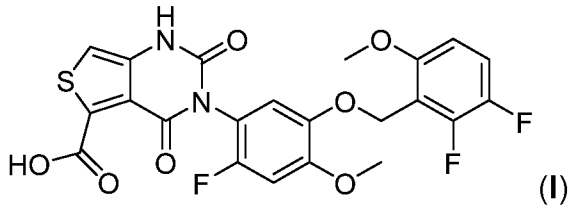
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается

в течение периода около 4 - 12 недель. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 4 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 8 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 12 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 24 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 36 недель. В некоторых

вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 48 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 52 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 64 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 72 недель.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента (например, у пациента-человека, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе), включающему введение указанному пациенту антагониста GnRH 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил] -2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты, который представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)

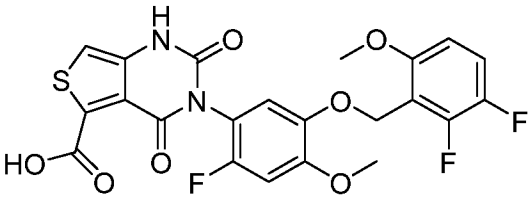


(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве около 200 мг на дозу.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу лечения миомы

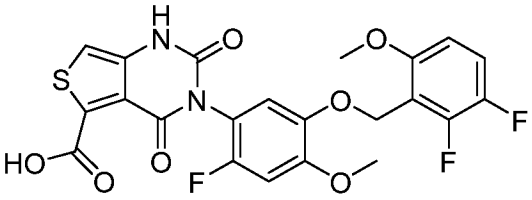
матки у пациента (например, у пациента-человека, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе), включающему введение указанному пациенту антагониста GnRH 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил] -2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты, который представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве около 200 мг на дозу.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу индуцирования аменореи у пациента (например, у пациента-человека, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе, такого как пациент с миомой матки), включающему введение указанному пациенту антагониста GnRH 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты, который представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)

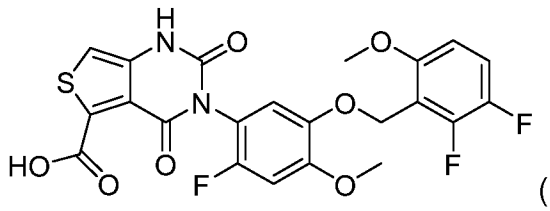


(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве около 200 мг на дозу.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу увеличения количества и/или концентрации гемоглобина в крови пациента (например, у пациента-человека, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе, такого как пациент с миомой матки), включающему введение указанному пациенту антагониста GnRH 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой

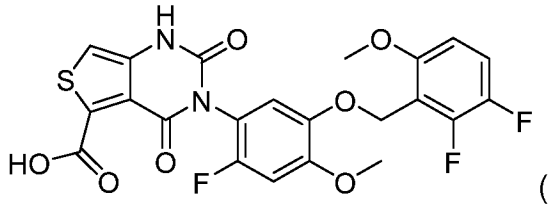
кислоты, который представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве около 200 мг на дозу.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу снижения концентрации β17-эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона (FSH) и/или лютеинизирующего гормона (LH) в крови пациента (например, у пациента-человека, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе, такого как пациент с миомой матки), включающему введение указанному пациенту антагониста GnRH 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты, который представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве около 200 мг на дозу.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов данного изобретения, указанное соединение можно вводить перорально, например, в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. Указанное соединение можно вводить пациенту в одной или большем количестве доз за 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, неделю, месяц или год, например, от 1 до 10 доз за 12 часов (например, 1 доза каждые 12 часов, 2 дозы каждые 12 часов, 3 дозы каждые 12 часов, 4 дозы каждые 12 часов, 5 доз каждые 12 часов, 6 доз каждые 12 часов, 7 доз каждые 12 часов, 8 доз каждые 12 часов, 9 доз каждые 12 часов или 10 доз каждые 12 часов), от 1 до 10 доз за 24

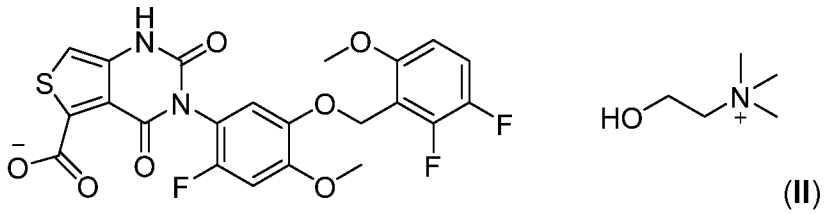
часа (например, 1 доза каждые 24 часа, 2 дозы каждые 24 часа, 3 дозы каждые 24 часа, 4 дозы каждые 24 часа 5 доз каждые 24 часа, 6 доз каждые 24 часа, 7 доз каждые 24 часа, 8 доз каждые 24 часа, 9 доз каждые 24 часа или 10 доз каждые 24 часа), от 1 до 10 доз за 48 часов (например, 1 доза каждые 48 часов, 2 дозы каждые 48 часов, 3 дозы каждые 48 часов, 4 дозы каждые 48 часов, 5 доз каждые 48 часов, 6 доз каждые 48 часов, 7 доз каждые 48 часов, 8 доз каждые 48 часов, 9 доз каждые 48 часов или 10 доз каждые 48 часов), от 1 до 10 доз за 72 часа (например, 1 доза каждые 72 часа, 2 дозы каждые 72 часа, 3 дозы каждые 72 часа, 4 дозы каждые 72 часа, 5 доз каждые 72 часа, 6 доз каждые 72 часа, 7 доз каждые 72 часа, 8 доз каждые 72 часа, 9 доз каждые 72 часа или 10 доз каждые 72 часа), от 1 до 10 доз за неделю (например, 1 доза каждую неделю, 2 дозы каждую неделю, 3 дозы каждую неделю, 4 дозы каждую неделю, 5 доз каждую неделю, 6 доз каждую неделю, 7 доз каждую неделю, 8 доз каждую неделю, 9 доз каждую неделю или 10 доз каждую неделю), или от 1 до 60 доз за месяц (например, от 30 до 60 доз в месяц, например, 1 раз в сутки, 2 раза в суткиь, 3 раза в сутки, 4 раза в сутки, 5 раз в сутки, 6 раз в сутки, 7 раз в сутки, 8 раз в сутки, 9 раз в сутки, 10 раз в сутки, 7 раз в неделю, 8 раз в неделю, 9 раз в неделю, 10 раз в неделю, 11 раз в неделю, 12 раз в неделю, 13 раз в неделю, 14 раз в неделю или более), а также с другой частотой введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 200 мг/сутки (например, 200 мг/сутки). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 400 мг каждые 48 часов (например, 400 мг каждые 48 часов). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 600 мг каждые 72 часа (например, 600 мг каждые 72 часа). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 1400 мг/неделю (например, 1400 мг/неделю).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 100 мг каждые 12 часов (например, 100 мг каждые 12 часов), в количестве около 50 мг каждые 6 часов (например, 50 мг каждые 6 часов), в количестве около 33,33 мг каждые 4 часа

(например, 33,33 мг каждые 4 часа), в количестве около 25 мг каждые 3 часа (например, 25 мг каждые 3 часа) или тому подобное, например, чтобы достичь количества 200 мг/сутки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение представляет собой холиновую соль соединения, представленного формулой (**I**), приведенной в формуле (**II**) ниже.



(**II**)

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения у указанного пациента имеется миома матки, и менструальная кровопотеря ассоциирована с (например, обусловлена) миомой матки. Указанный пациент может иметь анемию, такую как анемия, ассоциированная с миомой матки. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанный пациент имеет железодефицитную анемию, например, из-за обильного менструального кровотечения, ассоциированного с миомой матки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение находится в кристаллическом состоянии. Указанное соединение может проявлять характерные пики при рентгеновской порошковой дифрактометрии около 7,1° 2θ, около 11,5° 2θ, около 19,4° 2θ, около 21,5° 2θ, около 22° 2θ, около 22,6° 2θ, около 23,5° 2θ и около 26,2° 2θ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение проявляет пики при твердотельном ядерном магнитном резонансе (ЯМР) ^{13}C с центрами около 55,5 ч/млн, около 57,1 ч/млн, около 58,7 ч/млн, около 69,8 ч/млн, около 98,1 ч/млн, около 110,3 ч/млн, около 111,6 ч/млн, около 113,7 ч/млн, около 118,0 ч/млн, около 145,3 ч/млн, около 149,8 ч/млн и около 155,8 ч/млн. Указанное соединение может проявлять пики при твердотельном ЯМР ^{19}F с центрами около -151,8 ч/млн, -145,2 ч/млн и -131,6 ч/млн.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту перорально. Другие способы введения, которые могут

быть применены в сочетании с композициями и способами по данному изобретению, описаны в этом документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанный способ включает введение пациенту препарата прикрытия. Препарат прикрытия можно вводить пациенту одновременно с антагонистом GnRH, до введения антагониста GnRH или после введения антагониста GnRH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят в виде комбинации с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH, эстроген и один или большее количество дополнительных агентов, таких как прогестин, в одной фармацевтической композиции. Например, препарат прикрытия можно назначить в виде комбинации с фиксированной дозой антагониста GnRH, эстрогена (например, в форме β17-эстрадиола, этинилэстрадиола или конъюгированного эстрогена, такого как конъюгированный конский эстроген) и/или прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэстерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата (также называемый в данном документе «NETA»), среди прочих агентов, таких как прогестерон, норгестимат, медроксипрогестерон и дроспиренон) в форме одной фармацевтической композиции, такой как одна таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят перорально, трансдермально или интравагинально.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят пациенту в одной или большем количестве доз в сутки, неделю, месяц или год, например, ежедневно, например, от 1 до 10 раз в сутки или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более раз в сутки). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят пациенту один раз в день, например, одновременно с антагонистом GnRH. Например, антагонист GnRH можно вводить пациенту перорально, и одновременно с пероральным введением антагониста GnRH, препарат прикрытия можно вводить пациенту перорально, трансдермально или интравагинально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят пациенту в

форме фармацевтической композиции, которая дополнительно включает антагонист GnRH, такой как, например, в форме одной таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии, как описано выше и в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят пациенту один раз в сутки после введения соединения. Например, антагонист GnRH можно вводить пациенту перорально, и после перорального введения антагониста GnRH, препарат прикрытия можно вводить пациенту перорально, трансдермально или интравагинально.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят пациенту один раз в сутки перед введением соединения. Например, антагонист GnRH можно вводить пациенту перорально, и перед пероральным введением антагониста GnRH, препарат прикрытия можно вводить пациенту перорально, трансдермально или интравагинально.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает эстроген. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, эстроген выбирают из группы, состоящей из β17-эстрадиола, этинилэстрадиола и конъюгированных эстрогенов, таких как конъюгированные конские эстрогены.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, эстроген представляет собой β17-эстрадиол. В17-эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 мг до около 2,5 мг, например, в дозе около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг или 2,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, β17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, β17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения.

В17-эстрадиол можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. В17-эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 мг/сутки до около 2,5 мг/сутки, например, в дозе около 0,1 мг/сутки,

0,2 мг/сутки, 0,3 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 0,7 мг/сутки, 0,8 мг/сутки, 0,9 мг/сутки, 1,0 мг/сутки, 1,1 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,3 мг/сутки, 1,4 мг/сутки, 1,5 мг/сутки, 1,6 мг/сутки, 1,7 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 1,9 мг/сутки, 2,0 мг/сутки, 2,1 мг/сутки, 2,2 мг/сутки, 2,3 мг/сутки, 2,4 мг/сутки или 2,5 мг/сутки, например, перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, β17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, β17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, эстроген представляет собой этинилэстрадиол. Этинилэстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 1,0 мкг до около 6,0 мкг, например, в дозе около 1,0 мкг, 1,1 мкг, 1,2 мкг, 1,3 мкг, 1,4 мкг, 1,5 мкг, 1,6 мкг, 1,7 мкг, 1,8 мкг, 1,9 мкг, 2,0 мкг, 2,1 мкг, 2,2 мкг, 2,3 мкг, 2,4 мкг, 2,5 мкг, 2,6 мкг, 2,7 мкг, 2,8 мкг, 2,9 мкг, 3,0 мкг, 3,1 мкг, 3,2 мкг, 3,3 мкг, 3,4 мкг, 3,5 мкг, 3,6 мкг, 3,7 мкг, 3,8 мкг, 3,9 мкг, 4,0 мкг, 4,1 мкг, 4,2 мкг, 4,2 мкг, 4,3 мкг, 4,4 мкг, 4,5 мкг, 4,6 мкг, 4,7 мкг, 4,8 мкг, 4,9 мкг, 5,0 мкг, 5,1 мкг, 5,2 мкг, 5,3 мкг, 5,4 мкг, 5,5 мкг, 5,6 мкг, 5,7 мкг, 5,8 мкг, 5,9 мкг или 6,0 мкг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, этинилэстрадиол вводят пациенту в дозе 5,0 мкг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, этинилэстрадиол вводят пациенту в дозе 2,5 мкг, например, путем перорального введения.

Этинилэстрадиол можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Этинилэстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 1,0 мкг/сутки до около 6,0 мкг/сутки, например, в дозе примерно 1,0 мкг/сутки, 1,1 мкг/сутки, 1,2 мкг/сутки, 1,3 мкг/сутки, 1,4 мкг/сутки, 1,5 мкг/сутки, 1,6 мкг/сутки, 1,7 мкг/сутки, 1,8 мкг/сутки, 1,9 мкг/сутки, 2,0 мкг/сутки, 2,1 мкг/сутки, 2,2 мкг/сутки, 2,3 мкг/сутки, 2,4 мкг/сутки, 2,5 мкг/сутки, 2,6 мкг/сутки, 2,7 мкг/сутки, 2,8 мкг/сутки, 2,9 мкг/сутки, 3,0 мкг/сутки, 3,1 мкг/сутки, 3,2 мкг/сутки, 3,3 мкг/сутки, 3,4 мкг/сутки, 3,5 мкг/сутки, 3,6 мкг/сутки, 3,7 мкг/сутки, 3,8 мкг/сутки, 3,9 мкг/сутки, 4,0 мкг/сутки, 4,1 мкг/сутки, 4,2 мкг/сутки, 4,2 мкг/сутки, 4,3 мкг/сутки, 4,4 мкг/сутки, 4,5 мкг/сутки, 4,6 мкг/сутки, 4,7 мкг/сутки, 4,8 мкг/сутки, 4,9 мкг/сутки, 5,0 мкг/сутки, 5,1

мкг/сутки, 5,2 мкг/сутки, 5,3 мкг/сутки, 5,4 мкг/сутки, 5,5 мкг/сутки, 5,6 мкг/сутки, 5,7 мкг/сутки, 5,8 мкг/сутки, 5,9 мкг/сутки или 6,0 мкг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, этинилэстрадиол вводят пациенту в дозе 5,0 мкг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, этинилэстрадиол вводят пациенту в дозе 2,5 мкг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, эстроген представляет собой конъюгированный эстроген, такой как конъюгированный конский эстроген. Конъюгированный эстроген можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 мг до около 2,0 мг, например, в дозе около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг или 2,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, конъюгированный эстроген вводят пациенту в дозе 0,625 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, конъюгированный эстроген вводят пациенту в дозе 0,45 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, конъюгированный эстроген вводят пациенту в дозе 0,3 мг, например, путем перорального введения.

Конъюгированный эстроген можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Конъюгированный эстроген можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 мг/сутки до около 2,0 мг/сутки, например, в дозе около 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,3 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 0,7 мг/сутки, 0,8 мг/сутки, 0,9 мг/сутки, 1,0 мг/сутки, 1,1 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,3 мг/сутки, 1,4 мг/сутки, 1,5 мг/сутки, 1,6 мг/сутки, 1,7 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 1,9 мг/сутки или 2,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, конъюгированный эстроген вводят пациенту в дозе 0,625 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, конъюгированный эстроген вводят пациенту в дозе 0,45 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления

данного изобретения, конъюгированный эстроген вводят пациенту в дозе 0,3 мг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает прогестин. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин выбирают из группы, состоящей из норэтиндрона или его сложного эфира, такого как ацетат норэтиндрона, или другого агента, такого как прогестерон, норгестимат, медроксипрогестерон или дроспиренон.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой норэтиндрон. Норэтиндрон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,05 мг до около 5,0 мг, например, в дозе около 0,05 мг, 0,06 мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг или 5,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрон вводят пациенту в дозе 1,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрон вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрон вводят пациенту в дозе 0,1 мг, например, путем перорального введения.

Норэтиндрон можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Норэтиндрон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,05 мг/сутки до около 5,0 мг/сутки, например, в дозе около 0,05 мг/сутки, 0,06 мг/сутки, 0,07 мг/сутки. 0,08 мг/сутки, 0,09 мг/сутки, 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,3 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 0,7 мг/сутки, 0,8 мг/сутки 0,9

мг/сутки, 1,0 мг/сутки, 1,1 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,3 мг/сутки, 1,4 мг/сутки, 1,5 мг/сутки, 1,6 мг/сутки, 1,7 мг/сутки, 1,8 мг/сутки 1,9 мг/сутки, 2,0 мг/сутки, 2,1 мг/сутки, 2,2 мг/сутки, 2,3 мг/сутки, 2,4 мг/сутки, 2,5 мг/сутки, 2,6 мг/сутки, 2,7 мг/сутки, 2,8 мг/сутки 2,9 мг/сутки, 3,0 мг/сутки, 3,1 мг/сутки, 3,2 мг/сутки, 3,3 мг/сутки, 3,4 мг/сутки, 3,5 мг/сутки, 3,6 мг/сутки, 3,7 мг/сутки, 3,8 мг/сутки 3,9 мг/сутки, 4,0 мг/сутки, 4,1 мг/сутки, 4,2 мг/сутки, 4,3 мг/сутки, 4,4 мг/сутки, 4,5 мг/сутки, 4,6 мг/сутки, 4,7 мг/сутки, 4,8 мг/сутки 4,9 мг/сутки или 5,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрон вводят пациенту в дозе 1,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрон вводят пациенту в дозе 0,5 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрон вводят пациенту в дозе 0,1 мг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой норэтиндрона ацетат. Норэтиндрона ацетат можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,05 мг до около 5,0 мг, например, в дозе около 0,05 мг, 0,06 мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг или 5,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрона ацетат вводят пациенту в дозе 1,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрона ацетат вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрона ацетат вводят пациенту в дозе 0,1 мг, например, путем перорального введения.

Норэтиндрона ацетат можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Норэтиндрона ацетат можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,05 мг/сутки до около 5,0 мг/сутки, например, в дозе

около 0,05 мг/сутки, 0,06 мг/сутки, 0,07 мг/сутки, 0,08 мг/сутки, 0,09 мг/сутки, 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,3 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 0,7 мг/сутки, 0,8 мг/сутки, 0,9 мг/сутки, 1,0 мг/сутки, 1,1 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,3 мг/сутки, 1,4 мг/сутки, 1,5 мг/сутки, 1,6 мг/сутки, 1,7 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 1,9 мг/сутки, 2,0 мг/сутки, 2,1 мг/сутки, 2,2 мг/сутки, 2,3 мг/сутки, 2,4 мг/сутки, 2,5 мг/сутки, 2,6 мг/сутки, 2,7 мг/сутки, 2,8 мг/сутки, 2,9 мг/сутки, 3,0 мг/сутки, 3,1 мг/сутки, 3,2 мг/сутки, 3,3 мг/сутки, 3,4 мг/сутки, 3,5 мг/сутки, 3,6 мг/сутки, 3,7 мг/сутки, 3,8 мг/сутки, 3,9 мг/сутки, 4,0 мг/сутки, 4,1 мг/сутки, 4,2 мг/сутки, 4,3 мг/сутки, 4,4 мг/сутки, 4,5 мг/сутки, 4,6 мг/сутки, 4,7 мг/сутки, 4,8 мг/сутки, 4,9 мг/сутки или 5,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрона ацетат вводят пациенту в дозе 1,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрона ацетат вводят пациенту в дозе 0,5 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норэтиндрона ацетат вводят пациенту в дозе 0,1 мг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой прогестерон. Прогестерон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 50 мг до около 250 мг, такой как доза около 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг или 250 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестерон вводят пациенту в дозе 200 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестерон вводят пациенту в дозе 100 мг, например, путем перорального введения.

Прогестерон можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Прогестерон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 50 мг/сутки до около 250 мг/сутки, такой как доза около 50 мг/сутки, 55 мг/сутки, 60 мг/сутки, 65 мг/сутки, 70 мг/сутки, 75 мг/сутки, 80 мг/сутки, 85 мг/сутки, 90 мг/сутки, 95 мг/сутки, 100 мг/сутки, 105 мг/сутки, 110 мг/сутки, 115 мг/сутки, 120

мг/сутки, 125 мг/сутки, 130 мг/сутки, 135 мг/сутки, 140 мг/сутки, 145 мг/сутки, 150 мг/сутки, 155 мг/сутки, 160 мг/сутки, 165 мг/сутки, 170 мг/сутки, 175 мг/сутки, 180 мг/сутки, 185 мг/сутки, 190 мг/сутки, 195 мг/сутки, 200 мг/сутки, 205 мг/сутки, 210 мг/сутки, 215 мг/сутки, 220 мг/сутки, 225 мг/сутки, 230 мг/сутки, 235 мг/сутки, 240 мг/сутки, 245 мг/сутки или 250 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестерон вводят пациенту в дозе 200 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестерон вводят пациенту в дозе 100 мг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой норгестимат. Норгестимат можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,01 до около 2,0 мг, такой как доза около 0,01 мг, 0,02 мг, 0,03 мг, 0,04 мг, 0,05 мг, 0,06 мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг или 2,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норгестимат вводят пациенту в дозе 0,09 мг, например, путем перорального введения.

Норгестимат можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Норгестимат можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,01 мг/сутки до около 2,0 мг/сутки, такой как доза около 0,01 мг/сутки, 0,02 мг/сутки, 0,03 мг/сутки, 0,04 мг/сутки, 0,05 мг/сутки, 0,06 мг/сутки, 0,07 мг/сутки, 0,08 мг/сутки, 0,09 мг/сутки, 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,3 мг/сутки, 0,4 мг/сутки 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 0,7 мг/сутки, 0,8 мг/сутки, 0,9 мг/сутки, 1,0 мг/сутки, 1,1 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,3 мг/сутки, 1,4 мг/сутки 1,5 мг/сутки, 1,6 мг/сутки, 1,7 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 1,9 мг/сутки или 2,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, норгестимат вводят пациенту в дозе 0,09 мг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой медроксипрогестерон. Медроксипрогестерон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,5 мг до около 10,0 мг, такой как доза около 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг,

1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг, 5,0 мг, 5,1 мг, 5,2 мг, 5,3 мг, 5,4 мг, 5,5 мг, 5,6 мг, 5,7 мг, 5,8 мг, 5,9 мг, 6,0 мг, 6,1 мг, 6,2 мг, 6,3 мг, 6,4 мг, 6,5 мг, 6,6 мг, 6,7 мг, 6,8 мг, 6,9 мг, 7,0 мг, 7,1 мг, 7,2 мг, 7,3 мг, 7,4 мг, 7,5 мг, 7,6 мг, 7,7 мг 7,8 мг, 7,9 мг, 8,0 мг, 8,1 мг, 8,2 мг, 8,3 мг, 8,4 мг, 8,5 мг, 8,6 мг, 8,7 мг, 8,8 мг, 8,9 мг, 9,0 мг, 9,1 мг, 9,2 мг, 9,3 мг, 9,4 мг, 9,5 мг, 9,6 мг, 9,7 мг, 9,8 мг, 9,9 мг или 10,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 5,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 2,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 1,5 мг, например, путем перорального введения.

Медроксипрогестерон можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Медроксипрогестерон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,5 мг/сутки до около 10,0 мг/сутки, такой как доза около 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 0,7 мг/сутки. 0,8 мг/сутки, 0,9 мг/сутки, 1,0 мг/сутки, 1,1 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,3 мг/сутки, 1,4 мг/сутки, 1,5 мг/сутки, 1,6 мг/сутки, 1,7 мг/сутки 1,8 мг/сутки, 1,9 мг/сутки, 2,0 мг/сутки, 2,1 мг/сутки, 2,2 мг/сутки, 2,3 мг/сутки, 2,4 мг/сутки, 2,5 мг/сутки, 2,6 мг/сутки, 2,7 мг/сутки 2,8 мг/сутки, 2,9 мг/сутки, 3,0 мг/сутки, 3,1 мг/сутки, 3,2 мг/сутки, 3,3 мг/сутки, 3,4 мг/сутки, 3,5 мг/сутки, 3,6 мг/сутки, 3,7 мг/сутки 3,8 мг/сутки, 3,9 мг/сутки, 4,0 мг/сутки, 4,1 мг/сутки, 4,2 мг/сутки, 4,3 мг/сутки, 4,4 мг/сутки, 4,5 мг/сутки, 4,6 мг/сутки, 4,7 мг/сутки 4,8 мг/сутки, 4,9 мг/сутки, 5,0 мг/сутки, 5,1 мг/сутки, 5,2 мг/сутки, 5,3 мг/сутки, 5,4 мг/сутки, 5,5 мг/сутки, 5,6 мг/сутки, 5,7 мг/сутки, 5,8 мг/сутки, 5,9 мг/сутки, 6,0 мг/сутки, 6,1 мг/сутки, 6,2 мг/сутки, 6,3 мг/сутки, 6,4 мг/сутки, 6,5 мг/сутки, 6,6 мг/сутки, 6,7 мг/сутки 6,8 мг/сутки, 6,9 мг/сутки, 7,0 мг/сутки, 7,1 мг/сутки, 7,2 мг/сутки, 7,3 мг/сутки, 7,4 мг/сутки, 7,5 мг/сутки, 7,6 мг/сутки, 7,7 мг/сутки, 7,8 мг/сутки, 7,9 мг/сутки, 8,0 мг/сутки, 8,1 мг/сутки, 8,2 мг/сутки, 8,3 мг/сутки, 8,4 мг/сутки, 8,5 мг/сутки, 8,6 мг/сутки, 8,7 мг/сутки, 8,8 мг/сутки, 8,9 мг/сутки, 9,0 мг/сутки, 9,1 мг/сутки, 9,2 мг/сутки, 9,3 мг/сутки, 9,4

мг/сутки, 9,5 мг/сутки , 9,6 мг/сутки, 9,7 мг/сутки, 9,8 мг/сутки, 9,9 мг/сутки или 10,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 5,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 2,5 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 1,5 мг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой дроспиренон. Дроспиренон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 мг до около 1,0 мг, такой как доза около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг или 1,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, дроспиренон вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, дроспиренон вводят пациенту в дозе 0,25 мг, например, путем перорального введения.

Дроспиренон можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Дроспиренон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 мг/сутки до около 1,0 мг/сутки, такой как доза около 0,1 мг/сутки, 0,2 мг/сутки, 0,3 мг/сутки, 0,4 мг/сутки, 0,5 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 0,7 мг/сутки, 0,8 мг/сутки, 0,9 мг/сутки или 1,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, дроспиренон вводят пациенту в дозе 0,5 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, дроспиренон вводят пациенту в дозе 0,25 мг/сутки, например, путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает эстроген и прогестин. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает β17-эстрадиол и норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает от около 0,75 до около 1,25 мг β17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и от около 0,25 до около 0,75 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает 1,0 мг β17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает 1,0 мг β17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и в той же фармацевтической композиции, 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает 1,0 мг β17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и в отдельной фармацевтической композиции 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит около 200 мг соединения (например, 200 мг соединения), от около 0,75 мг до около 1,25 мг β17-эстрадиола и от около 0,25 до около 0,75 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят

пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит около 200 мг соединения (например, 200 мг соединения), около 1,0 мг β17-эстрадиола (например, 1,0 мг β17- эстрадиола) и около 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата (например, 0,5 мг норэтиндрона) или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона (например, норэтиндрона ацетата). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит 200 мг соединения, 1,0 мг β17-эстрадиола и 0,5 мг норэтиндрона ацетата.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, вышеуказанную композицию с фиксированной дозой вводят пациенту в одной или большем количестве доз за 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, неделю, месяц или год, например, от 1 до 10 доз за 12 часов (например, 1 доза каждые 12 часов, 2 дозы каждые 12 часов, 3 дозы каждые 12 часов, 4 дозы каждые 12 часов, 5 доз каждые 12 часов, 6 доз каждые 12 часов, 7 доз каждые 12 часов, 8 доз каждые 12 часов, 9 доз каждые 12 часов или 10 доз каждые 12 часов), от 1 до 10 доз за 24 часа (например, 1 доза каждые 24 часа, 2 дозы каждые 24 часа, 3 дозы каждые 24 часа, 4 дозы каждые 24 часа 5 доз каждые 24 часа, 6 доз каждые 24 часа, 7 доз каждые 24 часа, 8 доз каждые 24 часа, 9 доз каждые 24 часа или 10 доз каждые 24 часа), от 1 до 10 доз за 48 часов (например, 1 доза каждые 48 часов, 2 дозы каждые 48 часов, 3 дозы каждые 48 часов, 4 дозы каждые 48 часов, 5 доз каждые 48 часов, 6 доз каждые 48 часов, 7 доз каждые 48 часов, 8 доз каждые 48 часов, 9 доз каждые 48 часов или 10 доз каждые 48 часов), от 1 до 10 доз за 72 часа (например, 1 доза каждые 72 часа, 2 дозы каждые 72 часа, 3 дозы каждые 72 часа, 4 дозы каждые 72 часа, 5 доз каждые 72 часа, 6 доз каждые 72 часа, 7 доз каждые 72 часа, 8 доз каждые 72 часа, 9 доз каждые 72 часа или 10 доз каждые 72 часа), от 1 до 10 доз за неделю (например, 1 доза каждую неделю, 2 дозы каждую неделю, 3 дозы каждую неделю, 4 дозы каждую неделю, 5 доз каждую неделю, 6 доз каждую неделю, 7 доз каждую неделю, 8 доз каждую неделю, 9 доз каждую неделю или 10

доз каждую неделю), или от 1 до 60 доз за месяц (например, от 30 до 60 доз в месяц, например, 1 раз в сутки, 2 раза в сутки, 3 раза в сутки, 4 раза в сутки, 5 раз в сутки, 6 раз в сутки, 7 раз в сутки, 8 раз в сутки, 9 раз в сутки, 10 раз в сутки, 7 раз в неделю, 8 раз в неделю, 9 раз в неделю, 10 раз в неделю, 11 раз в неделю, 12 раз в неделю, 13 раз в неделю, 14 раз в неделю или более), а также с другой частотой введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, вышеуказанную композицию с фиксированной дозой вводят пациенту один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает от около 0,25 до около 0,75 мг β17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и от около 0,05 до около 0,2 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает 0,5 мг β17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает 0,5 мг β17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и в той же фармацевтической композиции 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает 0,5 мг β17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и в отдельной фармацевтической композиции 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит около 200 мг соединения (например, 200 мг соединения), от около 0,25 мг до около 0,75 мг β17-эстрадиола и от около 0,05 до около 0,2 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит около 200 мг соединения (например, 200 мг соединения), около 0,5 мг β17-эстрадиола (например, 0,5 мг β17- эстрадиол) и около 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата (например, 0,1 мг норэтиндрона) или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит 200 мг соединения, 0,5 мг β17-эстрадиола и 0,1 мг норэтиндрона ацетата.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, вышеуказанную композицию с фиксированной дозой вводят пациенту в одной или большем количестве доз за 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, неделю, месяц или год, например, от 1 до 10 доз за 12 часов (например, 1 доза каждые 12 часов, 2 дозы каждые 12 часов, 3 дозы каждые 12 часов, 4 дозы каждые 12 часов, 5 доз каждые 12 часов, 6 доз каждые 12 часов, 7 доз каждые 12 часов, 8 доз каждые 12 часов, 9 доз каждые 12 часов или 10 доз каждые 12 часов), от 1 до 10 доз за 24 часа (например, 1 доза каждые 24 часа, 2 дозы каждые 24 часа, 3 дозы каждые 24 часа, 4 дозы каждые 24 часа 5 доз каждые 24 часа, 6 доз каждые 24 часа, 7 доз каждые 24 часа, 8 доз каждые 24 часа, 9 доз каждые 24 часа или 10 доз каждые 24 часа), от 1 до 10 доз за 48 часов (например, 1 доза каждые 48 часов, 2 дозы каждые 48 часов, 3 дозы каждые 48 часов, 4 дозы каждые 48 часов, 5 доз каждые 48 часов, 6

доз каждые 48 часов, 7 доз каждые 48 часов, 8 доз каждые 48 часов, 9 доз каждые 48 часов или 10 доз каждые 48 часов), от 1 до 10 доз за 72 часа (например, 1 доза каждые 72 часа, 2 дозы каждые 72 часа, 3 дозы каждые 72 часа, 4 дозы каждые 72 часа, 5 доз каждые 72 часа, 6 доз каждые 72 часа, 7 доз каждые 72 часа, 8 доз каждые 72 часа, 9 доз каждые 72 часа или 10 доз каждые 72 часа), от 1 до 10 доз за неделю (например, 1 доза каждую неделю, 2 дозы каждую неделю, 3 дозы каждую неделю, 4 дозы каждую неделю, 5 доз каждую неделю, 6 доз каждую неделю, 7 доз каждую неделю, 8 доз каждую неделю, 9 доз каждую неделю или 10 доз каждую неделю), или от 1 до 60 доз за месяц (например, от 30 до 60 доз в месяц, например, 1 раз в сутки, 2 раза в сутки, 3 раза в сутки, 4 раза в сутки, 5 раз в сутки, 6 раз в сутки, 7 раз в сутки, 8 раз в сутки, 9 раз в сутки, 10 раз в сутки, 7 раз в неделю, 8 раз в неделю, 9 раз в неделю, 10 раз в неделю, 11 раз в неделю, 12 раз в неделю, 13 раз в неделю, 14 раз в неделю или более), а также с другой частотой введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанную композицию с фиксированной дозой вводят пациенту один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, пациент имеет концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке, которая составляет более чем 20 пг/мл, более чем 30 пг/мл, более чем 40 пг/мл или более чем 50 пг/мл до введения указанного соединения пациенту. Концентрация β17-эстрадиола в сыворотке может быть снижена до менее чем 50 пг/мл после введения указанного соединения пациенту. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, пациент имеет концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке, которая снижается до уровня менее чем 50 пг/мл, менее чем 45 пг/мл, менее чем 40 пг/мл, менее чем 35 пг/мл, менее чем 30 пг/мл, менее чем 25 пг/мл, менее чем 20 пг/мл, менее чем 15 пг/мл или менее чем 10 пг/мл после введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, пациент имеет концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке, которая снижается до уровня от менее чем 10 пг/мл до около 40 пг/мл, например, до концентрации β17-эстрадиола в сыворотке 5 пг/мл, 10 пг/мл, 15 пг/мл, 20 пг/мл, 25 пг/мл, 30 пг/мл, 35 пг/мл или 40 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке от 5 пг/мл до 50 пг/мл после введения ему указанного соединения (например, концентрация β17-эстрадиола в

сыворотке составляет 5 пг/мл, 6 пг/мл, 7 пг/мл, 8 пг/мл, 9 пг/мл, 10 пг/мл, 11 пг/мл, 12 пг/мл, 13 пг/мл, 14 пг/мл, 15 пг/мл, 16 пг/мл, 17 пг/мл, 18 пг/мл, 19 пг/мл, 20 пг/мл, 21 пг/мл, 22 пг/мл, 23 пг/мл, 24 пг/мл, 25 пг/мл, 26 пг/мл, 27 пг/мл, 28 пг/мл, 29 пг/мл, 30 пг/мл, 31 пг/мл, 32 пг/мл, 33 пг/мл, 34 пг/мл, 35 пг/мл, 36 пг/мл, 37 пг/мл, 38 пг/мл, 39 пг/мл, 40 пг/мл, 41 пг/мл, 42 пг/мл, 43 пг/мл, 44 пг/мл, 45 пг/мл, 46 пг/мл, 47 пг/мл, 48 пг/мл, 49 пг/мл или 50 пг/мл). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке от 5 пг/мл до 20 пг/мл после введения ему указанного соединения (например, концентрация β17-эстрадиола в сыворотке составляет 5 пг/мл, 6 пг/мл, 7 пг/мл, 8 пг/мл, 9 пг/мл, 10 пг/мл, 11 пг/мл, 12 пг/мл, 13 пг/мл, 14 пг/мл, 15 пг/мл, 16 пг/мл, 17 пг/мл, 18 пг/мл, 19 пг/мл или 20 пг/мл). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке от 5 пг/мл до 10 пг/мл после введения ему указанного соединения (например, концентрация β17-эстрадиола в сыворотке составляет 5 пг/мл, 6 пг/мл, 7 пг/мл, 8 пг/мл, 9 пг/мл или 10 пг/мл).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 50 пг/мл или в пределах одного из диапазонов, указанных выше, в течение периода времени, составляющего от около 1 дня до около 22 дней после первого введения указанного соединения пациенту, например, в течение периода времени, составляющего около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня или 22 дней, например, в течение периода времени, составляющего от около 8 дней до около 15 дней после первого введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 20 пг/мл или в пределах одного из диапазонов, указанных выше, в течение периода времени, составляющего от около 1 дня до около 22 дней после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20

дней, 21 дня или 22 дней, например, в течение периода времени, составляющего от около 8 дней до около 15 дней после первого введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 10 пг/мл или в пределах одного из диапазонов, указанных выше, в течение периода времени, составляющего от около 1 дня до около 22 дней после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня или 22 дней, например, в течение периода времени, составляющего от около 8 дней до около 15 дней после первого введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается аменорея после введения пациенту указанного соединения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается аменорея в пределах периода времени, составляющего около 2 недель после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней , 11 дней, 12 дней, 13 дней или 14 дней после первого введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается аменорея в пределах периода времени, составляющего около 1 недели после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней или 7 дней после первого введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, аменорея сохраняется в течение по меньшей мере около 7 дней, по меньшей мере около 14 дней, по меньшей мере около 28 дней или более, например, в течение периода от около 7 дней до около 6 недель или дольше (например, около 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней, 31 дня, 32

дней, 33 дней, 34 дней, 35 дней, 36 дней, 37 дней, 38 дней, 39 дней, 40 дней, 41 дня, 42 дней или больше).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента проявляется обильное менструальное кровотечение до начала лечения указанным соединением, такого как ежедневное лечение в соответствии с любым из аспектов или вариантов осуществления данного изобретения, описанных выше или в данном документе. У пациента может проявляться, например, менструальная кровопотеря, составляющая 80 мл или более (например, менструальная кровопотеря, составляющая 80 мл, 85 мл, 90 мл, 95 мл, 100 мл, 105 мл, 110 мл, 115 мл, 120 мл, 125 мл или более) за менструальный цикл до начала лечения указанным соединением.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается уменьшенная менструальная кровопотеря, составляющая менее чем на 80 мл за менструальный цикл (например, 60 мл / менструальный цикл, 55 мл / менструальный цикл, 50 мл / менструальный цикл, 45 мл / менструальный цикл, 40 мл / менструальный цикл, 35 мл / менструальный цикл или 30 мл / менструальный цикл) после введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается уменьшенная менструальная кровопотеря, составляющая менее 80 мл за менструальный цикл, в пределах периода времени, составляющего около 2 недель после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней , 11 дней, 12 дней, 13 дней или 14 дней после первого введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается уменьшенная менструальная кровопотеря, составляющая менее 80 мл за менструальный цикл, в пределах периода времени, составляющего около 2 недель после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней или 7 дней после первого введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается менструальная кровопотеря, которая уменьшается на около

25% или более по объему за менструальный цикл, например, от около 25% до около 50% по объему на цикл или более (например, менструальная кровопотеря, которая является снижается на 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% по объему за менструальный цикл или более) после введения указанного соединения пациенту по сравнению с измерением объема менструальной кровопотери, наблюдаемой пациентом до начала лечения с помощью указанного соединения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается менструальная кровопотеря, которая уменьшается на около 25% или более по объему за менструальный цикл по сравнению с измерением объема менструальной кровопотери, который наблюдается у пациента до начала лечения указанным соединением, например, от около 25% до около 50% по объему за цикл, в пределах периода времени, составляющего около около 2 недель после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней или 14 дней от первого введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается менструальная кровопотеря, которая уменьшается на около 25% или более по объему за менструальный цикл по сравнению с измерением объема менструальной кровопотери, который наблюдается у пациента до начала лечения указанным соединением, например, от около 25% до около 50% по объему за цикл, в пределах периода времени, составляющего около около 1 недели после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней или 7 дней от первого введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается устойчивая низкая концентрация прогестерона в сыворотке после введения указанного соединения пациенту. Например, у указанного пациента может наблюдаться устойчивая низкая концентрация прогестерона в сыворотке до 12 дней, 24 дней, 36 дней, 42 дней, 48 дней, 4 недель, 8 недель, 12 недель, 24 недель, 36 недель, 48 недель, 52 недель, 64 недель или 76 недель или более (например, в течение от около 8 дней до около 42 дней или более) после первого

введения указанного соединения пациенту, например, в течение около 1 дня, 2 последовательных дней, 3 последовательных дней, 4 последовательных дней, 5 последовательных дней, 6 последовательных дней, 7 последовательных дней, 8 последовательных дней, 9 последовательных дней, 10 последовательных дней, 11 последовательных дней, 12 последовательных дней, 13 последовательных дней, 14 последовательных дней, 15 последовательных дней, 16 последовательных дней, 17 последовательных дней, 18 последовательных дней, 19 последовательных дней, 20 последовательных дней, 21 последовательного дня, 22 последовательных дней, 23 последовательных дней, 24 последовательных дней, 25 последовательных дней, 26 последовательных дней, 27 последовательных дней, 28 последовательных дней, 29 последовательных дней, 30 последовательных дней, 31 последовательного дня, 32 последовательных дней, 33 последовательных дней, 34 последовательных дней, 35 последовательных дней, 36 последовательных дней, 37 последовательных дней, 38 последовательных дней, 39 последовательных дней, 40 последовательных дней, 41 последовательного дня, 42 последовательных дней или более, после первого введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента достигается концентрация прогестерона в сыворотке от около 0,5 нМ до около 0,7 нМ после введения указанного соединения пациенту. Например, у указанного пациента может достигаться концентрация прогестерона в сыворотке 0,50 нМ, 0,55 нМ, 0,60 нМ, 0,65 нМ или 0,70 нМ после введения указанного соединения пациенту. Поскольку уровни прогестерона в сыворотке крови положительно коррелируют с овуляцией, антагонисты GnRH, описанные в данном документе, могут в результате этого подавлять овуляцию у указанного пациента, например, на протяжении всего курса лечения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается уменьшенная интенсивность боли в области таза после введения указанного соединения пациенту, например, что оценивают путем определения балла количественной оценки и/или путем определения балла по шкале вербальной оценки, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается уменьшенная интенсивность боли в области таза после введения указанного соединения пациенту, например, что оценивают путем определения балла количественной оценки и/или путем определения балла по шкале вербальной оценки, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента не наблюдается снижения минеральной плотности костной ткани более чем на 5% после введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента не наблюдается снижения минеральной плотности костной ткани более чем на 1% после введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, минеральную плотность костной ткани оценивают с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, например, в позвоночнике или бедре пациента.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, минеральную плотность костной ткани оценивают путем сравнения концентрации BAP в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента после введения, с концентрацией BAP в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента до введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, минеральную плотность костной ткани оценивают путем сравнения концентрации DPD в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента после введения, с концентрацией DPD в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента до введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, минеральную плотность костной ткани оценивают путем сравнения концентрации CTX в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента после введения, с концентрацией CTX в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента до введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, минеральную плотность костной ткани оценивают путем сравнения концентрации P1NP в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента после введения, с

концентрацией P1NP в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента до введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4-72 недель или дольше. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недели, 52 недель, 53 недель, 54 недель, 55 недель, 56 недель, 57 недель, 58 недель, 59 недель, 60 недель, 61 недели, 62 недель, 63 недель, 64 недель, 65 недель, 66 недель, 67 недель, 68 недель, 69 недель, 70 недель, 71 недели, 72 недель или больше.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 64 недель. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10

недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недели, 52 недель, 53 недель, 54 недель, 55 недель, 56 недель, 57 недель, 58 недель, 59 недель, 60 недель, 61 недели, 62 недель, 63 недель или 64 недель.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 52 недель. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недели или 52 недель.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 48 недель. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24

недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель или 48 недель.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 24 недель. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недели, 21 недели, 22 недель, 23 недель или 24 недель.

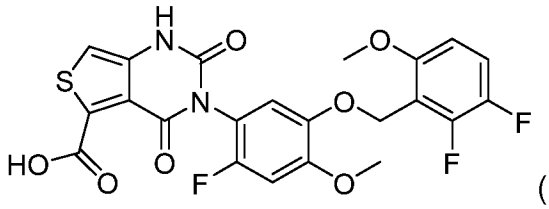
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 12 недель. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 4 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 6 недель. В некоторых

вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 8 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 12 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 24 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 36 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 48 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 52 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 64 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества

курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 72 недель.

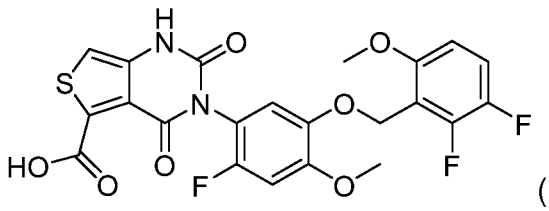
В еще одном аспекте, данное изобретение относится к способу уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента (например, у пациента-человека женского пола в пременопаузе), такого как тот, у которого есть миома матки, путем введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**),



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с препаратом прикрытия. Препарат прикрытия можно вводить в количестве, достаточном для предотвращения потери минеральной плотности костной ткани, такой как потеря минеральной плотности кости, превышающая 5% (например, чтобы предотвратить потерю минеральной плотности костной, превышающую 1%).

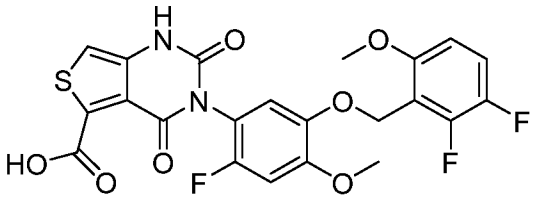
В дополнительном аспекте данное изобретение относится к способу лечения миомы матки у пациента, такого как пациент-человек (например, пациент-человек женского пола в пременопаузе), включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил] -2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты, который представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с препаратом прикрытия. Препарат прикрытия можно вводить в количестве, достаточном для предотвращения потери минеральной плотности костной ткани, такой как потеря минеральной плотности кости, превышающая 5% (например, чтобы предотвратить потерю минеральной плотности костной, превышающую 1%).

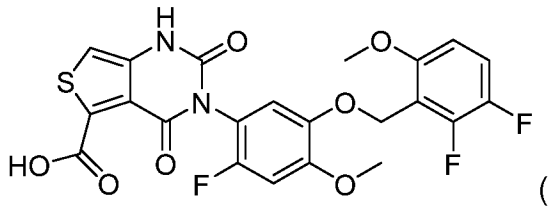
В еще одном аспекте, данное изобретение относится к способу индуцирования аменореи у пациента, такого как пациент-человек (например, у пациента-человека женского пола в пременопаузе), такого как тот, у которого есть миома матки, путем введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**),



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с препаратом прикрытия. Препарат прикрытия можно вводить в количестве, достаточном для предотвращения потери минеральной плотности костной ткани, такой как потеря минеральной плотности кости, превышающая 5% (например, чтобы предотвратить потерю минеральной плотности костной, превышающую 1%).

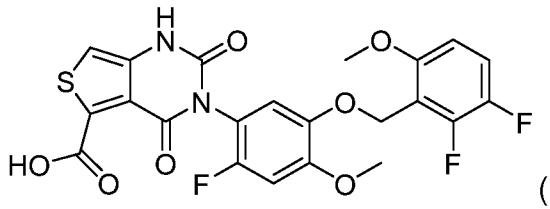
В дополнительном аспекте данное изобретение относится к способу увеличения количества и / или концентрации гемоглобина в крови пациента, такого как пациент-человек (например, пациент-человек женского пола в пременопаузе), включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил] -2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты, который представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с препаратом прикрытия. Препарат прикрытия можно вводить в количестве, достаточном для предотвращения потери минеральной плотности костной ткани, такой как потеря минеральной плотности кости, превышающая 5% (например, чтобы предотвратить потерю минеральной плотности костной, превышающую 1%).

В другом аспекте данное изобретение относится к способу снижения концентрации β17-эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона (FSH) и/или лютеинизирующего гормона (LH) в крови пациента (например, у пациента-человека, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе, такого как пациент с миомой матки), включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антагониста GnRH 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты, который представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с препаратом прикрытия. Препарат прикрытия можно вводить в количестве, достаточном для предотвращения потери минеральной плотности костной ткани, такой как потеря минеральной плотности кости, превышающая 5% (например, чтобы предотвратить потерю минеральной плотности костной, превышающую 1%).

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеупомянутых аспектов, препарат прикрытия содержит эстроген. Эстроген может составлять,

например, от около 0,1 мг до около 2,5 мг β17-эстрадиола, например, около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг. 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг или 2,5 мг β17-эстрадиола. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 1,0 мг β17-эстрадиола. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 0,5 мг β17-эстрадиола.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит этинилэстрадиол, например, в количестве, таком как от около 1,0 мкг до около 6,0 мкг, например, около 1,0 мкг, 1,1 мкг, 1,2 мкг, 1,3 мкг, 1,4 мкг, 1,5 мкг, 1,6 мкг, 1,7 мкг, 1,8 мкг, 1,9 мкг, 2,0 мкг, 2,1 мкг, 2,2 мкг, 2,3 мкг, 2,4 мкг, 2,5 мкг, 2,6 мкг, 2,7 мкг, 2,8 мкг, 2,9 мкг, 3,0 мкг, 3,1 мкг, 3,2 мкг, 3,3 мкг, 3,4 мкг, 3,5 мкг, 3,6 мкг, 3,7 мкг, 3,8 мкг, 3,9 мкг, 4,0 мкг, 4,1 мкг, 4,2 мкг, 4,2 мкг, 4,3 мкг, 4,4 мкг, 4,5 мкг, 4,6 мкг, 4,7 мкг, 4,8 мкг, 4,9 мкг, 5,0 мкг, 5,1 мкг, 5,2 мкг, 5,3 мкг, 5,4 мкг, 5,5 мкг, 5,6 мкг, 5,7 мкг, 5,8 мкг, 5,9 мкг или 6,0 мкг этинилэстрадиола. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 5,0 мкг этинилэстрадиола. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 2,5 мкг этинилэстрадиола.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит конъюгированный конский эстроген, например, в таком количестве как от около 0,1 мг до около 2,0 мг, например, около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5. мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг или 2,0 мг конъюгированного конского эстрогена. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 0,625 мг конъюгированного конского эстрогена. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 0,45 мг конъюгированного конского эстрогена. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 0,3 мг конъюгированного конского эстрогена.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит прогестин. Например, препарат прикрытия может содержать от около 0,05 до около 5,0 мг норэтиндрона или соединения, которое

метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата. Например, препарат прикрытия может содержать около 0,05 мг, 0,06 мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг или 5,0 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит прогестерон, например, в таком количестве как от около 50 мг до около 250 мг, например, около 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг или 250 мг прогестерона. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 200 мг прогестерона. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 100 мг прогестерона.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит норгестимат, например, в таком количестве как от около 0,01

мг до около 2,0 мг, например, около 0,01 мг, 0,02 мг, 0,03 мг, 0,04 мг, 0,05 мг, 0,06. мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг или 2,0 мг норгестимата. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 0,09 мг норгестимата.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит медроксипрогестерон, например, в таком количестве как от около 0,5 мг до около 10,0 мг, например, около 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг, 5,0 мг, 5,1 мг, 5,2 мг, 5,3 мг, 5,4 мг, 5,5 мг, 5,6 мг, 5,7 мг, 5,8 мг, 5,9 мг, 6,0 мг, 6,1 мг, 6,2 мг, 6,3 мг, 6,4 мг, 6,5 мг, 6,6 мг, 6,7 мг, 6,8 мг, 6,9 мг, 7,0 мг, 7,1 мг, 7,2 мг, 7,3 мг, 7,4 мг, 7,5 мг, 7,6 мг, 7,7 мг 7,8 мг, 7,9 мг, 8,0 мг, 8,1 мг, 8,2 мг, 8,3 мг, 8,4 мг, 8,5 мг, 8,6 мг, 8,7 мг, 8,8 мг, 8,9 мг, 9,0 мг, 9,1 мг, 9,2 мг, 9,3 мг, 9,4 мг, 9,5 мг, 9,6 мг, 9,7 мг, 9,8 мг, 9,9 мг или 10,0 мг медроксипрогестерона. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 5,0 мг медроксипрогестерона. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 2,5 мг медроксипрогестерона. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 1,5 мг медроксипрогестерона.

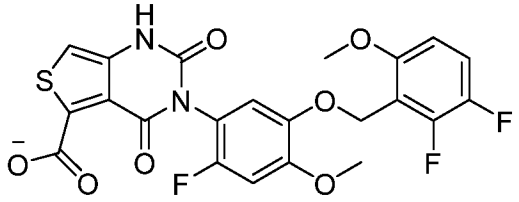
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит дроспиренон, например, в таком количестве как от около 0,1 мг до около 1,0 мг, например, около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6. мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг или 1,0 мг дроспиренона. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 0,5 мг дроспиренона. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 0,25 мг дроспиренона.

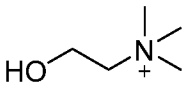
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит от около 0,75 до около 1,25 мг β17-эстрадиола и от около 0,25 до около 0,75 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который

деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 1,0 мг β17-эстрадиола и около 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит от около 0,25 до около 0,75 мг β17-эстрадиола и от около 0,05 до около 0,2 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия содержит около 0,5 мг β17-эстрадиола и около 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение представляет собой холиновую соль соединения, представленного формулой (**I**), приведенной в формуле (**II**) ниже.





(**II**)

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанный пациент имеет анемию, такую как анемия, ассоциированная с миомой матки. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанный пациент имеет железодефицитную анемию, например, из-за обильного менструального кровотечения, ассоциированного с миомой матки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение находится в кристаллическом состоянии. Указанное соединение может

проявлять характерные пики при рентгеновской порошковой дифрактометрии около 7,1° 2θ, около 11,5° 2θ, около 19,4° 2θ, около 21,5° 2θ, около 22° 2θ, около 22,6° 2θ, около 23,5° 2θ и около 26,2° 2θ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение проявляет пики при твердотельном ядерном магнитном резонансе (ЯМР) ^{13}C с центрами около 55,5 ч/млн, около 57,1 ч/млн, около 58,7 ч/млн, около 69,8 ч/млн, около 98,1 ч/млн, около 110,3 ч/млн, около 111,6 ч/млн, около 113,7 ч/млн, около 118,0 ч/млн, около 145,3 ч/млн, около 149,8 ч/млн и около 155,8 ч/млн. Указанное соединение может проявлять пики при твердотельном ЯМР ^{19}F с центрами около -151,8 ч/млн, -145,2 ч/млн и -131,6 ч/млн.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту перорально, например, в количестве от около 100 мг на дозу до около 200 мг на дозу (например, около 100 мг на дозу или около 200 мг на дозу). Другие способы введения, которые могут быть применены в сочетании с композициями и способами по данному изобретению, описаны в этом документе. Указанное соединение может вводиться пациенту один или большее количество раз в день, неделю или месяц (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или большее количество раз в день, неделю, или месяц). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 100 мг/сутки или 200 мг/сутки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 50 мг каждые 12 часов (например, 50 мг каждые 12 часов), в количестве около 25 мг каждые 6 часов (например, 25 мг каждые 6 часов), в количестве около 16,67 мг каждые 4 часа (например, 16,67 мг каждые 4 часа), в количестве около 12,5 мг каждые 3 часа (например, 12,5 мг каждые 3 часа) или тому подобное, например, чтобы достичь количества 100 мг/сутки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 100 мг/сутки (например, 100 мг/сутки). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 200 мг каждые 48 часов (например, 200 мг каждые 48 часов). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около

300 мг каждые 72 часа (например, 300 мг каждые 72 часа). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 700 мг/неделю (например, 700 мг/неделю).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 100 мг каждые 12 часов (например, 100 мг каждые 12 часов), в количестве около 50 мг каждые 6 часов (например, 50 мг каждые 6 часов), в количестве около 33,33 мг каждые 4 часа (например, 33,33 мг каждые 4 часа), в количестве около 25 мг каждые 3 часа (например, 25 мг каждые 3 часа) или тому подобное, например, чтобы достичь количества 200 мг/сутки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 200 мг/сутки (например, 200 мг/сутки). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 400 мг каждые 48 часов (например, 400 мг каждые 48 часов). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 600 мг каждые 72 часа (например, 600 мг каждые 72 часа). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение вводят пациенту в количестве около 1400 мг/неделю (например, 1400 мг/неделю).

Указанное соединение можно вводить пациенту, например, в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят пациенту ежедневно, например 1, 2, 3, 4 или большее количество раз в день. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят пациенту один раз в день, например, одновременно с антагонистом GnRH. Например, антагонист GnRH можно вводить пациенту перорально, и одновременно с пероральным введением антагониста GnRH, препарат прикрытия можно вводить пациенту перорально, трансдермально или интравагинально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят пациенту в форме фармацевтической композиции, которая дополнительно включает антагонист GnRH, такой как, например, в форме

одной таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят пациенту ежедневно, например 1, 2, 3, 4 или большее количество раз в день (например, один раз в день), после введения антагониста GnRH. Например, антагонист GnRH можно вводить пациенту перорально, и после перорального введения антагониста GnRH, препарат прикрытия можно вводить пациенту перорально, трансдермально или интравагинально.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят пациенту ежедневно, например 1, 2, 3, 4 или большее количество раз в день (например, один раз в день), до введения указанного сооединения. Например, антагонист GnRH можно вводить пациенту перорально, и перед пероральным введением антагониста GnRH, препарат прикрытия можно вводить пациенту перорально, трансдермально или интравагинально.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, пациент имеет концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке, которая снижается до менее чем 50 пг/мл после введения указанного соединения пациенту. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, пациент имеет концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке, которая снижается до уровня менее чем 50 пг/мл, менее чем 45 пг/мл, менее чем 40 пг/мл, менее чем 35 пг/мл, менее чем 30 пг/мл, менее чем 25 пг/мл, менее чем 20 пг/мл, менее чем 15 пг/мл или менее чем 10 пг/мл после введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, пациент имеет концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке, которая снижается до уровня от менее чем 10 пг/мл до около 40 пг/мл, например, до концентрации β17-эстрадиола в сыворотке 5 пг/мл, 10 пг/мл, 15 пг/мл, 20 пг/мл, 25 пг/мл, 30 пг/мл, 35 пг/мл или 40 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке от 5 пг/мл до 50 пг/мл после введения ему указанного соединения (например, концентрация β17-эстрадиола в сыворотке составляет 5 пг/мл, 6 пг/мл, 7 пг/мл, 8 пг/мл, 9 пг/мл, 10 пг/мл, 11 пг/мл, 12 пг/мл, 13 пг/мл, 14 пг/мл, 15 пг/мл, 16 пг/мл, 17 пг/мл, 18 пг/мл, 19 пг/мл, 20 пг/мл, 21 пг/мл, 22 пг/мл, 23 пг/мл, 24 пг/мл, 25 пг/мл, 26 пг/мл, 27 пг/мл, 28 пг/мл, 29 пг/мл, 30 пг/мл, 31 пг/мл, 32 пг/мл, 33 пг/мл, 34

пг/мл, 35 пг/мл, 36 пг/мл, 37 пг/мл, 38 пг/мл, 39 пг/мл, 40 пг/мл, 41 пг/мл, 42 пг/мл, 43 пг/мл, 44 пг/мл, 45 пг/мл, 46 пг/мл, 47 пг/мл, 48 пг/мл, 49 пг/мл или 50 пг/мл). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке от 5 пг/мл до 20 пг/мл после введения ему указанного соединения (например, концентрация β17-эстрадиола в сыворотке составляет 5 пг/мл, 6 пг/мл, 7 пг/мл, 8 пг/мл, 9 пг/мл, 10 пг/мл, 11 пг/мл, 12 пг/мл, 13 пг/мл, 14 пг/мл, 15 пг/мл, 16 пг/мл, 17 пг/мл, 18 пг/мл, 19 пг/мл или 20 пг/мл). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке от 5 пг/мл до 10 пг/мл после введения ему указанного соединения (например, концентрация β17-эстрадиола в сыворотке составляет 5 пг/мл, 6 пг/мл, 7 пг/мл, 8 пг/мл, 9 пг/мл или 10 пг/мл).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 50 пг/мл или в пределах одного из диапазонов, указанных выше, в течение периода времени, составляющего от около 1 дня до около 22 дней после первого введения указанного соединения пациенту, например, в течение периода времени, составляющего около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня или 22 дней, например, в течение периода времени, составляющего от около 8 дней до около 15 дней после первого введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 20 пг/мл или в пределах одного из диапазонов, указанных выше, в течение периода времени, составляющего от около 1 дня до около 22 дней после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня или 22 дней, например, в течение периода времени, составляющего от около 8 дней до около 15 дней после первого введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 10 пг/мл или в пределах одного из диапазонов, указанных выше, в течение периода времени, составляющего от около 1 дня до около 22 дней после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня или 22 дней, например, в течение периода времени, составляющего от около 8 дней до около 15 дней после первого введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается аменорея после введения пациенту указанного соединения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается аменорея в пределах периода времени, составляющего около 2 недель после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней , 11 дней, 12 дней, 13 дней или 14 дней после первого введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается аменорея в пределах периода времени, составляющего около 1 недели после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней или 7 дней после первого введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, аменорея сохраняется в течение по меньшей мере около 7 дней, по меньшей мере около 14 дней, по меньшей мере около 28 дней или более, например, в течение периода от около 7 дней до около 6 недель или дольше (например, около 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней, 31 дня, 32 дней, 33 дней, 34 дней, 35 дней, 36 дней, 37 дней, 38 дней, 39 дней, 40 дней, 41 дня, 42 дней или больше).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента проявляется обильное менструальное кровотечение до начала лечения указанным соединением, такого как ежедневное лечение в соответствии с любым из аспектов или вариантов осуществления данного изобретения, описанных выше или в данном документе. У пациента может проявляться, например, менструальная кровопотеря, составляющая 80 мл или более (например, менструальная кровопотеря, составляющая 80 мл, 85 мл, 90 мл, 95 мл, 100 мл, 105 мл, 110 мл, 115 мл, 120 мл, 125 мл или более) за менструальный цикл до начала лечения указанным соединением.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается уменьшенная менструальная кровопотеря, составляющая менее чем на 80 мл за менструальный цикл (например, 60 мл / менструальный цикл, 55 мл / менструальный цикл, 50 мл / менструальный цикл, 45 мл / менструальный цикл, 40 мл / менструальный цикл, 35 мл / менструальный цикл или 30 мл / менструальный цикл) после введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается уменьшенная менструальная кровопотеря, составляющая менее 80 мл за менструальный цикл, в пределах периода времени, составляющего около 2 недель после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней , 11 дней, 12 дней, 13 дней или 14 дней после первого введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается уменьшенная менструальная кровопотеря, составляющая менее 80 мл за менструальный цикл, в пределах периода времени, составляющего около 2 недель после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней или 7 дней после первого введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается менструальная кровопотеря, которая уменьшается на около 25% или более по объему за менструальный цикл, например, от около 25% до около 50% по объему на цикл или более (например, менструальная кровопотеря, которая

является снижается на 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% по объему за менструальный цикл или более) после введения указанного соединения пациенту по сравнению с измерением объема менструальной кровопотери, наблюдаемой пациентом до начала лечения с помощью указанного соединения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается менструальная кровопотеря, которая уменьшается на около 25% или более по объему за менструальный цикл по сравнению с измерением объема менструальной кровопотери, который наблюдается у пациента до начала лечения указанным соединением, например, от около 25% до около 50% по объему за цикл, в пределах периода времени, составляющего около около 2 недель после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней или 14 дней от первого введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается менструальная кровопотеря, которая уменьшается на около 25% или более по объему за менструальный цикл по сравнению с измерением объема менструальной кровопотери, который наблюдается у пациента до начала лечения указанным соединением, например, от около 25% до около 50% по объему за цикл, в пределах периода времени, составляющего около около 1 недели после первого введения указанного соединения пациенту, например, в пределах периода времени, составляющего около около 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней или 7 дней от первого введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается устойчивая низкая концентрация прогестерона в сыворотке после введения указанного соединения пациенту. Например, у указанного пациента может наблюдаться устойчивая низкая концентрация прогестерона в сыворотке до 12 дней, 24 дней, 36 дней, 42 дней, 48 дней, 4 недель, 8 недель, 12 недель, 24 недель, 36 недель, 48 недель, 52 недель, 64 недель или 76 недель или более (например, в течение от около 8 дней до около 42 дней или более) после первого введения указанного соединения пациенту, например, в течение около 1 дня, 2 последовательных дней, 3 последовательных дней, 4 последовательных дней, 5

последовательных дней, 6 последовательных дней, 7 последовательных дней, 8 последовательных дней, 9 последовательных дней, 10 последовательных дней, 11 последовательных дней, 12 последовательных дней, 13 последовательных дней, 14 последовательных дней, 15 последовательных дней, 16 последовательных дней, 17 последовательных дней, 18 последовательных дней, 19 последовательных дней, 20 последовательных дней, 21 последовательного дня, 22 последовательных дней, 23 последовательных дней, 24 последовательных дней, 25 последовательных дней, 26 последовательных дней, 27 последовательных дней, 28 последовательных дней, 29 последовательных дней, 30 последовательных дней, 31 последовательного дня, 32 последовательных дней, 33 последовательных дней, 34 последовательных дней, 35 последовательных дней, 36 последовательных дней, 37 последовательных дней, 38 последовательных дней, 39 последовательных дней, 40 последовательных дней, 41 последовательного дня, 42 последовательных дней или более, после первого введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента достигается концентрация прогестерона в сыворотке от около 0,5 нМ до около 0,7 нМ после введения указанного соединения пациенту. Например, у указанного пациента может достигаться концентрация прогестерона в сыворотке 0,50 нМ, 0,55 нМ, 0,60 нМ, 0,65 нМ или 0,70 нМ после введения указанного соединения пациенту. Поскольку уровни прогестерона в сыворотке крови положительно коррелируют с овуляцией, антагонисты GnRH, описанные в данном документе, могут в результате этого подавлять овуляцию у указанного пациента, например, на протяжении всего курса лечения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается уменьшенная интенсивность боли в области таза после введения указанного соединения пациенту, например, что оценивают путем определения балла количественной оценки и/или путем определения балла по шкале вербальной оценки, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента наблюдается уменьшенная интенсивность боли в области таза после введения указанного соединения пациенту, например, что оценивают путем

определения балла количественной оценки и/или путем определения балла по шкале вербальной оценки, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента не наблюдается снижения минеральной плотности костной ткани более чем на 5% после введения указанного соединения пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, у указанного пациента не наблюдается снижения минеральной плотности костной ткани более чем на 1% после введения указанного соединения пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, минеральную плотность костной ткани оценивают с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, например, в позвоночнике или бедре пациента.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, минеральную плотность костной ткани оценивают путем сравнения концентрации BAP в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента после введения, с концентрацией BAP в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента до введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, минеральную плотность костной ткани оценивают путем сравнения концентрации DPD в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента после введения, с концентрацией DPD в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента до введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, минеральную плотность костной ткани оценивают путем сравнения концентрации CTX в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента после введения, с концентрацией CTX в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента до введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, минеральную плотность костной ткани оценивают путем сравнения концентрации P1NP в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента после введения, с концентрацией P1NP в образце (например, образце мочи), выделенном от пациента до введения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4-72 недель или дольше. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недели, 52 недель, 53 недель, 54 недель, 55 недель, 56 недель, 57 недель, 58 недель, 59 недель, 60 недель, 61 недели, 62 недель, 63 недель, 64 недель, 65 недель, 66 недель, 67 недель, 68 недель, 69 недель, 70 недель, 71 недели, 72 недель или больше.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 64 недель. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24

недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недели, 52 недель, 53 недель, 54 недель, 55 недель, 56 недель, 57 недель, 58 недель, 59 недель, 60 недель, 61 недели, 62 недель, 63 недель или 64 недель.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 52 недель. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недели или 52 недель.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 48 недель. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38

недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель или 48 недель.

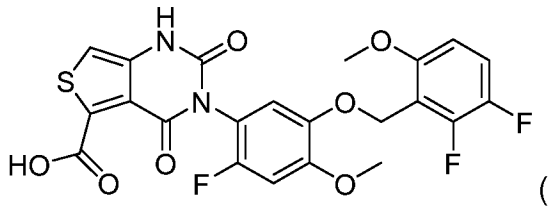
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 24 недель. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недели, 21 недели, 22 недель, 23 недель или 24 недель.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 12 недель. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки) в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 4 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества

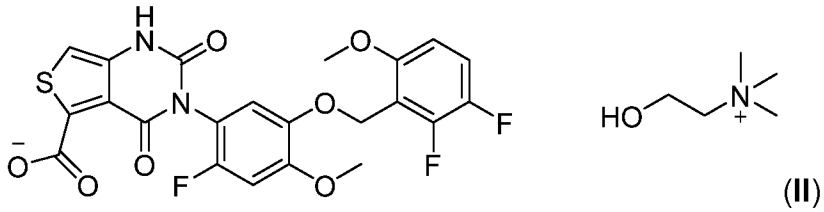
курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 8 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 12 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 24 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 36 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 48 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 52 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 64 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения (например, один раз в сутки и/или в любой из указанных выше доз в сутки), при этом каждый курс лечения продолжается в течение около 72 недель.

В другом аспекте данного изобретения предлагается набор, содержащий соединение, представленное формулой (**I**),



(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль, и может дополнительно включать листок-вкладыш в упаковку, такой как листок-вкладыш в упаковку, который содержит инструкции для пользователя набора относительно выполнения способа по любому из аспектов или вариантов осуществления данного изобретения, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение в наборе представляет собой холиновую соль соединения, представленного формулой (**I**), приведенной в формуле (**II**) ниже.



(**II**)

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанный набор содержит описанное выше соединение или его фармацевтически приемлемую соль (например, его холиновую соль) в количестве около 100 мг на стандартную лекарственную форму (например, 100 мг на стандартную лекарственную форму). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанный набор содержит описанное выше соединение или его фармацевтически приемлемую соль (например, его холиновую соль) в количестве около 200 мг на стандартную лекарственную форму (например, 200 мг на стандартную лекарственную форму). Указанный набор может содержать соединение в одной или большем количестве стандартных лекарственных форм, таких как количество стандартных лекарственных форм, достаточное для введения

соединения один раз в день в течение от 1 дня до 30 дней, от 1 дня до 60 дней, от 1 дня до 90 дней, от 1 дня до 120 дней или более.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанный набор дополнительно включает фармацевтическую композицию, содержащую препарат прикрытия, такой как эстроген и/или прогестин, описанные выше или в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанный набор содержит эстроген, такой как β17-эстрадиол. β17-эстрадиол может присутствовать в наборе в количестве от около 0,1 мг до около 2,5 мг на стандартную лекарственную форму, например, в количестве около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг или 2,5 мг на стандартную лекарственную форму. Указанный набор может содержать β17-эстрадиол в одной или большем количестве стандартных лекарственных форм, таких как количество стандартных лекарственных форм, достаточное для введения β17-эстрадиола один раз в день в течение от 1 дня до 30 дней, от 1 дня до 60 дней, от 1 дня до 90 дней, от 1 дня до 120 дней или более.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, эстроген представляет собой этинилэстрадиол. Этинилэстрадиол может присутствовать в наборе в количестве от около 1,0 мкг до около 6,0 мкг на стандартную лекарственную форму, например, в количестве около 1,0 мкг, 1,1 мкг, 1,2 мкг, 1,3 мкг, 1,4 мкг, 1,5 мкг, 1,6 мкг, 1,7 мкг, 1,8 мкг, 1,9 мкг, 2,0 мкг, 2,1 мкг, 2,2 мкг, 2,3 мкг, 2,4 мкг, 2,5 мкг, 2,6 мкг, 2,7 мкг, 2,8 мкг, 2,9 мкг, 3,0 мкг, 3,1 мкг, 3,2 мкг, 3,3 мкг, 3,4 мкг, 3,5 мкг, 3,6 мкг, 3,7 мкг, 3,8 мкг, 3,9 мкг, 4,0 мкг, 4,1 мкг, 4,2 мкг, 4,2 мкг, 4,3 мкг, 4,4 мкг, 4,5 мкг, 4,6 мкг, 4,7 мкг, 4,8 мкг, 4,9 мкг, 5,0 мкг, 5,1 мкг, 5,2 мкг, 5,3 мкг, 5,4 мкг, 5,5 мкг, 5,6 мкг, 5,7 мкг, 5,8 мкг, 5,9 мкг или 6,0 мкг на стандартную лекарственную форму. Указанный набор может содержать этинилэстрадиол в одной или большем количестве стандартных лекарственных форм, таких как количество стандартных лекарственных форм, достаточное для введения этинилэстрадиол один раз в день в течение от 1 дня до 30 дней, от 1 дня до 60 дней, от 1 дня до 90 дней, от 1 дня до 120 дней или более.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, эстроген представляет собой конъюгированный эстроген, такой как конъюгированный конский эстроген. Конъюгированный эстроген может присутствовать в наборе в количестве от около 0,1 мг до около 2,5 мг на стандартную лекарственную форму, например, в количестве около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг или 2,0 мг на стандартную лекарственную форму. Указанный набор может содержать конъюгированный эстроген в одной или большем количестве стандартных лекарственных форм, таких как количество стандартных лекарственных форм, достаточное для введения конъюгированного эстрогена один раз в день в течение от 1 дня до 30 дней, от 1 дня до 60 дней, от 1 дня до 90 дней, от 1 дня до 120 дней или более.

В некоторых вариантах осуществления указанный набор содержит прогестин. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин выбирают из группы, состоящей из норэтиндрона или его сложного эфира, такого как ацетат норэтиндрона, или другого агента, такого как прогестерон, норгестимат, медроксипрогестерон или дроспиренон.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой норэтиндрон. Норэтиндрон может присутствовать в наборе в количестве от около 0,05 мг до около 5,0 мг на стандартную лекарственную форму, например, в количестве около 0,05 мг, 0,06 мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг или 5,0 мг на стандартную лекарственную форму. Указанный набор может содержать норэтиндрон в одной или большем количестве стандартных лекарственных форм,

таких как количество стандартных лекарственных форм, достаточное для введения норэтиндрона один раз в день в течение от 1 дня до 30 дней, от 1 дня до 60 дней, от 1 дня до 90 дней, от 1 дня до 120 дней или более.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой норэтиндрона ацетат. Норэтиндрона ацетат может присутствовать в наборе в количестве от около 0,05 мг до около 5,0 мг на стандартную лекарственную форму, например, в количестве около 0,05 мг, 0,06 мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг или 5,0 мг на стандартную лекарственную форму. Указанный набор может содержать норэтиндрона ацетат в одной или большем количестве стандартных лекарственных форм, таких как количество стандартных лекарственных форм, достаточное для введения норэтиндрона ацетата один раз в день в течение от 1 дня до 30 дней, от 1 дня до 60 дней, от 1 дня до 90 дней, от 1 дня до 120 дней или более.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой прогестерон. Прогестерон может присутствовать в наборе в количестве от около 50 мг до около 250 мг на стандартную лекарственную форму, например, в количестве около 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг. 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг , 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг или 250 мг на стандартную лекарственную форму. Указанный набор может содержать прогестерон в одной или большем количестве стандартных лекарственных форм, таких как количество стандартных лекарственных форм, достаточное для введения прогестерона один раз в день в течение от 1 дня до 30 дней, от 1 дня до 60 дней, от 1 дня до 90 дней, от 1 дня до 120 дней или более.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой норгестимат. Норгестимат может присутствовать в наборе в количестве от около 0,01 до около 2,0 мг на стандартную лекарственную форму,

например, в количестве около 0,01 мг, 0,02 мг, 0,03 мг, 0,04 мг, 0,05 мг, 0,06 мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг или 2,0 мг на стандартную лекарственную форму. Указанный набор может содержать норгестимат в одной или большем количестве стандартных лекарственных форм, таких как количество стандартных лекарственных форм, достаточное для введения норгестимата один раз в день в течение от 1 дня до 30 дней, от 1 дня до 60 дней, от 1 дня до 90 дней, от 1 дня до 120 дней или более.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой медроксипрогестерон. Медроксипрогестерон может присутствовать в наборе в количестве от около 0,5 до около 10,0 мг на стандартную лекарственную форму, например, в количестве около 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг, 5,0 мг, 5,1 мг, 5,2 мг, 5,3 мг, 5,4 мг, 5,5 мг, 5,6 мг, 5,7 мг, 5,8 мг, 5,9 мг, 6,0 мг, 6,1 мг, 6,2 мг, 6,3 мг, 6,4 мг, 6,5 мг, 6,6 мг, 6,7 мг, 6,8 мг, 6,9 мг, 7,0 мг, 7,1 мг, 7,2 мг, 7,3 мг, 7,4 мг, 7,5 мг, 7,6 мг, 7,7 мг 7,8 мг, 7,9 мг, 8,0 мг, 8,1 мг, 8,2 мг, 8,3 мг, 8,4 мг, 8,5 мг, 8,6 мг, 8,7 мг, 8,8 мг, 8,9 мг, 9,0 мг, 9,1 мг, 9,2 мг, 9,3 мг, 9,4 мг, 9,5 мг, 9,6 мг, 9,7 мг, 9,8 мг, 9,9 мг или 10,0 мг на стандартную лекарственную форму. Указанный набор может содержать медроксипрогестерон в одной или большем количестве стандартных лекарственных форм, таких как количество стандартных лекарственных форм, достаточное для введения медроксипрогестерона один раз в день в течение от 1 дня до 30 дней, от 1 дня до 60 дней, от 1 дня до 90 дней, от 1 дня до 120 дней или более.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, прогестин представляет собой дроспиренон. Дроспиренон может присутствовать в наборе в количестве от около 0,1 мг до около 1,0 мг на стандартную лекарственную форму, например, в количестве около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг или 1,0 мг на стандартную лекарственную форму. Указанный набор может содержать дроспиренон в одной или большем количестве стандартных лекарственных форм, таких как количество стандартных лекарственных форм,

достаточное для введения дроспиренона один раз в день в течение от 1 дня до 30 дней, от 1 дня до 60 дней, от 1 дня до 90 дней, от 1 дня до 120 дней или более.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный набор содержит эстроген и прогестин, такой как β17-эстрадиол и норэтиндрон, или соединение, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата. β17-эстрадиол может присутствовать в наборе в количестве от около 0,1 мг до около 2,5 мг на стандартную лекарственную форму, например, в количестве около 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг или 2,5 мг на стандартную лекарственную форму. Указанный набор может содержать β17-эстрадиол в одной или большем количестве стандартных лекарственных форм, таких как количество стандартных лекарственных форм, достаточное для введения β17-эстрадиола один раз в день в течение от 1 дня до 30 дней, от 1 дня до 60 дней, от 1 дня до 90 дней, от 1 дня до 120 дней или более. Норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, сложного эфира норэтиндрона, который деэстерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона (например, норэтиндрона ацетата), может присутствовать в наборе в количестве от около 0,05 мг до около 5,0 мг на стандартную лекарственную форму, например, в количестве около 0,05 мг, 0,06 мг, 0,07 мг, 0,08 мг, 0,09 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг. 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг или 5,0 мг на стандартную лекарственную форму. Указанный набор может содержать норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, сложного эфира норэтиндрона, который деэстерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона (например, норэтиндрона ацетата) в одной или большем количестве стандартных лекарственных форм, таких как количество стандартных лекарственных форм, достаточное для приема норэтиндрона один раз в день в

течение от 1 дня до 30 дней, от 1 дня до 60 дней, от 1 дня до 90 дней, от 1 дня до 120 дней или более.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанный набор содержит соединение, представленное формулой (**I**), или его фармацевтически приемлемую соль, такую как его холиновая соль, и препарат прикрытия (например, эстроген и/или прогестин) в композиции с фиксированной дозой такой как таблетка, капсула, желатиновая капсуоа, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия, содержащие каждый из этих агентов в комбинации друг с другом. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение, эстроген и прогестин, когда они присутствуют, каждый присутствует в отдельных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанное соединение присутствует в одной фармацевтической композиции, а эстроген и прогестин присутствуют в комбинации друг с другом в отдельной фармацевтической композиции.

Определения

В данном контексте термин «около» относится к значению, которое находится в пределах 10% выше или ниже описываемого значения. Например, значение «около 5 нМ» относится к количеству, которое составляет от 4,5 нМ до 5,5 нМ.

В данном контексте термин «препарат прикрытия» относится к введению эстрогена в схеме лечения, таком как лечение антагонистом GnRH (например, 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4 -метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как соль холина, как описано в данном документе), чтобы противодействовать побочным эффектам, которые в противном случае могут быть ассоциированы с чрезмерным подавлением уровня эстрадиола. Такие побочные эффекты могут включать, например, снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ). МПКТ пациента можно оценить с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, например, в позвоночнике или бедре пациента. Препарат прикрытия может быть назначен пациенту в соответствии со способами, описанными в данном документе, так чтобы уменьшить снижение МПКТ, вызванное

введением антагониста GnRH. Например, препарат прикрытия может быть назначен пациенту, получающему терапию антагонистом GnRH, так что у пациента не будет наблюдаться снижение МПКТ более чем на 5% (например, не более чем на 5%, 4%, 3%, 2% 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% или менее). Препарат прикрытия может включать эстроген в форме β17-эстрадиола, этинилэстрадиола или конъюгированного эстрогена, такого как конъюгированный конский эстроген, и может дополнительно включать один или большее количество дополнительных агентов, таких как прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата, среди других прогестинов, таких как прогестерон, норгестимат, медроксипрогестерон и дроспиренон). Препарат прикрытия может быть составлен для перорального введения, например, в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. Препарат прикрытия может включать комбинированное соединение, содержащее эстроген (например, в форме β17-эстрадиола) и дополнительный агент, такой как прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата). Например, препарат прикрытия можно вводить пациенту в форме одной таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии, которая содержит как эстроген (например, в форме β17-эстрадиола), так и прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят в виде комбинации с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH, эстроген и один или большее количество дополнительных агентов, таких как прогестин, в одной фармацевтической композиции. Например, указанный препарат прикрытия можно вводить в виде комбинации с фиксированной дозой антагониста GnRH, эстрогена (например, в форме E2) и прогестина

(например, норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона (например, норэтиндрона ацетата) в форме одной фармацевтической композиции, такой как одна таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия.

В данном контексте термин «аффинность» относится к силе связывающего взаимодействия между двумя молекулами, такими как лиганд и рецептор. В данном контексте термин «K_i» предназначен для обозначения константы ингибирования антагониста конкретной молекулы, представляющей интерес, и может быть выражен в виде молярной концентрации (M). Значения K_i для взаимодействий «антагонист-мишень» могут быть определены, например, с помощью способов, известных в данной области техники. Способы, которые можно применять для определения K_i антагониста для молекулярной мишени, включают эксперименты по конкурентному связыванию, например, как описано в патенте США 9040693. В данном контексте термин «K_d» предназначен для обозначения константы диссоциации, которая может быть получена, например, из отношения константы скорости диссоциации двух молекул (k_d) к константе скорости ассоциации двух молекул (k_a) и выражается как молярная концентрация (M). Значения K_d для взаимодействия «рецептор-лиганд» могут быть определены, например, с помощью способов, известных в данной области техники. Способы, которые можно применять для определения K_d взаимодействия «рецептор-лиганд», включают поверхностный плазмонный резонанс, например, посредством применения биосенсорной системы, такой как система BIACORE® .

В данном контексте термин «аменорея» относится к отсутствию менструации у пациента женского пола, такого как пациент-человек женского пола, подвергающийся лечению антагонистом GnRH в соответствии со схемой применения, описанной в данном документе. Таким образом, аменорея является клиническим индикатором уменьшенной менструальной кровопотери, такой как уменьшенная менструальная кровопотеря у пациента с миомой матки, подвергающегося лечению антагонистом GnRH в соответствии со схемой применения, описанной в данном документе.

В данном контексте термины «польза» и «ответ» применяются взаимозаменяемо в отношении субъекта, такого как субъект-человек женского пола с миомой матки и/или страдающий обильным менструальным кровотечением. Эти термины относятся к любому клиническому улучшению состояния указанного субъекта. Типовая польза в отношении субъекта, имеющего миому матки и/или страдающего обильным менструальным кровотечением и получающего лечение антагонистом GnRH, описанным в данном документе (например, соединение тиено[3,4d]пиримидина, такое как 3-[2-фтор-5] - (2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как его холиновая соль), включает, без ограничения, (i) уменьшение менструальной кровопотери от первоначального значения, составляющей, например, 80 мл или более за менструальный цикл (записанный до начала лечения в соответствии со схемой применения, описанной в данном документе) до уменьшенного значения, например, 60 мл, 55 мл, 50 мл, 45 мл, 40 мл, 35 мл, 30 мл, 25 мл, 20 мл, 15 мл, 10 мл, 5 мл, или менее, менструальной кровопотери за менструальный цикл после введения антагониста GnRH, (ii) уменьшение менструальной кровопотери, например, на 25% или более по объему за менструальную цикл (например, уменьшение менструальной кровопотери на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9%, 99,99% или более (например, 100%) по объему за менструальный цикл) относительно измерения объема менструальной крови, потерянной пациентом за менструальный цикл до первого введения антагониста GnRH указанному пациенту, (iii) наступление аменореи после введения пациенту антагониста GnRH, такой как аменорея, которая сохраняется, например, в течение периода, составляющего по меньшей мере около 5 дней, по меньшей мере около 7 дней, по меньшей мере около 10 дней, по меньшей мере около 4 недель, по меньшей мере около 8 недель, по меньшей мере около 12 недель, по меньшей мере около 16 недель, по меньшей мере около 20 недель, по меньшей мере около 24 недели, по меньшей мере около 28 недель, по меньшей мере около 32 недель, по меньшей мере около 36 недель, по меньшей мере около 40 недель, по меньшей мере около 44 недель, по меньшей мере около 48 недель, по меньшей мере около 52 недель или более, например, в течение

периода от 5 дней до 52 недель, (iv) уменьшение количества дней во время менструального цикла у пациента, в течение которого у пациента проявляется менструальное кровотечение после введения антагониста GnRH указанному пациенту, такое как уменьшение от около 1% до около 100% (например, уменьшение от около 1 дня до около 28 дней в течение 28-дневного менструального цикла, такое как уменьшение примерно на 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 день, 22 дня, 23 дня, 24 дня, 25 дней, 26 дней, 27 дней или 28 дней или все дни менструального цикла пациента) и (v) увеличение концентрации гемоглобина в сыворотке, например, от около 1% до 100% или более, например, увеличение на 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%, 32%, 33 %, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44 %, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77% , 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94 %, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 200%, 500% или более у пациента после введения антагониста GnRH указанному пациенту.

В данном контексте термин «кристаллическая» или «кристаллическая форма» означает наличие физического состояния, которое представляет собой регулярный трехмерный массив атомов, ионов, молекул или молекулярных сборок. Кристаллические формы имеют решетчатые массивы строительных блоков, называемых асимметричными единицами, которые расположены в соответствии с четко определенными симметриями в элементарных ячейках, которые повторяются в трех измерениях. Напротив, термин «аморфная» или «аморфная форма» относится к неорганизованной (не упорядоченной) структуре. Физическое состояние терапевтического соединения может быть определено с помощью типовых способов, таких как дифракция рентгеновских лучей, микроскопия в поляризованном свете и/или дифференциальная сканирующая калориметрия.

В данном контексте термин «доза» относится к количеству терапевтического агента, такого как антагонист GnRH, описанный в данном документе, которое

вводят субъекту в течение определенного времени для лечения нарушения или патологического состояния, например, с целью уменьшения объема менструальной кровопотери у субъекта-млекопитающего женского пола (например, субъекта-человека женского пола). Терапевтический агент, как описано в данном документе, такой как антагонист GnRH, представленный в данном документе формулой (**I**), или его фармацевтически приемлемая соль, такая как холиновая соль, представленная в данном документе формулой (**II**), может быть введен в одной дозе или во множестве доз, например, в течение определенного периода лечения. В каждом случае терапевтический агент можно вводить с помощью одной или большего количества стандартных лекарственных форм терапевтического агента. В случае введения с помощью двух или большего количества стандартных лекарственных форм, указанные стандартные лекарственные формы можно вводить в одно и то же время или в разное время, например, посредством одного и того же или разных путей введения. Например, разовая доза 200 мг терапевтического агента, такого как антагонист GnRH, описанный в данном документе, может быть введена (например, перорально) с помощью, например, единичной стандартной лекарственной формы, содержащей 200 мг терапевтического агента (такой как одна таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия, содержащие 200 мг терапевтического агента) или с помощью двух стандартных лекарственных форм, содержащих по 100 мг терапевтического агента (таких как две таблетки, капсулы, желатиновые капсулы, порошка, жидких раствора или жидкие суспензии, каждая из которых содержит 100 мг терапевтического агента). Подобным образом, единичная доза, составляющая 100 мг терапевтического агента, такого как антагонист GnRH, описанный в данном документе, может быть введена (например, перорально) с помощью, например, единичной стандартной лекарственной формы, содержащей 100 мг терапевтического агента (такой как единичная таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия, содержащие 100 мг терапевтического агента) или с помощью двух стандартных лекарственных форм, содержащих по 50 мг терапевтического агента (таких как две таблетки, капсулы, желатиновые капсулы, порошка, жидких раствора или жидкие суспензии, каждая из которых содержит 50 мг терапевтического агента).

В данном контексте термин «двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия» (DEXA) относится к спектроскопическому методу измерения минеральной плотности кости у пациента (например, пациента-человека), при котором рентгеновское излучение двух разных частот передается в направлении целевой кости пациента. Впоследствии поглощение передаваемого излучения может быть соотнесено с измерением минеральной плотности костной ткани в целевой кости. Способы определения минеральной плотности костной ткани с использованием DEXA подробно описаны, например, в Mazess et al., American Journal of Clinical Nutrition 51: 1106-1112 (1990).

В данном контексте термин «эндогенный» описывает молекулу (например, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая встречается в природе в определенном организме (например, в организме человека или в определенном месте внутри организма (например, в органе, ткани или клетке, такой как клетка человека).

В данном контексте термин «экзогенный» описывает молекулу (например, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая не встречается в природе в определенном организме (например, в организме человекеа или в определенном месте внутри организма (например, в органе, ткани или клетке, такой как клетка человека). Экзогенные материалы включают те, которые поступают из внешнего источника в организм или в культивируемое вещество, извлеченное из него.

В данном контексте термин «антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона» или «антагонист GnRH» относится к соединению, способному ингибировать рецептор гонадотропин-высвобождающего гормона, например, когда ингибируется выделение одного или большего количества гонадотропинов (таких как фолликулостимулирующий гормон и лютеинизирующий гормон). Антагонисты GnRH для применения с композициями и способами, описанными в данном документе, включают производные и варианты тиено[3,4d]пиримидина, такие как 3-[2-фтор-5- (2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль, например, как описано в патенте США № 9169266, описание которого в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

В данном контексте термины «обильное менструальное кровотечение», «обильная менструальная кровопотеря» и «менорргагия» применяются взаимозаменяемо и относятся к ненормально большой менструальной кровопотере, такой как менструальная кровопотеря 80 мл или более (например, 80 мл, 90 мл, 100 мл, 110 мл, 120 мл, 130 мл, 140 мл, 150 мл, 160 мл, 170 мл, 180 мл, 190 мл, 200 мл или более) за менструальный цикл (The Menorrhagia Research Group. Quantification of menstrual blood loss. The Obstetrician & Gynaecologist 6:88-92 (2004)).

В данном контексте термин «IC_{50} » относится к концентрации вещества (антагониста), которая снижает эффективность эталонного агониста или конститутивную активность биологической мишени на 50%, например, что измеряется в конкурентном анализе связывания с лигандом. Типовые конкурентные анализы связывания с лигандом, известные в данной области техники, включают конкурентные анализы связывания с радиолигандом, конкурентные ферментные иммуносорбентные анализы (ИФА) и анализы на основе анизотропии флуоресценции, и другие.

Применяемая в контексте данного документа относительно обеспечения или введения двух или большего количества терапевтических агентов субъекту, например, в контексте обеспечения или введения антагониста GnRH, описанного в данном документе (например, соединения тиено[3,4d] пиримидина, описанного в данном документе, такого как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль) и препарата прикрытия субъекту, фраза «в комбинации с» относится к доставке двух или большего количества терапевтических агентов субъекту (например, субъекту-млекопитающему, такому как субъект-человек женского пола с миомой матки), либо (i) одновременно, либо (ii) в разное время, так что вводимый позднее агент вводят указанному субъекту, пока еще существует определяемая концентрация ранее введенного агента или его метаболита в плазме и/или в одной или большем количестве тканей или желез (например, гипофизарной ткани) указанного субъекта. Например, один терапевтический агент (такой как антагонист GnRH, описанный в данном документе) может быть введен субъекту в комбинации с другим терапевтическим агентом или агентами (например, с одним или большим

количеством дополнительных терапевтических агентов, описанных в данном документе) путем введения всех агентов субъекту одновременно, например, в одной фармацевтической композиции или в отдельных композициях, которые вводят субъекту одновременно (например, посредством одного и того же или разных путей введения). В другом примере, один терапевтический агент можно вводить субъекту в комбинации с другим, сначала вводя субъекту однин терапевтический агент и затем вводя другой терапевтический агент посредством одного и того же или разных способов введения, пока еще существует определяемое количество первого агента в плазме и/или ткани (тканях) указанного субъекта. После первого введения каждого агента (например, одновременно или в разное время) нет необходимости, чтобы субъект получал оставшийся агент (агенты) каждый раз, когда субъект получает дозу первого агента. Например, два или большее количество агентов считаются назначаемыми «в комбинации» друг с другом, если субъект получает суточную дозу первого агента и недельную дозу оставшегося агента (ов), при условии, что все еще существует определяемая концентрация ранее введенного агента или его метаболита в плазме и/или в одной или большем количестве тканей или желез субъекта во время введения позднее вводимого агента. Выбор времени для введения двух или большего количества агентов не обязательно должен совпадать.

В данном контексте термин «менструальный цикл» относится к повторяющемуся циклу физиологических изменений у пациентов женского пола, таких как пациент-человек женского пола, что ассоциировано с репродуктивной фертильностью. Хотя продолжительность цикла может варьироваться от женщины к женщине, 28 дней обычно считаются репрезентативными для среднего овуляторного цикла у женщин.

В данном контексте термин «балл количественной оценки» (NRS) относится к баллу по 11-балльной числовой шкале от 0 до 10, который указывает на степень боли, испытываемой пациентом. Например, балл 0 может указывать на то, что пациент не испытывает боли, в то время как балл 1-3 может указывать на то, что пациент испытывает легкую боль. Балл от 4 до 6 может указывать на то, что пациент испытывает умеренную боль, а балл от 7 до 10 может указывать на то, что пациент испытывает сильную боль. Как правило, для определения балла NRS

пациента просят указать степень боли, испытываемой в настоящее время, а также боль, испытываемую в наиболее интенсивных и наименее интенсивных случаях. Способы определения NRS подробно описаны, например, в публикации McCaffery et al., Pain: Clinical Manual for Nursing Practice. Baltimore (1993).

Применяемый в данном документе в контексте введения терапевтического агента термин «периодически» относится к введению агента два или большее количество раз в течение периода лечения (например, два или большее количество раз в день, еженедельно, ежемесячно или ежегодно).

В данном контексте термин «фармацевтическая композиция» означает смесь, содержащую терапевтическое соединение для введения пациенту, такому как млекопитающее, например, человек, для предотвращения, лечения или контроля конкретного заболевания или патологического состояния, поражающего млекопитающего, такого как миома матки или, например, возникающего в результате нее обильного менструального кровотечения.

В данном контексте термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые являются подходящими для контакта с тканями пациента, такого как млекопитающее (например, человек), без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и других осложнений, соразмерных с приемлемым соотношением «польза/риск».

В данном контексте термин «образец» относится к образцу (например, крови, компоненту крови (например, сыворотке или плазме), моче, слюне, амниотической жидкости, спинномозговой жидкости, ткани (например, плацентарной или дермальной), жидкости поджелудочной железы, образцу ворсин хориона, а также клеткам), выделенному от пациента.

В данном контексте фразы «специфически связывает» и «связывает» относятся к реакции связывания, которая определяет присутствие определенного белка в гетерогенной популяции белков и других биологических молекул, которые распознаются, например, посредством лиганда со специфичностью. Лиганд (например, белок, протеогликан или гликозаминогликан), который специфически связывается с белком, будет связываться с белком, например, с K_D менее 100 нМ. Например, лиганд, который специфически связывается с белком, может

связываться с белком с K_D до 100 нМ (например, от 1 пМ до 100 нМ). Лиганд, который не проявляет специфического связывания с белком или его доменом, может демонстрировать K_D более 100 нМ (например, более 200 нМ, 300 нМ, 400 нМ, 500 нМ, 600 нМ, 700 нМ, 800 нМ, 900 нМ, 1 мкМ, 100 мкМ, 500 мкМ или 1 мМ) для данного конкретного белка или его домена. Для определения аффинности лиганда к конкретному белку можно применять различные форматы анализа. Например, твердофазные анализы ИФА обычно применяют для идентификации лигандов, которые специфически связывают целевой белок. См., например, Harlow & Lane, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, New York (1988) и Harlow & Lane, Using Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, New York (1999), для описания форматов анализа и условий, которые можно применять для определения специфического связывания белка.

В данном контексте термины «субъект» и «пациент» являются взаимозаменяемыми и относятся к организму, такому как млекопитающее (например, человеку), который получает лечение по поводу конкретного заболевания или патологического состояния, как описано в данном документе (такого как обильная менструальная кровопотеря, возникающая у пациента с миомой матки), или у которого диагностируется заболевание или патологическое состояние в соответствии со способами, описанными в данном документе. Примеры пациентов включают млекопитающих, таких как люди, получающие лечение по поводу заболеваний или патологических состояний, например, обильного менструального кровотечения. Те пациенты, которые «нуждаются в лечении» с применением антагониста GnRH в соответствии с описанными в данном документе схемами введения, включают, например, пациентов женского пола, у которых уже диагностирована миома матки, таких как пациенты-женщины с менструальной кровопотерей, превышающей 40 мл за менструальный цикл, например, пациенты-женщины с менструальной кровопотерей 80 мл или более за менструальный цикл. Менструальная кровопотеря, составляющая 80 мл или более за менструальный цикл, свидетельствует о обильном менструальном кровотечении, также называемом меноррагией (The Menorrhagia Research Group. Quantification of menstrual blood loss. The Obstetrician & Gynaecologist 6:88-92 (2004)). Пациенты, нуждающиеся в лечении антагонистами GnRH в соответствии с

описанными в данном документе схемами применения антагонистов GnRH, такими как схема применения для введения производных тиено[3,4d]пиримидина и вариантов, таких как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4 -метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль, включает пациентов-людей женского пола с меноррагией, таких как пациенты, у которых имеется миома матки, или у которых диагностировано наличие миомы матки. Например, пациенты, которых можно лечить с применением композиций и способов, описанных в данном документе, включают тех, (i) у которых наблюдается обильная менструальная кровопотеря (например, кровопотеря, составляющая от 80 мл до 200 мл или более за менструальный цикл, такая как кровопотеря, составляющая 80 мл, 85 мл, 90 мл, 95 мл, 100 мл, 105 мл, 110 мл, 115 мл, 120 мл, 125 мл, 125 мл, 130 мл, 135 мл, 140 мл, 145 мл, 150 мл, 155 мл, 160 мл, 165 мл, 170 мл, 175 мл, 180 мл, 185 мл, 190 мл, 195 мл, 200 мл или более за менструальный цикл), (ii) у которых наблюдалась обильная менструальная кровопотеря (например, кровопотеря, составляющая от 80 мл до 200 мл или более за менструальный цикл, например, кровопотеря, составляющая 80 мл, 85 мл, 90 мл, 95 мл, 100 мл, 105 мл, 110 мл, 115 мл, 120 мл, 125 мл, 130 мл, 135 мл, 140 мл, 145 мл, 150 мл, 155 мл, 160 мл, 165 мл, 170 мл, 175 мл, 180 мл, 185 мл, 190 мл, 195 мл, 200 мл или более за менструальный цикл) в течение каждого из предыдущих двух менструальных циклов, (iii) у которых наблюдаются менструальные циклы, продолжающиеся от около 21 дня до около 40 дней, такие как менструальные циклы, продолжающиеся около 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней, 31 дня, 32 дней, 33 дней, 34 дней, 35 дней, 36 дней, 37 дней, 38 дней, 39 дней или 40 дней, (iv) которые являются предменопаузальными, и/или (v) у которых диагностировано наличие миомы матки. Пациенты, которых можно лечить по схеме применения антагониста GnRH, описанного в данном документе, включают пациентов, которые проявляют одну или большее количество, или все из вышеупомянутых характеристик, например, перед первым введением антагониста GnRH (такого как соединение тиено[3,4d]пиримидина, например, 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4 -метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-

тетрагидротиено [3,4d пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль).

Применяемый в данном документе в контексте антагониста GnRH, такого как соединение тиено [3,4d]пиримидина, например, 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4 -метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль, термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству антагониста GnRH, посредством которого достигается положительный результат лечения для субъекта, имеющего миому матки и/или обильное менструальное кровотечение. Например, «терапевтически эффективные количества» антагониста GnRH, описанные в данном документе, представляют собой количества, посредством которых можно достичь (i) уменьшения менструальной кровопотери от первоначального значения, составляющего, например, 80 мл или более за менструальный цикл (записанный до начала лечения в соответствии со схемой применения, описанной в данном документе) до уменьшенного значения, составляющего, например, 60 мл, 55 мл, 50 мл, 45 мл, 40 мл, 35 мл, 30 мл, 25 мл, 20 мл, 15 мл, 10 мл, 5 мл или менее, менструальной кровопотери за менструальный цикл после введения антагониста GnRH, (ii) уменьшение менструальной кровопотери, например, на 25% или более по объему за менструальную цикл (например, уменьшение менструальной кровопотери на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9%, 99,99% или более (например, на 100%) по объему за менструальный цикл) относительно измерения объема менструальной крови, потерянной пациентом за менструальный цикл до первого введения антагониста GnRH указанному пациенту, (iii) наступление аменореи после введения пациенту антагониста GnRH, такой как аменорея, которая сохраняется, например, в течение периода, составляющего по меньшей мере около 5 дней, по меньшей мере около 7 дней, по меньшей мере около 10 дней, по меньшей мере около 4 недель, по меньшей мере около 8 недель, по меньшей мере около 12 недель, по меньшей мере около 16 недель, по меньшей мере около 20 недель, по меньшей мере около 24 недели, по меньшей мере около 28 недель, по меньшей мере около 32 недель, по меньшей мере около 36 недель, по меньшей мере около 40 недель, по меньшей

мере около 44 недель, по меньшей мере около 48 недель, по меньшей мере около 52 недель или более, например, в течение периода от 5 дней до 52 недель, (iv) уменьшение количества дней во время менструального цикла у пациента, в течение которого у пациента проявляется менструальное кровотечение после введения антагониста GnRH указанному пациенту, такое как уменьшение от около 1% до около 100% (например, уменьшение от около 1 дня до около 28 дней в течение 28-дневного менструального цикла, такое как уменьшение примерно на 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 день, 22 дня, 23 дня, 24 дня, 25 дней, 26 дней, 27 дней или 28 дней или все дни менструального цикла пациента) и/или (v) увеличение концентрации гемоглобина в сыворотке, например, от около 1% до 100% или более, например, увеличение на 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%, 32%, 33 %, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44 %, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77% , 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94 %, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 200%, 500% или более у пациента после введения антагониста GnRH указанному пациенту.

В данном контексте термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическому лечению, при котором целью является предотвращение или замедление (уменьшение) нежелательных физиологических изменений или нарушений, таких как обильное менструальное кровотечение у пациента, имеющего миому матки и/или или с ранее диагностированной миомой матки. Полезные или желательные клинические результаты, свидетельствующие об успешном лечении пациента с миомой матки, как описано в данном документе, включают, но не ограничиваются этим, ослабление симптомов, например, уменьшение менструальной кровопотери у пациентов, имеющих миому матки. В качестве неограничивающего примера, миома матки у пациента, такого как пациент-человек женского пола, может рассматриваться как подлежащая лечению по схеме применения, описанной в данном документе, если у пациента

наблюдается уменьшение менструальной кровопотери с первоначального значения, составляющего 80 мл или более за менструальный цикл (записанный до начала лечения в соответствии со схемой применения, описанной в данном документе) до уменьшенного значения, составляющего, например, 60 мл, 55 мл, 50 мл, 45 мл, 40 мл, 35 мл, 30 мл, 25 мл, 20 мл, 15 мл, 10 мл, 5 мл или менее, менструальной кровопотери за менструальный цикл после введения антагониста GnRH, такого как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4 -метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль, пациенту в соответствии со схемой применения, описанной в данном документе. Уменьшение менструальной кровопотери может происходить, например, в пределах периода времени, составляющего от около 3 дней до около 52 недель, от около 3 дней до около 24 недель или от около 3 дней до около 28 дней после первого введения антагониста GnRH указанному пациенту. Это уменьшение менструальной кровопотери за менструальный цикл может происходить, например, во время заключительного менструального цикла пациента при 24-недельном периоде лечения. Дополнительным клиническим показателем успешного лечения миомы матки у пациента является обнаружение того, что у пациента наблюдается уменьшение менструальной кровопотери, например, на 25% или более по объему за менструальный цикл (например, уменьшение менструальной кровопотери на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97% , 98%, 99%, 99,9%, 99,99% или более (например, на 100%) по объему за менструальный цикл) по сравнению с измерением объема менструальной крови, потерянной пациентом за менструальный цикл до первого введения антагониста GnRH указанному пациенту. Например, успешное лечение миомы матки может быть подтверждено обнаружением того, что у пациента наблюдается уменьшение менструальной кровопотери, например, на 25% или более по объему за менструальный цикл (например, уменьшение менструальной кровопотери на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97% , 98%, 99%, 99,9%, 99,99% или более (например, на 100%) по объему за менструальный цикл) по сравнению с измерением объема менструальной крови, потерянной пациентом за менструальный цикл до первого введения антагониста

GnRH указанному пациенту. Уменьшение менструальной кровопотери может происходить, например, в пределах периода времени, составляющего от около 3 дней до около 52 недель, от около 3 дней до около 24 недель или от около 3 дней до около 28 дней после первого введения антагониста GnRH указанному пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, уменьшение менструальной кровопотери наблюдается в течение последних 28 дней после 24-недельного периода лечения антагонистом GnRH, таким как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль. Другим значимым клиническим индикатором уменьшенной менструальной кровопотери и успешного лечения миомы матки является аменорея. Таким образом, в другом примере, миома матки у пациента, такого как пациент-человек женского пола, может рассматриваться как лечение по схеме применения, описанной в данном документе, если у пациента проявляется аменорея после введения антагониста GnRH указанному пациенту. Аменорея может сохраняться, например, в течение периода, составляющего по меньшей мере около 5 дней, по меньшей мере около 7 дней, по меньшей мере около 10 дней, по меньшей мере около 4 недель, по меньшей мере около 8 недель, по меньшей мере около 12 недель, при по меньшей мере около 16 недель, по меньшей мере около 20 недель, по меньшей мере около 24 недель, по меньшей мере около 28 недель, по меньшей мере около 32 недель, по меньшей мере около 36 недель, по меньшей мере около 40 недель, по меньшей мере около 44 недель, по меньшей мере около 48 недель, по меньшей мере около 52 недель или более, например, в течение периода, составляющего от около 5 дней до около 52 недель (например, около 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43

недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недели, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недели, 52 недель или более). Аменорея может возникать, например, в пределах периода времени, составляющего от около 3 дней до около 52 недель, от около 3 дней до около 24 недель или от около 3 дней до около 28 дней после первого введения антагониста GnRH указанному пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, успешное лечение миомы матки подтверждается наблюдением того, что у пациента проявляется устойчивая аменорея в течение последних 28 дней после 24-недельного периода лечения антагонистом GnRH, таким как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль. Успешное лечение миомы матки может также представлять собой сокращение количества дней во время менструального цикла пациента, в течение которых у пациента проявляется менструальное кровотечение, например, сокращение от около 1% до около 100% (например, сокращение от около 1 дня до 28 дней в 28-дневном менструальном цикле, например, сокращение примерно на 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 день, 22 дня, 23 дня, 24 дня, 25 дней, 26 дней, 27 дней или 28 дней или все дни менструального цикла пациента). Сокращение количества дней во время менструального цикла пациента, в течение которых у указанного пациента проявляется менструальное кровотечение, может наблюдаться, например, в пределах периода времени, составляющего от около 3 дней до около 52 недель, от около 3 дней до около 24 недель или от около 3 дней до около 28 дней после первого введения антагониста GnRH указанному пациенту. Сокращение количества дней во время менструального цикла пациента, в течение которых у указанного пациента проявляется менструальное кровотечение, может наблюдаться, например, во время заключительного менструального цикла пациента при 24-недельном периоде лечения. Дополнительные клинические показатели успешного лечения пациента с миомой матки включают в себя обнаружение того, что у указанного пациента наблюдается повышение концентрации гемоглобина в сыворотке, например, от около 1% до 100% или более, например, повышение на 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%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69 %, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 200%, 500% или более. Повышение концентрации гемоглобина в сыворотке может наблюдаться, например, в пределах периода времени, составляющего от около 3 дней до около 52 недель, от около 3 дней до около 24 недель или от около 3 дней до около 28 дней после первого введения антагониста GnRH указанному пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, повышение концентрации гемоглобина в сыворотке наблюдается в течение 24 недель после начала лечения антагонистом GnRH, таким как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль.

В данном контексте термины «период лечения» и «курс лечения» применяются взаимозаменяемо и относятся к продолжительности времени, в течение которого пациенту может введиться терапевтический агент, такой как антагонист GnRH, описанный в данном документе, необязательно в комбинации с препаратом прикрытия, описанным в данном документе, для лечения миомы матки или уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента, такого как пациент-человек женского пола. Периоды лечения, как описано в данном документе, могут иметь продолжительность в несколько дней, недель, месяцев или лет. Например, период лечения с введением антагониста GnRH, описанного в данном документе, такого как соединение тиено[3,4d]пиримидина (например, 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4 -метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль), может длиться в течение от одного или большего количества дней до одного или большего количества месяцев или лет, например, от около 4 недель до около 52 недель или дольше. Типовые периоды лечения, в течение которых пациенту, например, пациенту-человеку

женского пола, имеющему миому матки, можно периодически вводить антагонист GnRH, описанный в данном документе, такой как соединение тиено[3,4d]пиримидина (например, 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль), необязательно в комбинации с препаратом прикрытия, включают курсы, продолжающиеся около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделя, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недели, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недели, 52 недель или более. Например, антагонист GnRH (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недели, 52 недель или более. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, антагонист GnRH (например, и препарат прикрытия) периодически вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 48 недель. Например, антагонист GnRH (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25

недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель или 48 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, антагонист GnRH (например, и препарат прикрытия) периодически вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 24 недель. Например, антагонист GnRH (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недели, 21 недели, 22 недель, 23 недель или 24 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, антагонист GnRH (например, и препарат прикрытия) периодически вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 - 12 недель. Например, указанное соединение (например, и препарат прикрытия) можно вводить пациенту ежедневно в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение около 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, антагонист GnRH (например, и препарат прикрытия) периодически вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 4 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, антагонист GnRH (например, и препарат прикрытия) периодически вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, антагонист GnRH (например, и препарат прикрытия) периодически вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 8 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, антагонист GnRH (например, и препарат прикрытия) периодически

вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 12 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, антагонист GnRH (например, и препарат прикрытия) периодически вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 24 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, антагонист GnRH (например, и препарат прикрытия) периодически вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 36 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, антагонист GnRH (например, и препарат прикрытия) периодически вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 48 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, антагонист GnRH (например, и препарат прикрытия) периодически вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 52 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, антагонист GnRH (например, и препарат прикрытия) периодически вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 64 недель. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, антагонист GnRH (например, и препарат прикрытия) периодически вводят пациенту в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение периода около 76 недель.

В данном контексте термин «шкала вербальной оценки» (VRS) относится к субъективной мультибалльной шкале, применяемой для обозначения уровня боли, испытываемого пациентом, получающим терапию или ранее получавшим терапию по поводу заболевания или патологического состояния, такого как обильная менструальная кровопотеря, возникающая у пациента с миомой матки. VRS может быть пятибалльной шкалой и при ее применении пациенту предлагается ответить на один или большее количество вопросов, чтобы определить уровень боли, в настоящее время испытываемый пациентом. Способы оценки VRS подробно

описаны, например, в публикации Jensen et al., Journal of Pain and Symptom Management 41: 1073-1093 (2011).

Применемые в данном документе фразы в контексте достижения терапевтического эффекта в течение определенного периода времени после введения препарата субъекту, такого как введение антагониста GnRH пациенту с обильной менструальной кровопотерей, такие как «в течение около 4 недель после указанного введения» «в течение около 8 недель после указанного введения», «в течение около 12 недель после указанного введения», «в течение около 24 недель после указанного введения», «в течение около 36 недель после указанного введения» и тому подобное относятся к достижению терапевтического фенотипа в течение примерно указанного периода времени, измеряемого от даты первоначального введения конкретного антагониста GnRH указанному пациенту. Типовые терапевтические фенотипы, которые могут быть достигнуты путем введения антагониста GnRH пациенту, страдающему обильной менструальной кровопотерей, например, пациенту с миомой матки, включают пониженные концентрации β17-эстрадиола (E2), лютеинизирующего гормона (LH) и/или фолликулостимулирующего гормона (FSH) в сыворотке крови пациента, а также уменьшение менструальной кровопотери. Например, считается, что у пациента наблюдается пониженная концентрация E2, LH или FSH «в течение около 4 дней» после введения антагониста GnRH пациенту в соответствии со схемой применения, описанной в данном документе, если у субъекта наблюдается пониженная концентрация E2, LH или FSH, соответственно (например, при оценке в образце, выделенном от пациента), в течение около 4 дней с даты первого введения антагониста GnRH пациенту. Пациенту может быть введен, например, антагонист GnRH, представленный в данном документе формулой (**I**) или (**II**), по схеме применения, например, 100 мг/сутки или 200 мг/сутки, с препаратом прикрытия или без него. Считается, что у пациента имеется терапевтический фенотип, представляющий интерес, такой как пониженный уровень E2 (например, уровень E2 от 20 пг/мл до 50 пг/мл или менее, такой как уровень E2 менее 10 пг/мл) в течение около 4 дней после введения антагониста GnRH пациенту, если у указанного пациента проявляется интересующий терапевтический фенотип в

течение от около 4 дней с даты первого введения пациенту антагониста GnRH, представленного формулой (**I**) или (**II**) .

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой график, демонстрирующий влияние различных доз соединения (**II**), с препаратом прикрытия или без него, на среднюю концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке крови здоровых субъектов-людей женского пола в течение 43-дневного периода, в течение которого субъектам вводили соединение (**II**), с препаратом прикрытия или без него, один раз в день в течение 42 дней с последующим периодом наблюдения после лечения. Некоторые субъекты получали 100 мг/сутки или 200 мг/сутки соединения (**II**) в качестве самостоятельного терапевтического средства, тогда как другие получали соединение (**II**) в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата (на всех фигурах обозначается как препарат прикрытия «HI») или в комбинации с 0,5 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата (на всех фигурах обозначается как препарат прикрытия «LD»). Данные приведены в следующем порядке, снизу вверх, как это наблюдалось в день 43: 200 мг только соединения (**II**), 100 мг только соединения (**II**), HI + 200 мг соединения (**II**), HI + 100 мг. соединения (**II**), LD + 100 мг соединения (**II**).

Фиг. 2 представляет собой график, демонстрирующий влияние соединения (**II**) в дозе 100 мг/сутки, без препарата прикрытия, на среднюю концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке крови здоровых субъектов-людей женского пола в течение 43-дневного периода, в течение которого субъектам вводили соединение (**II**) один раз в день в течение 42 дней с последующим периодом наблюдения после лечения. Нижний квартиль обозначен как «1Q1», а верхний квартиль обозначен как «3Q1».

Фиг. 3 представляет собой график, демонстрирующий влияние соединения (**II**) в дозе 200 мг/сутки, без препарата прикрытия, на среднюю концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке крови здоровых субъектов-людей женского пола в течение 43-дневного периода, в течение которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) один раз в день в течение 42 дней с последующим периодом наблюдения после лечения. Нижний квартиль обозначен как «1Q4», а верхний квартиль обозначен как «3Q4».

Фиг. 4 представляет собой график, демонстрирующий влияние соединения (**II**) в дозе 100 мг/сутки в комбинации с 0,5 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата на среднюю концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке крови здоровых субъектов-людей женского пола в течение 43-дневного периода, в течение которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) и препарат прикрытия один раз в день в течение 42 дней с последующим периодом наблюдения после лечения. Нижний квартиль обозначен как «1Q2», а верхний квартиль обозначен как «3Q2».

Фиг. 5 представляет собой график, демонстрирующий влияние соединени (**II**) дозе 100 мг/сутки в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата на среднюю концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке крови здоровых субъектов-людей женского пола в течение 43-дневного периода, в течение которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) и препарат прикрытия один раз в день в течение 42 дней с последующим периодом наблюдения после лечения. Нижний квартиль обозначен как «1Q3», а верхний квартиль обозначен как «3Q3».

Фиг. 6 представляет собой график, демонстрирующий влияние соединения (**II**) в дозе 200 мг/сутки в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата на среднюю концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке крови здоровых субъектов-людей женского пола в течение 43-дневного периода, в течение которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) и препарат прикрытия один раз в день в течение 42 дней с последующим периодом наблюдения после лечения. Нижний квартиль обозначен как «1Q5», а верхний квартиль обозначен как «3Q5».

Фиг. 7 представляет собой график, демонстрирующий распределение уровней β17-эстрадиола в сыворотке среди субъектов-людей женского пола, которые получали соединение (**II**) в дозе 100 мг/сутки без препарата прикрытия в течение 42-дневного периода лечения с последующим 13- дневным периодом после лечения, в течение которого за указанными субъектами наблюдали, но не вводили терапевтический агент. Заштрихованные области каждого столбца соответствуют следующим уровням β17-эстрадиола в сыворотке, от верха до низа каждого столбца: > 60 пг/мл, 20 - 60 пг/мл и < 20 пг/мл.

Фиг. 8 представляет собой график, демонстрирующий распределение уровней β17-эстрадиола в сыворотке среди субъектов-людей женского пола, которые получали соединение (**II**) в дозе 200 мг/сутки без препарата прикрытия в течение 42-дневного периода лечения с последующим 13- дневным периодом после лечения, в течение которого за указанными субъектами наблюдали, но не вводили терапевтический агент. Заштрихованные области каждого столбца в день 1 соответствуют следующим уровням β17-эстрадиола в сыворотке, от верха до низа каждого столбца: 20 - 60 пг/мл и < 20 пг/мл. Заштрихованные области каждого столбца в день 55 соответствуют следующим уровням β17-эстрадиола в сыворотке, от верха до низа каждого столбца: > 60 пг/мл и 20 - 60 пг/мл.

Фиг. 9 представляет собой график, демонстрирующий распределение уровней β17-эстрадиола в сыворотке среди субъектов-людей женского пола, которые получали соединение (**II**) в дозе 100 мг/сутки в комбинации с 0,5 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата в течение 42-дневного периода лечения с последующим 13- дневным периодом после лечения, в течение которого за указанными субъектами наблюдали, но не вводили терапевтический агент. Заштрихованные области каждого столбца соответствуют следующим уровням β17-эстрадиола в сыворотке, от верха до низа каждого столбца: > 60 пг/мл, 20 - 60 пг/мл и < 20 пг/мл.

Фиг. 10 представляет собой график, демонстрирующий распределение уровней β17-эстрадиола в сыворотке среди субъектов-людей женского пола, которые получали соединение (**II**) в дозе 100 мг/сутки в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата в течение 42-дневного периода лечения с последующим 13- дневным периодом после лечения, в течение которого за указанными субъектами наблюдали, но не вводили терапевтический агент. Заштрихованные области каждого столбца обычно соответствуют следующим уровням β17-эстрадиола в сыворотке, от верха до низа каждого столбца: > 60 пг/мл, 20 - 60 пг/мл и < 20 пг/мл.

Фиг. 11 представляет собой график, демонстрирующий распределение уровней β17-эстрадиола в сыворотке среди субъектов-людей женского пола, которые получали соединение (**II**) в дозе 200 мг/сутки в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата в течение 42-дневного

периода лечения с последующим 13- дневным периодом после лечения, в течение которого за указанными субъектами наблюдали, но не вводили терапевтический агент. Заштрихованные области каждого столбца обычно соответствуют следующим уровням β17-эстрадиола в сыворотке, от верха до низа каждого столбца: > 60 пг/мл, 20 - 60 пг/мл и < 20 пг/мл.

Фиг. 12 представляет собой график, демонстрирующий влияние различных доз соединения (**II**), с препаратом прикрытия или без него, на среднюю концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке крови здоровых субъектов-людей женского пола в течение 24-часового периода. Измерения, продемонстрированные на Фиг. 12, были записаны на 23-й день 42-дневного курса лечения, в ходе которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) один раз в день, с препаратом прикрытия или без него, в указанных дозах. Данные приведены в следующем порядке, снизу вверх, как это наблюдалось в день 24: 200 мг только соединения (**II**), 100 мг только соединения (**II**), HI + 200 мг соединения (**II**), HI + 100 мг. соединения (**II**), LD + 100 мг соединения (**II**).

Фиг. 13 представляет собой график, демонстрирующий влияние соединения (**II**) в дозе 100 мг/сутки, без препарата прикрытия, на среднюю концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке крови здоровых субъектов-людей женского пола в течение 24-часового периода на 23-й день 42-дневного курса лечения, в ходе которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) один раз в день. Нижний квартиль обозначен как «1Q1», а верхний квартиль обозначен как «3Q1».

Фи. 14 представляет собой график, демонстрирующий влияние соединения (**II**) в дозе 200 мг/сутки, без препарата прикрытия, на среднюю концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке крови здоровых субъектов-людей женского пола в течение 24-часового периода на 23-й день 42-дневного курса лечения, в ходе которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) один раз в день. Нижний квартиль обозначен как «1Q4», а верхний квартиль обозначен как «3Q4».

Фиг. 15 представляет собой график, демонстрирующий влияние соединения (**II**) в дозе 100 мг/сутки, в комбинации с 0,5 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата на среднюю концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке крови здоровых субъектов-людей женского пола в течение 24-часового периода на 23-й день 42-дневного курса лечения, в ходе которого указанным субъектам

вводили соединение (**II**) и препаратом прикрытия один раз в день. Нижний квартиль обозначен как «1Q2», а верхний квартиль обозначен как «3Q2».

Фиг. 16 представляет собой график, демонстрирующий влияние соединения (**II**) в дозе 100 мг/сутки, в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата на среднюю концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке крови здоровых субъектов-людей женского пола в течение 24-часового периода на 23-й день 42-дневного курса лечения, в ходе которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) и препарат прикрытия один раз в день. Нижний квартиль обозначен как «1Q3», а верхний квартиль обозначен как «3Q3».

Фиг. 17 представляет собой график, демонстрирующий влияние соединения (**II**) в дозе 200 мг/сутки, в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата на среднюю концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке крови здоровых субъектов-людей женского пола в течение 24-часового периода на 23-й день 42-дневного курса лечения, в ходе которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) и препарат прикрытия один раз в день. Нижний квартиль обозначен как «1Q5», а верхний квартиль обозначен как «3Q5».

Фиг. 18 представляет собой график, демонстрирующий влияние различных доз соединения (**II**), с препаратом прикрытия или без него, на среднюю концентрацию прогестерона в сыворотке крови здоровых субъектов-людей женского пола в течение 55-дневного периода, в течение которого указанным субъектам вводили соединение (**II**), с препаратом прикрытия или без него, один раз в день в течение 42 дней с последующим периодом наблюдения после лечения. Данные приведены в следующем порядке, снизу вверх, как это наблюдалось в день 50: HI + 200 мг соединения (**II**), 200 мг только соединения (**II**), HI + 100 мг соединения (**II**), LD + 100 мг соединения (**II**), 100 мг только соединения (**II**).

Фиг. 19A представляет собой график, демонстрирующий влияние соединения (**II**) в дозе 100 мг/сутки в комбинации с 0,5 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата на концентрации прогестерона в сыворотке каждого из 15 здоровых субъектов-людей женского пола в течение 42-дневного периода лечения с последующим периодом после лечения, в течение которого за указанными субъектами наблюдали, но не вводили терапевтический агент.

Фиг. 19B представляет собой график, демонстрирующий влияние соединения (**II**) в дозе 200 мг/сутки в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата на концентрации прогестерона в сыворотке каждого из 15 здоровых субъектов-людей женского пола в течение 42-дневного периода лечения с последующим периодом после лечения, в течение которого за указанными субъектами наблюдали, но не вводили терапевтический агент.

Фиг. 20 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую влияние соединения (**II**) в дозе 100 мг/сутки, без препарата прикрытия, на менструальное кровотечение у субъектов-людей женского пола в течение 11-дневного скринингового периода, 4-дневного периода отмены лечения, 42-дневного периода лечения и 13-дневного периода оценки после лечения. Оценку менструальной кровопотери проводили с помощью метода с применением щелочного гематина. Каждый ряд диаграммы обозначает характер кровотечения у отдельного субъекта в течение всего периода эксперимента. В диаграмме используется затененный участок для передачи количества менструальной крови, потерянной за каждый день, следующим образом: самые темные пятна в каждом ряду представляют дни самого сильного кровотечения, пятна промежуточной темноты представляют умеренное кровотечение, а пятна небольшой темноты обозначают мажущие выделения. Самые светлые пятна на диаграмме указывают на то, что менструального кровотечения не наблюдалось.

Фиг. 21 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую влияние соединения (**II**) в дозе 100 мг/сутки, в комбинации с 0,5 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата на менструальное кровотечение у субъектов-людей женского пола в течение 11-дневного скринингового периода, 4-дневного периода отмены лечения, 42-дневного периода лечения и 13-дневного периода оценки после лечения. Оценку менструальной кровопотери проводили с помощью метода с применением щелочного гематина. Каждый ряд диаграммы обозначает характер кровотечения у отдельного субъекта в течение всего периода эксперимента. В диаграмме используется затененный участок для передачи количества менструальной крови, потерянной за каждый день, следующим образом: самые темные пятна в каждом ряду представляют дни самого сильного кровотечения, пятна промежуточной темноты представляют умеренное

кровотечение, а пятна небольшой темноты обозначают мажущие выделения. Самые светлые пятна на диаграмме указывают на то, что менструального кровотечения не наблюдалось.

Фиг. 22 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую влияние соединения (**II**) в дозе 100 мг/сутки, в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата на менструальное кровотечение у субъектов-людей женского пола в течение 11-дневного скринингового периода, 4-дневного периода отмены лечения, 42-дневного периода лечения и 13-дневного периода оценки после лечения. Оценку менструальной кровопотери проводили с помощью метода с применением щелочного гематина. Каждый ряд диаграммы обозначает характер кровотечения у отдельного субъекта в течение всего периода эксперимента. В диаграмме используется затененный участок для передачи количества менструальной крови, потерянной за каждый день, следующим образом: самые темные пятна в каждом ряду представляют дни самого сильного кровотечения, пятна промежуточной темноты представляют умеренное кровотечение, а пятна небольшой темноты обозначают мажущие выделения. Самые светлые пятна на диаграмме указывают на то, что менструального кровотечения не наблюдалось.

Фиг. 23 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую влияние соединения (**II**) в дозе 200 мг/сутки, без препарата прикрытия, на менструальное кровотечение у субъектов-людей женского пола в течение 11-дневного скринингового периода, 4-дневного периода отмены лечения, 42-дневного периода лечения и 13-дневного периода оценки после лечения. Оценку менструальной кровопотери проводили с помощью метода с применением щелочного гематина. Каждый ряд диаграммы обозначает характер кровотечения у отдельного субъекта в течение всего периода эксперимента. В диаграмме используется затененный участок для передачи количества менструальной крови, потерянной за каждый день, следующим образом: самые темные пятна в каждом ряду представляют дни самого сильного кровотечения, пятна промежуточной темноты представляют умеренное кровотечение, а пятна небольшой темноты обозначают мажущие выделения. Самые светлые пятна на диаграмме указывают на то, что менструального кровотечения не наблюдалось.

Фиг. 24 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую влияние соединения (**II**) в дозе 200 мг/сутки, в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата, на менструальное кровотечение у субъектов-людей женского пола в течение 11-дневного скринингового периода, 4-дневного периода отмены лечения, 42-дневного периода лечения и 13-дневного периода оценки после лечения. Оценку менструальной кровопотери проводили с помощью метода с применением щелочного гематина. Каждый ряд диаграммы обозначает характер кровотечения у отдельного субъекта в течение всего периода эксперимента. В диаграмме используется затененный участок для передачи количества менструальной крови, потерянной за каждый день, следующим образом: самые темные пятна в каждом ряду представляют дни самого сильного кровотечения, пятна промежуточной темноты представляют умеренное кровотечение, а пятна небольшой темноты обозначают мажущие выделения. Самые светлые пятна на диаграмме указывают на то, что менструального кровотечения не наблюдалось.

Фиг. 25 представляет собой график, демонстрирующий влияние различных доз соединения (**II**), с препаратом прикрытия или без него, на соотношение дезоксипиридинолина, биомаркера костной резорбции, к креатинину в образцах мочи, полученных от здоровых субъектов-людей женского пола в течение 43-дневного периода, в течение которого указанным субъектам вводили соединение (**II**), с препаратом прикрытия или без него, один раз в день в течение 42 дней с последующим периодом наблюдения после лечения. Некоторые субъекты получали 100 мг/сутки или 200 мг/сутки соединения (**II**) в качестве самостоятельного терапевтического средства, тогда как другие получали соединение (**II**) в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата или в комбинации с 0,5 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата.

Фиг. 26 представляет собой график, демонстрирующий влияние различных доз соединения (**II**), с препаратом прикрытия или без него, на С-концевой телопептид коллагена I типа, биомаркера потери минеральной плотности костной ткани, в образцах мочи, полученных от здоровых субъектов-людей женского пола в течение 43-дневного периода, в течение которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) с препаратом прикрытия или без него один раз в день в течение 42

дней с последующим периодом наблюдения после лечения. Некоторые субъекты получали 100 мг/сутки или 200 мг/сутки соединения (**II**) в качестве самостоятельного терапевтического средства, тогда как другие получали соединение (**II**) в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата или в комбинации с 0,5 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата.

Фиг. 27 представляет собой график, демонстрирующий влияние различных доз соединения (**II**), с препаратом прикрытия или без него, на костно-специфическую щелочную фосфатазу, биомаркер потери минеральной плотности костной ткани, в образцах мочи, полученных от здоровых субъектов-людей женского пола в течение 43-дневного периода, в течение которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) с препаратом прикрытия или без него один раз в день в течение 42 дней с последующим периодом наблюдения после лечения. Некоторые субъекты получали 100 мг/сутки или 200 мг/сутки соединения (**II**) в качестве самостоятельного терапевтического средства, тогда как другие получали соединение (**II**) в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата или в комбинации с 0,5 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата.

Фиг. 28 представляет собой график, демонстрирующий влияние различных доз соединения (**II**), с препаратом прикрытия или без него, на на дезоксипиридинолин, биомаркер костной резорбции, в образцах мочи, полученных от здоровых субъектов-людей женского пола в течение 43-дневного периода, в течение которого указанным субъектам вводили соединение (**II**), с препаратом прикрытия или без него, один раз в день в течение 42 дней с последующим периодом наблюдения после лечения. Некоторые субъекты получали 100 мг/сутки или 200 мг/сутки соединения (**II**) в качестве самостоятельного терапевтического средства, тогда как другие получали соединение (**II**) в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата или в комбинации с 0,5 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата.

Фиг. 29 представляет собой график, демонстрирующий влияние различных доз соединения (**II**), с препаратом прикрытия или без него, на проколлаген-1-N-концевой пропептид, биомаркер потери минеральной плотности костной ткани, в образцах мочи, полученных от здоровых субъектов-людей женского пола в течение

43-дневного периода, в течение которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) с препаратом прикрытия или без него один раз в день в течение 42 дней с последующим периодом наблюдения после лечения. Некоторые субъекты получали 100 мг/сутки или 200 мг/сутки соединения (**II**) в качестве самостоятельного терапевтического средства, тогда как другие получали соединение (**II**) в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата или в комбинации с 0,5 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата.

Фиг. 30 представляет собой график, демонстрирующий влияние соединения (**II**) в дозе 100 мг/сутки, без препарата прикрытия, на концентрации β17-эстрадиола в сыворотке крови 15 здоровых субъектов-людей женского пола в течение 43-дневного периода, в течение которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) один раз в день в течение 42 дней с последующим периодом наблюдения после лечения.

Фиг. 31 представляет собой график, демонстрирующий влияние соединения (**II**) в дозе 200 мг/сутки, без препарата прикрытия, на концентрации β17-эстрадиола в сыворотке крови 15 здоровых субъектов-людей женского пола в течение 43-дневного периода, в течение которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) один раз в день в течение 42 дней с последующим периодом наблюдения после лечения.

Фиг. 32 представляет собой график, демонстрирующий влияние соединения (**II**) в дозе 100 мг/сутки, в комбинации с 0,5 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата, на концентрации β17-эстрадиола в сыворотке крови 15 здоровых субъектов-людей женского пола в течение 43-дневного периода, в течение которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) один раз в день в течение 42 дней с последующим периодом наблюдения после лечения.

Фиг. 33 представляет собой график, демонстрирующий влияние соединения (**II**) в дозе 100 мг/сутки, в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата, на концентрации β17-эстрадиола в сыворотке крови 15 здоровых субъектов-людей женского пола в течение 43-дневного периода, в течение которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) один раз в день в течение 42 дней с последующим периодом наблюдения после лечения.

Фиг. 34 представляет собой график, демонстрирующий влияние соединения (**II**) в дозе 200 мг/сутки, в комбинации с 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата, на концентрации β17-эстрадиола в сыворотке крови 15 здоровых субъектов-людей женского пола в течение 43-дневного периода, в течение которого указанным субъектам вводили соединение (**II**) один раз в день в течение 42 дней с последующим периодом наблюдения после лечения.

Подробное описание сущности изобретения

Данное изобретение относится к композициям и способам уменьшения менструальной кровопотери у пациента, такого как пациент-человек женского пола. Указанный пациент может иметь миому матки, или у него может быть диагностировано наличие миомы матки, и может иметь сопутствующую анемию, такую как железодефицитная анемия из-за чрезмерной потери менструальной крови во время менструального цикла у пациента. Применяя композиции и способы, описанные в данном документе, антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) можно вводить пациенту, например, пациенту-человеку женского пола, в соответствии с определенной схемой применения, чтобы уменьшить потерю менструальной крови у указанного пациента. Антагонисты GnRH, пригодные для применения в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, включают производные тиено [3,4d] пиримидина, такое как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота и ее фармацевтически приемлемые соли, такой как ее холиновая соль.

Антагонисты GnRH, описанные в данном документе, представляют собой полезную терапевтическую парадигму для уменьшения обильного менструального кровотечения, например, у пациентов с миомой матки. Например, путем подавления высвобождения фолликулостимулирующего гормона (FSH) и лютеинизирующего гормона (LH) из передней доли гипофиза, антагонисты GnRH, описанные в данном документе, можно применять для подавления продукции эстрогена, например, до уровня ниже 20 пг/мл (например, до уровня ниже 10 пг/мл). Это снижение концентрации эндогенного эстрогена в сыворотке коррелирует с уменьшением менструальной кровопотери, как описано в Примере 1 ниже. Однако

чрезмерная гипоэстрогенемия была ассоциирована с потенциально вредным побочным эффектом, представляющим собой снижения минеральной плотности костной ткани (Barbieri, Am. J. Obstet. Gynecol. 166:740-745 (1992)). Данное изобретение частично основано на открытии схем применения для введения антагонистов GnRH, 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты и ее фармацевтически приемлемой соли, такой как ее холиновая соль, представленные в форме соединений (**I**) и (**II**) ниже, которые оба эффективно уменьшают менструальную кровопотерю у пациента и не вызывают вредного побочного эффекта, представляющего собой снижение минеральной плотности костной ткани, что наблюдается при модуляции эстрогена.

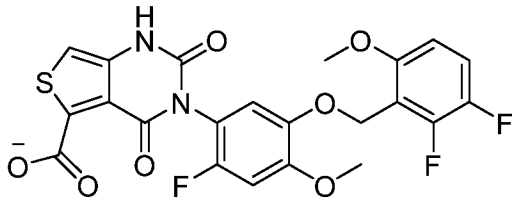
Путем применения композиций и способов, описанных в данном документе, пациента можно лечить антагонистом GnRH, например, в количестве около 100 мг на дозу или около 200 мг на дозу, например, в дозе 100 мг/сутки или 200 мг/сутки, необязательно в комбинации с препаратом прикрытия. В соответствии с описанными в данном документе схемами применения, например, пациента, такого как пациент с миомой матки, можно лечить с помощью 100 мг или 200 мг антагониста GnRH 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, такой как ее холиновая соль в качестве самостоятельного лечения, без необходимости применения препарата прикрытия, для уменьшения объема менструальной крови, теряемой пациентом, без индукции потери минеральной плотности костной ткани. В другом примере, пациента можно лечить с помощью 100 мг/сутки или 200 мг/сутки антагониста GnRH 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, такой как ее холиновая соль, в комбинации с препаратом прикрытия для уменьшения объема менструальной крови, теряемой пациентом, без индукции потери минеральной плотности костной ткани.

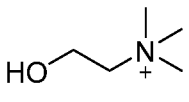
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, с помощью композиций и способов, описанных в данном документе, пациент, такой как пациент-человек женского пола, который имеет миому матки, или у которого

диагностировано наличие миомы матки, может лечиться согласно ежедневной схему применения антагониста GnRH 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, такой как ее холиновая соль, в дозе 100 мг/сутки или 200 мг/сутки. Указанное лечение может быть длительным и может продолжаться в течение одного или большего количества курсов лечения, каждый из которых продолжается в течение 4 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель, 24 недель, 48 недель или более.

3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота (соединение I)

3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота и ее холиновая соль, представленные приведенной ниже формулой (**II**), ниже) представляют собой активные при пероральном введении непептидные антагонисты GnRH. Эти соединения способны подавлять эндогенные концентрации β17-эстрадиола (E2) и значительно уменьшать менструальную кровопотерю у пациентов, таких как пациенты, которые имеют фибромиому матки и/или у которых диагностировано наличие фибромиомы матки.

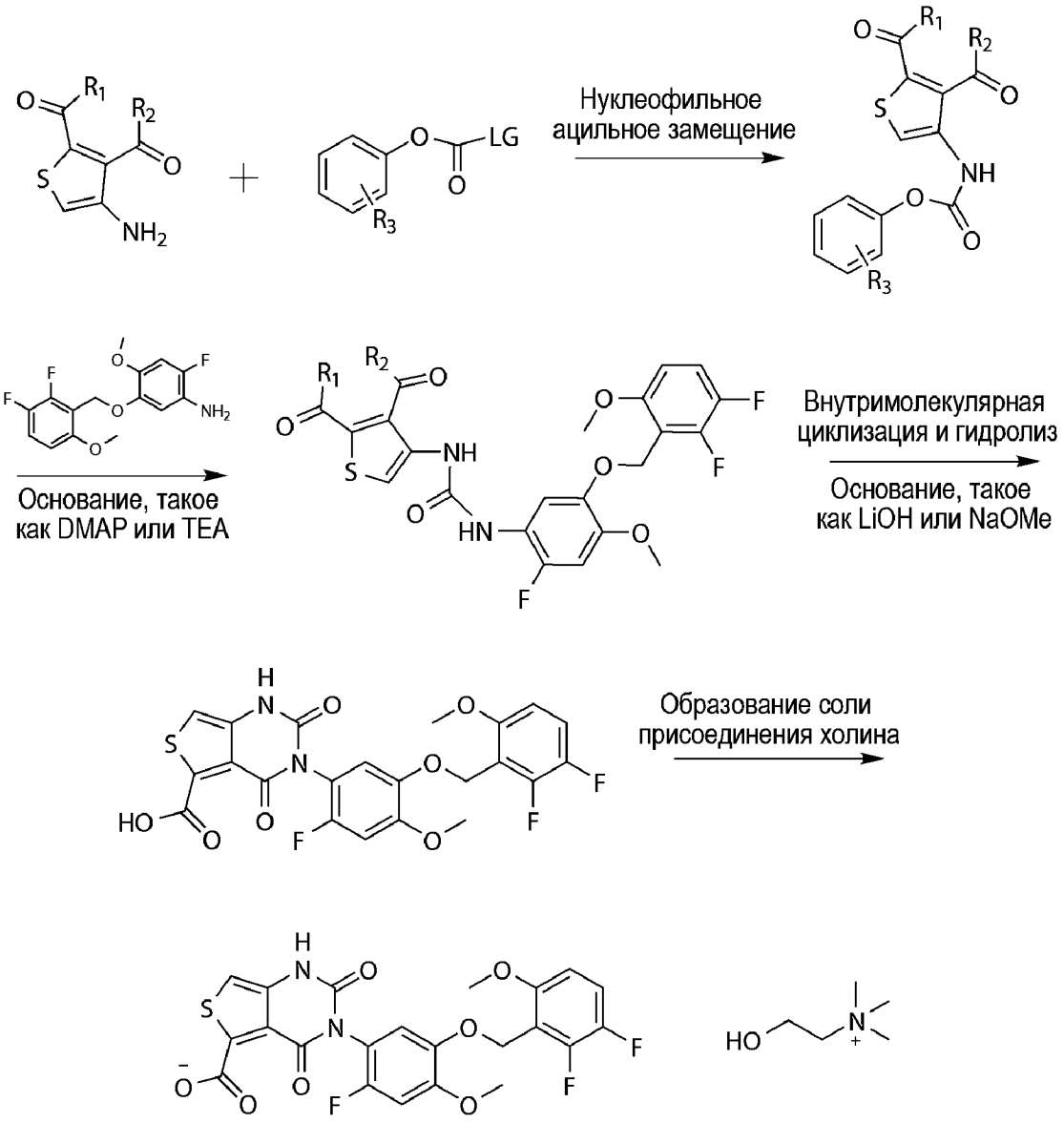




(**II**)

Соединение (**I**) и его фармацевтически приемлемые соли, такие как его холиновая соль (соединение (**II**)) можно синтезировать, например, с применением методики, описанной в WO 2014/042176, описание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Типовая схема синтеза, которую можно применять для получения соединения (**I**) и его холиновой соли, приведена на Схеме 1 ниже.

Схема 1. Типовое получение соединения (**I**) и его холиновой соли



где R_1 и R_2 каждый независимо, представляют собой С $_{1-6}$ алкоксигруппы; LG представляет собой нуклеофугальной уходящей группой, такой как хлор или бром, среди прочих; R_3 представляет собой необязательный заместитель, такой как галоген, ацильная группа, С $_{1-6}$ алкильная группа или нитрозаместитель; DMAP обозначае *N*-диметиламинопиридин; и TEA обозначает триметиламин.

Кристаллическое соединение (**II**) было охарактеризовано спектроскопически, например, в патенте США № 9169266, описание которого включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Было продемонстрировано, что указанное кристаллическое соединение может проявлять характерные пики при

рентгеновской порошковой дифрактометрии около 7,1° 2θ, около 11,5° 2θ, около 19,4° 2θ, около 21,5° 2θ, около 22° 2θ, около 22,6° 2θ, около 23,5° 2θ и около 26,2° 2θ. Кроме того, эта кристаллическая форма проявляет пики при твердотельном ядерном магнитном резонансе (ЯМР) ^{13}C с центрами около 55,5 ч/млн, около 57,1 ч/млн, около 58,7 ч/млн, около 69,8 ч/млн, около 98,1 ч/млн, около 110,3 ч/млн, около 111,6 ч/млн, около 113,7 ч/млн, около 118,0 ч/млн, около 145,3 ч/млн, около 149,8 ч/млн и около 155,8 ч/млн. Эта кристаллическая форма дополнительно проявляет пики при твердотельном ЯМР ^{19}F с центрами около -151,8 ч/млн, -145,2 ч/млн и -131,6 ч/млн.

Соединение (**I**), а также его фармацевтически приемлемые соли, такие как его холиновая соль, проявляют высокую аффинность к рецептору GnRH человека (27,4 нМ) и способны значительно подавлять концентрацию LH в сыворотке и секрецию E2. Как описано в Примере 1 ниже, соединение (**I**) и его фармацевтически приемлемые соли, включая его холиновую соль (соединение (**II**)), способны индуцировать аменорею у пациентов-людей с менструальной кровопотерей, без индуцирования потери минеральной плотности костной ткани, например, при введении в дозе 100 мг/сутки в качестве самостоятельной терапии или в комбинации с препаратом прикрытия, например, в дозе 1,0 мг E2 и 0,5 мг норэтиндрона ацетата и 0,5 мг E2 и 0,1 мг норэтиндрона ацетата, а также при введении дозы 200 мг/сутки в комбинации с препаратом прикрытия, например, в суточной дозе 1,0 мг E2 и 0,5 мг норэтиндрона ацетата.

Путем применения композиций и способов, описанных в данном документе, пациента, у которого имеется или у которого диагностирована миома матки, можно лечить с помощью соединения (**I**) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его холиновая соль, например, с ежедневным применением, в дозе 100 мг/сутки или 200 мг/сутки, необязательно в комбинации с препаратом прикрытия. В дополнение к наличию миомы матки у пациента может быть сопутствующая анемия, такая как железодефицитная анемия. Учитывая их продемонстрированную способность индуцировать длительную аменорею у пациентов с обильным менструальным кровотечением, соединение (**I**) и его фармацевтически приемлемые соли, такие как холиновая соль (соединение (**II**)), можно вводить пациенту с облильным менструальным кровотечением и, необязательно, с

сопутствующей анемией, такой как железодефицитная анемия, в соответствии со схемой применения, описанной в данном документе. Таким образом, лечение может вызывать уменьшение менструальной кровопотери и одновременно облегчать течение анемии у пациента, сокращая дальнейший дефицит эритроцитов.

Способы оценки успешного лечения

Успешное лечение миомы матки с помощью композиций и способов, описанных в данном документе, может быть выявлено в различных клинических проявлениях. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, лечение пациента с миомой матки может проявляться в том, что у пациента наблюдается уменьшение менструальной кровопотери. Уменьшение может составлять, например, от начального значения 80 мл за менструальный цикл или более, что свидетельствует о обильном менструальном кровотечении, до сниженного значения, например, 60 мл, 55 мл, 50 мл, 45 мл, 40 мл, 35 мл, 30 мл, 25 мл, 20 мл, 15 мл, 10 мл, 5 мл или менее менструальной кровопотери в течение менструального цикла после введения антагониста GnRH, описанного в данном документе. Уменьшение менструальной кровопотери может происходить, например, в пределах периода времени, составляющего от около 3 дней до около 52 недель, от около 3 дней до около 24 недель или от около 3 дней до около 28 дней после первого введения антагониста GnRH указанному пациенту. Это уменьшение менструальной кровопотери за менструальный цикл может происходить, например, во время заключительного менструального цикла пациента при 24-недельном периоде лечения.

Дополнительными показателями успешного лечения миомы матки у пациента является обнаружение того, что у пациента наблюдается уменьшение менструальной кровопотери, например, на 25% или более по объему за менструальный цикл (например, уменьшение менструальной кровопотери на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97% , 98%, 99%, 99,9%, 99,99% или более (например, на 100%) по объему за менструальный цикл) по сравнению с измерением объема менструальной крови, потерянной пациентом за менструальный цикл до первого введения антагониста

GnRH, описанного в данном документе, указанному пациенту. Например, успешное лечение миомы матки может быть подтверждено обнаружением того, что у пациента наблюдается уменьшение менструальной кровопотери, например, на 25% или более по объему за менструальный цикл (например, уменьшение менструальной кровопотери на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97% , 98%, 99%, 99,9%, 99,99% или более (например, на 100%) по объему за менструальный цикл) по сравнению с измерением объема менструальной крови, потерянной пациентом за менструальный цикл до первого введения антагониста GnRH указанному пациенту. Уменьшение менструальной кровопотери может происходить, например, в пределах периода времени, составляющего от около 3 дней до около 52 недель, от около 3 дней до около 24 недель или от около 3 дней до около 28 дней после первого введения антагониста GnRH указанному пациенту.
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, уменьшение менструальной кровопотери наблюдается в течение последних 28 дней после 24-недельного периода лечения антагонистом GnRH, таким как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль.

Другим значимым клиническим индикатором уменьшенной менструальной кровопотери и успешного лечения миомы матки является аменорея. Таким образом, в другом примере, миома матки у пациента, такого как пациент-человек женского пола, может рассматриваться как лечение по схеме применения, описанной в данном документе, если у пациента проявляется аменорея после введения антагониста GnRH указанному пациенту. Аменорея может сохраняться, например, в течение периода, составляющего по меньшей мере около 5 дней, по меньшей мере около 7 дней, по меньшей мере около 10 дней, по меньшей мере около 4 недель, по меньшей мере около 8 недель, по меньшей мере около 12 недель, при по меньшей мере около 16 недель, по меньшей мере около 20 недель, по меньшей мере около 24 недель, по меньшей мере около 28 недель, по меньшей мере около 32 недель, по меньшей мере около 36 недель, по меньшей мере около 40 недель, по меньшей мере около 44 недель, по меньшей мере около 48 недель,

по меньшей мере около 52 недель или более, например, в течение периода, составляющего от около 5 дней до около 52 недель (например, около 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недели, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недели, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недели, 52 недель или более).

Аменорея может возникать, например, в пределах периода времени, составляющего от около 3 дней до около 52 недель, от около 3 дней до около 24 недель или от около 3 дней до около 28 дней после первого введения антагониста GnRH указанному пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, успешное лечение миомы матки подтверждается наблюдением того, что у пациента проявляется устойчивая аменорея в течение последних 28 дней после 24-недельного периода лечения антагонистом GnRH, таким как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль.

Успешное лечение миомы матки может также представлять собой сокращение количества дней во время менструального цикла пациента, в течение которых у пациента проявляется менструальное кровотечение, например, сокращение от около 1% до около 100% (например, сокращение от около 1 дня до 28 дней в 28-дневном менструальном цикле, например, сокращение примерно на 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 день, 22 дня, 23 дня, 24 дня, 25 дней, 26 дней, 27 дней или 28 дней или все дни менструального цикла пациента). Сокращение количества дней во время менструального цикла пациента, в течение которых у указанного пациента

проявляется менструальное кровотечение, может наблюдаться, например, в пределах периода времени, составляющего от около 3 дней до около 52 недель, от около 3 дней до около 24 недель или от около 3 дней до около 28 дней после первого введения антагониста GnRH указанному пациенту. Сокращение количества дней во время менструального цикла пациента, в течение которых у указанного пациента проявляется менструальное кровотечение, может наблюдаться, например, во время заключительного менструального цикла пациента при 24-недельном периоде лечения.

Дополнительные клинические показатели успешного лечения пациента с миомой матки включают в себя обнаружение того, что у указанного пациента наблюдается повышение концентрации гемоглобина в сыворотке, например, от около 1% до 100% или более, например, повышение на 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%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69 %, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 200%, 500% или более. Повышение концентрации гемоглобина в сыворотке может наблюдаться, например, в пределах периода времени, составляющего от около 3 дней до около 52 недель, от около 3 дней до около 24 недель или от около 3 дней до около 28 дней после первого введения антагониста GnRH указанному пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, повышение концентрации гемоглобина в сыворотке наблюдается в течение 24 недель после начала лечения антагонистом GnRH, таким как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль.

Еще одним клиническим показателем успешного лечения пациента с миомой матки является обнаружение того, что у пациента наблюдается пониженная концентрация β17-эстрадиола, FHS и/или LH в сыворотке. Например, успешное лечение миомы матки у пациента-человека может заключаться в снижении

концентрации любого из этих веществ на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% , 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более. В частности, обнаружение того, что концентрация β17-эстрадиола в сыворотке у пациента снизилась до менее чем 50 пг/мл, до менее чем 20 пг/мл, до менее чем 10 пг/мл или до менее чем 5 пг/мл, может быть показателем того, что пациент был успешно вылечен, и может быть показателем того, что у пациента может наблюдаться уменьшенный объем менструальной кровопотери, например, как описано выше.

Способы оценки менструальной кровопотери

Количественная оценка менструальной кровопотери с помощью способа с применением щелочного гематина

Методики количественной оценки менструальной кровопотери известны в данной области техники и включают, например, способ с применением щелочного гематина, как описано, например, в публикации Hallberg et al., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 16: 244-248 (1964), описание которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме, поскольку она относится к методикам оценки объема крови, потерянной пациентом. При применении щелочного гематина менструальная кровь, впитанная, например, в гигиеническую прокладку, влагалищный тампон или ватную прокладку, восстанавливается в основном водном растворе, таком как раствор 5% (мас./об.) гидроксида натрия. Эта инкубация обеспечивает (i) экстракцию железосодержащего порфирина из гемоглобина и (ii) окисление иона двухвалентного железа до гидрокси-координированного иона трехвалентного железа в каждом хелате с образованием гематина. Гематин является детектируемым хромофором, поглощающим свет в диапазоне от 550 до 546 нм. Сравнивая концентрацию гематина, полученного при инкубации пропитанного образца менструальной крови с водным гидроксидом натрия, с концентрацией гематина, полученного при инкубации венозной крови с водным гидроксидом натрия, можно стехиометрически определить объем менструальной крови, потерянной пациентом, например, пациентом с миомой матки. Усовершенствования первичного способа с применением щелочного гематина известны в данной области техники и описаны, например, в публикации Newton et al., Contraception 16: 269-282 (1977) и в van Eijkeren et al., Eur. J. Obstet.

Gynecol. Reprod. Biol. 22: 345-351 (1986), описание которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме, поскольку они относятся к способам определения объема менструальной крови, потерянной пациентом.

Качественные меры определения уменьшенной менструальной кровопотери

В дополнение к количественной оценке менструальной кровопотери, специалист в данной области техники может качественно контролировать менструальную кровопотерю, например, путем внедрения системы, в которой пациенты, получающие лечение терапевтическим средством, таким как антагонист GnRH, как описано в данном документе, ведут журнал или другие ручные записи с указанием относительной степени потери крови на ежедневной основе. Например, пациент может оценить количество потерянной крови с помощью качественной шкалы, в которой потеря крови характеризуется как обильная, умеренная, мажущие выделения или потеря крови не наблюдается. Сравнивая ежедневную качественную оценку пациентом потери крови, специалист в данной области техники может контролировать уменьшение менструальной кровопотери в течение периода времени, например, в течение одного или большего количества курсов лечения, в течение которых пациенту вводят антагонист GnRH, такой как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль.

Препарат прикрытия

Среди потенциальных побочных эффектов терапии антагонистами GnRH является снижение минеральной плотности кости из-за чрезмерного истощения эстрогена (Newhall-Perry et al., American Journal of Obstetrics and Gynecology 173:824-829 (1995)). Для борьбы с этим потенциальным побочным эффектом, пациенту, подвергающемуся лечению антагонистами GnRH с помощью композиций и способов, описанных в данном документе, может быть введен препарат прикрытия. Препарат прикрытия может содержать эстроген (такой как β17-эстрадиол, этинилэстрадиол или конъюгированный эстроген, такой как конъюгированный конский эстроген), необязательно в комбинации с прогестином

(таким как норэтиндрон или его сложный эфир, например норэтиндрона ацетат, или другой агент, такой как прогестерон, норгестимат, медроксипрогестерон или дроспиренон).

Эндогенные эстрогены в значительной степени ответственны за развитие и поддержание женской репродуктивной системы и вторичных половых признаков. Несмотря на то, что циркулирующие эстрогены существуют в динамическом равновесии метаболических взаимопревращений, эстрадиол является основным внутриклеточным эстрогеном человека и является существенно более активным на уровне рецепторов по сравнению с его метаболитами, эстроном и эстриолом. Основным источником эстрогена у взрослых женщин с нормальным менструальным циклом является фолликул яичника, который ежедневно выделяет от 70 до 500 мкг эстрадиола, в зависимости от фазы менструального цикла. После менопаузы большая часть эндогенного эстрогена продуцируется путем превращения андростендиона, секретируемого корой надпочечников, в эстрон периферическими тканями. Таким образом, эстрон и сульфатная конъюгированная форма, эстрона сульфат, являются наиболее распространенными циркулирующими эстрогенами у женщин в постменопаузе. Циркулирующие эстрогены модулируют секрецию гипофизом гонадотропинов, LH и FSH, посредством механизма отрицательной обратной связи. Эстрогены действуют с целью снижения повышенного уровня этих гормонов, наблюдаемого у женщин в постменопаузе.

Соединения прогестина, такие как норэтиндрон и его сложные эфиры (например, норэтиндрона ацетат), а также прогестерон, норгестимат, медроксипрогестерон и дроспиренон, усиливают клеточную дифференцировку и, как правило, противодействуют действиям эстрогенов, снижая уровни эстрогеновых рецепторов, увеличивая локальный метаболизм эстрогенов до менее активных метаболитов или индуцируя генные продукты, которые притупляют клеточные ответы на эстроген. Прогестины оказывают свое воздействие на клетки-мишени, связываясь со специфическими прогестероновыми рецепторами, которые взаимодействуют с элементами прогестеронового ответа в генах-мишенях. Прогестероновые рецепторы были обнаружены в женских половых путях, молочной железе, гипофизе, гипоталамусе и центральной нервной системе. Прогестины

вызывают изменения в эндометрии, аналогичные изменениям, наблюдаемым при действии естественного гормона прогестерона. Прогестины могут быть включены в комбинацию с эстрогеном в препарат прикрытия. Например, в соответствии со способами, описанными в данном документе, можно вводить эстроген (например, E2) в сочетании с прогестином (например, норэтиндроном или его сложным эфиром, таким как норэтиндрона ацетат) пациенту, подвергающемуся лечению антагонистами GnRH, чтобы противодействовать гипоэстрогенемии, которая может быть вызвана указанным антагонистом. Таким образом, препарат прикрытия может применяться для смягчения или предотвращения потенциально вредных побочных эффектов, таких как снижение минеральной плотности костной ткани.

Препарат прикрытия может быть составлен для перорального применения. Например, препарат прикрытия, вводимый в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, может быть составлен в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия включает как эстроген, такой как β17-эстрадиол, так и прогестин, такой как норэтиндрон или норэтиндрона ацетат. Эстроген и прогестин можно вводить отдельно или смешивать в одной композиции, такой как одна таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия. Например, препарат прикрытия может представлять собой комбинированное соединение, содержащее эстроген (например, в форме E2) и дополнительный агент, такой как прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат прикрытия вводят пациенту в форме одной таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии, которая содержит как эстроген (например, в форме E2), так и прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например, норэтиндрона ацетата). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, препарат

прикрытия вводят в виде комбинации с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH, эстроген и один или большее количество дополнительных агентов, таких как прогестин, в одной фармацевтической композиции. Например, указанный препарат прикрытия можно вводить в виде комбинации с фиксированной дозой антагониста GnRH, эстрогена (например, в форме E2) и прогестина (например, норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона (например, норэтиндрона ацетата) в форме одной фармацевтической композиции, такой как одна таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия.

Фармацевтические композиции

Антагонисты GnRH, пригодные для применения с композициями и способами по данному изобретению могут быть составлены в фармацевтическую композицию для введения пациенту, например, пациенту-человеку женского пола, в биологически совместимой форме, пригодной для введения in vivo. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист GnRH, такой как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, такая как ее холиновая соль, может дополнительно содержать пригодный разбавитель, носитель или вспомогательное вещество. Антагонисты GnRH можно вводить пациенту, например, перорально или путем внутривенной инъекции. В обычных условиях хранения и применения фармацевтическая композиция может содержать консервант, например, для предотвращения роста микроорганизмов. Общепринятые процедуры и ингредиенты для выбора и приготовления пригодных составов описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2012, 22nd ed.) и в Фармакопее США: Национальный формуляр (2015, USP 38 NF 33).

Фармацевтические композиции могут включать стерильные водные растворы, дисперсии или порошки, например, для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсий. Во всех случаях форма может быть стерилизована с помощью методик, известных в данной области техники, и может

быть флуидизирована до такой степени, что ее можно легко вводить пациенту, нуждающемуся в лечении.

Фармацевтическую композицию можно вводить пациенту, например пациенту-человеку, отдельно или в комбинации с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей, например, как описано в данном документе, доля которых может быть определена с учетом растворимости и/или химической природы соединения, выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Примеры

Следующие примеры приведены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области техники описание того, как композиции и способы, описанные в данном документе, могут применяться, изготавливаться и оцениваться, и предназначены для того, чтобы быть просто примерами данного изобретения, и не предназначены для ограничения объема того, что авторы считают своим изобретением.

Пример 1. Оценка влияния холина 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3, 4d] пиримидин-5-карбоксилата на сывороточный уровень эстрадиола и степень менструальной кровопотери у субъектов-людей женского пола

Группа исследуемых субъектов и дизайн исследования

С целью оценки влияния соединения (**II**) на концентрацию β17-эстрадиола в сыворотке крови и менструальную кровопотерю, в общей сложности 75 здоровых субъектов-людей женского пола были разделены на пять групп лечения, как описано в Таблице 1 ниже. Указанных субъектов скринировали в течение периода четырех недель до начала лечения соединением (**II**). По завершении четырехнедельного периода скрининга субъектам в каждой группе лечения вводили эквивалентную дозу норэтиндрона ацетата 5 мг × 3 раза в сутки. Эту дозу 15 мг/сутки вводили в общей сложности в течение 11 дней, чтобы обеспечить синхронизацию менструаций между субъектами. Субъекты впоследствии не

получали лечения в течение последующих 4 дней. После этого периода отмены лечения, субъекты получали соединение (**II**), с препаратом прикрытия или без него, один раз в день в течение 42 дней в соответствии с дозами, указанными в Таблице 1. После 42-дневного курса лечения субъекты подвергались дополнительному мониторингу в течение 13 дней.

Таблица 1. Группы лечения субъектов, получающих холин 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоновую кислоту

Группы лечения	**Доза Соединения (II)**	**Препарат прикрытия**
1	100 мг/сутки	Нет
2	100 мг/сутки	1,0 мг/сутки β17-эстрадиола + 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата
3	100 мг/сутки	0,5 мг/сутки β17-эстрадиола + 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата
4	200 мг/сутки	Нет
5	200 мг/сутки	1,0 мг/сутки β17-эстрадиола + 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата

В данном контексте схема применения препарата прикрытия, представляющая собой 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата, называется "высокодозовой" или "HI" схемой применения препарата прикрытия, тогда как схема применения препарата прикрытия, представляющая собой 0,5 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата, называется "низкокодозовой" или "LD" схемой применения препарата прикрытия. Эти обозначения применяются в этом примере и дополнительно упоминаются на Фигурах.

Эффекты холина 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-

карбоксилата на сывороточный уровень эстрадиола

После оценки уровней β17-эстрадиола (E2) каждого субъекта в течение 42-дневного курса лечения наблюдалось снижение концентрации E2 в сыворотке как функция количества соединения (**II**), вводимого субъектам. Как продемонстрировано на Фиг. 1, средние уровни E2 в сыворотке снижались дозозависимым образом, а средние уровни E2 в сыворотке, наблюдаемые для всех схем применения препарата прикрытия, находились в пределах от около 20 пг/мл до около 40 пг/мл. Кроме того, Фиг. 2, 4 и 5 демонстрируют, что при введении в дозе 100 мг/сутки с препаратом прикрытия или без него, соединение (**II**) проявляет низкую вариабельность в снижении концентрации E2 в сыворотке. Как продемонстрировано на Фиг. 3, при введении в дозе 200 мг/сутки в отсутствие препарата прикрытия, соединение (**II**) не проявляет существенной вариабельности в подавлении сывороточных концентраций E2. Когда соединение (**II**) вводили в комбинации с 1,0 мг E2 и 0,5 мг норэтиндрона ацетата, средние уровни E2 в сыворотке подавлялись до уровня от 25 до 32 пг/мл (Фиг. 6). Это дозозависимое и низковариабельное снижение сывороточного E2 также продемонстрировано на Фиг. 30-34, которые отображают концентрации E2 в сыворотке каждого субъекта в каждой группе лечения в этом исследовании.

Фиг. 7-11 представляют графическое отображение доли субъектов, у которых концентрация E2 в сыворотке крови составляла менее 20 пг/мл, от 20 пг/мл до 60 пг/мл и более 60 пг/мл в течение 42-дневного курса лечения. Дозозависимое снижение снова проявлялось, поскольку все субъекты в группе лечения только соединением (**II**) 200 мг/сутки демонстрировали концентрации E2 в сыворотке менее 20 пг/мл в каждый из дней 8, 15, 22, 29, и 36 периода лечения. Среди субъектов, получавших 100 мг/сутки соединения (**II**) в отсутствие препарата прикрытия, большинство субъектов демонстрировали уровни E2 менее 20 пг/мл в каждый из дней 8, 15 и 22 периода лечения.

В дополнение к снижению концентрации E2 в сыворотке в течение 42-дневного курса лечения, соединение (**II**) вызывало дозозависимое снижение уровней E2 в сыворотке в течение 24-часового периода, начиная с первого введения указанного соединения. Как наблюдалось в течение всего курса лечения, снижение E2 в сыворотке в течение 24-часового периода "окна" было

дозозависимым (Фиг. 12-17) и обычно характеризовалось низкой вариабельностью.

Эффекты холина 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилата на менструальную кровопотерю

С целью оценки влияния соединения (**II**) на менструальную кровопотерю, объем менструальной крови, потерянной каждым субъектом, оценивали в течение всего исследования, включая 11-дневный период скрининга, 4-дневный период отмены препарата, 42-дневный период лечения и 13-дневный период оценки после лечения. Оценку менструальной кровопотери осуществляли с применением метода электронного дневника, при этом субъекты ежедневно регистрировали, какое было у них кровотечение каждый день: обильное, умеренное или легкие мажущие выделения.

Как продемонстрировано на Фиг. 20 - 24 соединение (**II**) было способно вызывать длительную аменорею, что свидетельствует о подавлении менструальной кровопотери.

Среди субъектов в группе, получавшей только соединение (**II**) в дозе 100 мг/сутки, аменорея наблюдалась по меньшей мере у 86% субъектов (12/14 субъектов) в течение последних 4 недель лечения, а кровотечение или мажущие выделения не наблюдались по меньшей мере у 93% субъектов (13/14 субъектов) в течение последних 4 недель лечения. Среди субъектов в группе, получавшей соединения (**II**) в дозе 100 мг/сутки, которые также получали 0,5 мг E2 и 0,1 мг норэтиндрона ацетата, аменорея наблюдалась по меньшей мере у 21% субъектов (3/14 субъектов) в течение последних 4 недель лечения, и не наблюдалось кровотечений или мажущих выделений по меньшей мере у 57% субъектов (8/14 субъектов) в течение последних 4 недель лечения. Среди субъектов в группе, получавшей соединения (**II**) в дозе 100 мг/сутки, которые также получали 1,0 мг E2 и 0,5 мг норэтиндрона ацетата, аменорея наблюдалась по меньшей мере у 53 % субъектов (8/15 субъектов) в течение последних 4 недель лечения, и не наблюдалось кровотечений или мажущих выделений по меньшей мере у 93 % субъектов (14/15 субъектов) в течение последних 4 недель лечения. Таким образом, на удивление, среди субъектов, которым вводили 100 мг/сутки

соединения (**II**), те субъекты, которые получали более высокую дозу препарата прикрытия (1,0 мг/сутки E2 и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата), продемонстрировали более устойчивое уменьшение менструальной кровопотери относительно тех субъектов, которым вводили более низкую дозу препарата прикрытия (0,5 мг/сутки E2 и 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата).

Среди субъектов в группе, получавшей только соединение (**II**) в дозе 200 мг/сутки, аменорея наблюдалась по меньшей мере у 87% субъектов (13/15 субъектов) в течение последних 4 недель лечения, а кровотечение или мажущие выделения не наблюдались у 100% субъектов (15/15 субъектов) в течение последних 4 недель лечения. Среди субъектов в группе, получавшей соединения (**II**) в дозе 200 мг/сутки, которые также получали 1,0 мг E2 и 0,5 мг норэтиндрона ацетата, аменорея наблюдалась по меньшей мере у 33 % субъектов (5/15 субъектов) в течение последних 4 недель лечения, и не наблюдалось кровотечений или мажущих выделений по меньшей мере у 60 % субъектов (9/15 субъектов) в течение последних 4 недель лечения.

Эффекты холина 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилата на сывороточный уровень прогестерона

В дополнение к модуляции концентрации E2 в сыворотке соединение (**II**), кроме того, было способно поддерживать постоянный низкий уровень прогестерона в течение 42-дневного периода лечения (Фиг. 18). Как показано на Фиг. 18 и 19, соединение (**II**) было способно поддерживать пониженные уровни прогестерона в сыворотке (от 0,51 нМ до 0,69 нМ) с низкой вариабельностью, за исключением трех высвобождений в данном исследовании (Фиг. 19). Поскольку уровни прогестерона в сыворотке крови положительно коррелируют с овуляцией, антагонисты GnRH, описанные в данном документе, могут в результате этого модулировать овуляцию у указанного пациента, например, на протяжении всего курса лечения.

Эффекты холина 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено [3,4d]пиримидин-5-карбоксилата на минеральную плотность костной ткани

В дополнение к оценке способности соединения (**II**) модулировать уровни E2 и прогестерона в сыворотке и уменьшать менструальное кровотечение, соединение (**II**) оценивали по его влиянию на биомаркеры минеральной плотности костной ткани (Фиг. 25-29). Эти маркеры включают нормализованный креатинином дезоксипиридинолин (DPD), который выделяется в больших количествах при повышении резорбции костной ткани. Как показано на Фиг. 25, уровень нормализованного креатинином DPD продемонстрировал наименьшее увеличение среди субъектов, которые получали 100 мг/сутки соединения (**II**) в комбинации с 1,0 мг/сутки E2 и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата.

Вывод

Основываясь на оценке фармакокинетических и фармакодинамических эффектов соединения (**II**) у 75 субъектов-людей женского пола, было обнаружено, что это соединение подавляет сывороточный уровень E2 в зависимости от дозы, с препаратом прикрытия или без него. Это снижение концентрации E2 в сыворотке коррелировало с индукцией длительной аменореи, особенно в течение последних четырех недель периода лечения. Кроме того, субъекты, получавшие соединение (**II**), демонстрировали стабильно низкие уровни прогестерона в течение всего периода лечения, что указывает на то, что соединение (**II**) обеспечивает дополнительное преимущество модулирования овуляции.

Результаты этого исследования демонстрируют, что соединение (**II**) при введении в дозе 100 мг/сутки и 200 мг/сутки быстро снижает E2 до уровней, которые, как ожидается, будут положительно влиять на симптомы миомы матки, такие как обильное менструальное кровотечение. Заметное снижение E2, наблюдаемое при введении только указанного соединения, обосновывает применение препарата прикрытия для минимизации потери минеральной плотности костной ткани, например у пациентов, которым вводят 200 мг/сутки соединения (II), и, возможно, у субъектов, которым вводят 100 мг/сутки этого соединения. Дополнительное введение препарата прикрытия в этом исследовании субъектам, получавшим 100 мг/сутки и 200 мг/сутки соединения (**II**), восстановливало уровни E2 до целевого диапазона, что, как можно было ожидать, минимизировало потерю минеральной плотности костной ткани. Что касается

характера кровотечения, наблюдаемого в течение последних 4 недель лечения, то подавляющее большинство пациентов достигало аменореи при лечении только соединением (**II**). Примечательно, что большинство пациентов в каждой группе лечения достигали состояния «аменореи» или кровотечения, характеризуемого как «только мажущие выделения», что дополнительно демонстрирует преимущества соединения (**II**), необязательно, в комбинации с препаратом прикрытия.

Результаты этого исследования приведены в Таблицах 2 и 3 ниже.

Таблица 2. Медианный (IQR: 25 - 75%) уровень E2 после 1 и 6 недели лечения

Соединение (**II**) Суточная доза	100 мг (n = 14)	100 мг (n = 14)	100 мг (n = 15)	200 мг (n = 14)	200 мг (n = 15)
Прикрытие E2/NETA	-	0,5 мг/0,1 мг	1мг/0,5 мг	-	1мг/0,5 мг
E2 Неделя 1 [пг/мл]	12 (9-18)	25 (18-30)	35 (26-45)	5 (4-7)	27 (22-38)
E2 Неделя 6 [пг/мл]	18 (9-27)	40 (31-50)	34 (26-47)	3 (2-3)	25 (21-34)

Таблица 3. Тип кровотечения в течение последних 4 недель лечения

Соединение (**II**) Суточная доза	100 мг (n = 14)	100 мг (n = 14)	100 мг (n = 15)	200 мг (n = 15)	200 мг (n = 15)
Прикрытие E2/NETA	-	0,5 мг/0,1 мг	1мг/0,5 мг	-	1мг/0,5 мг
Аменорея (нет кровотечения)	86%	21%	53%	87%	33%
Аменорея + только мажущие выделения	93%	57%	93%	100%	60%

Пример 2. Применение схемы введения антагониста GnRH для лечения пациента с миомой матки и сопутствующей анемией

С помощью схем введения, описанных в данном документе, можно эффективно лечить пациента-человека, страдающего миомой матки и имеющего сопутствующую анемию, такую как железодефицитная анемия, с тем чтобы достигнуть уменьшения менструальной кровопотери. Например, после идентификации пациента с миомой матки и анемией, вызванной обильной менструальной кровопотерей, врач, специализирующийся в данной области, может назначить пациенту суточную дозу соединения (**I**) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его холиновая соль. Указанное соединение можно вводить пациенту ежедневно, например, в дозе 100 мг/сутки в качестве самостоятельного терапевтического средства или в комбинации с препаратом прикрытия, таким как 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата или 0,5 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата. В альтернативном примере, пациенту можно вводить 200 мг/сутки антагониста GnRH в комбинации с препаратом прикрытия, таким как 1,0 мг/сутки β17-эстрадиола и 0,5 мг/сутки норэтиндрона ацетата или 0,5 мг/сутки β17-эстрадиол и 0,1 мг/сутки норэтиндрона ацетата.

В случае, когда пациенту вводят препарат прикрытия, указанный препарат прикрытия можно вводить в комбинации с антагонистом GnRH, например, в фармацевтической композиции с фиксированной дозой, такой как одна таблетка, капсула, желаьтиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия, которая содержит антагонист GnRH и эстроген и, необязательно, прогестин. В альтернативном варианте, указанный препарат прикрытия можно вводить в отдельной композиции, например, путем перорального, трансдермального или интравагинального введения.

Учитывая их продемонстрированную способность индуцировать длительную аменорею у пациентов с обильным менструальным кровотечением (продемонстрировано, например, в приведенном выше Примере 1), соединение (**I**) и его фармацевтически приемлемые соли, такие как холиновая соль (соединение (**II**)), можно вводить пациенту с обильным менструальным кровотечением и сопровождающей его анемией, такой как железодефицитная анемия, чтобы вызвать уменьшение менструальной кровопотери и одновременно облегчить симптомы анемии у пациента путем сокращения дальнейшего дефицита

эритроцитов.

Врач, специализирующийся в данной области, может контролировать менструальную кровопотерю у пациента в течение курса лечения антагонистом GnRH, чтобы оценить улучшение состояния указанного пациента относительно уменьшения менструальной кровопотери. С этой целью врач может применять один или большее количество способов, известных в данной области техники или описанных в данном документе, для оценки уменьшения у пациента потери менструальной крови в течение курса терапии антагонистами GnRH. Например, врач может определить количество менструальной крови, потерянной пациентом, с помощью способа с применением щелочного гематина, как описано выше и в публикации Hallberg et al., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 16: 244-248 (1964), описание которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме, поскольку она относится к методикам оценки объема крови, потерянной пациентом. Дополнительно или в качестве альтернативы врач может контролировать уменьшение у пациента потери менструальной крови путем качественной оценки количества менструальной крови, потерянной пациентом в каждый день курса лечения. Оценка кровопотери может дать информацию о продолжительности курса лечения или периоде времени, который проходит между последовательными курсами лечения.

Другие варианты осуществления данного изобретения

Все публикации, патенты и патентные заявки, упоминаемые в этом описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка был(а) конкретным и индивидуальным образом включена посредством ссылки.

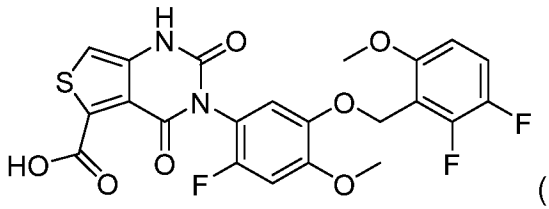
В то время как данное изобретение было описано в связи с конкретными вариантами его осуществления, следует понимать, что возможны дополнительные модификации и данная заявка охватывает любые вариации, применения или адаптации данного изобретения, следуя, в целом, принципам изобретения и включая такие отклонения от данного описания, которые возникают в результате известной или обычной практики в данной области, к которой относится изобретение, и которые могут быть применены к существенным признакам,

изложенным ранее в данном документе и как следует в объеме прилагаемой формулы изобретения.

Другие варианты осуществления данного изобретения изложены в формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту соединения, представленного формулой (**I**),

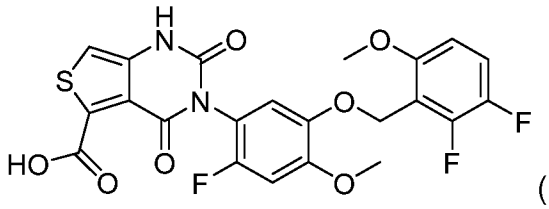


(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве около 100 мг в сутки.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный пациент имеет миому матки.

3. Способ лечения миомы матки у пациента-человека, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту соединения, представленного формулой (**I**),



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве около 100 мг в сутки.

4. Способ по любому из пп. 1 - 3, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой холиновую соль формулы (**I**).

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что указанная холиновая соль находится в кристаллическом состоянии.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что указанная холиновая соль проявляет характерные пики при рентгеновской порошковой дифрактометрии около 7,1° 2θ, около 11,5° 2θ, около 19,4° 2θ, около 21,5° 2θ, около 22,0° 2θ, около 22,6° 2θ, около 23,5° 2θ и около 26,2° 2θ.

7. Способ по п. 5 или 6, отличающийся тем, что указанная холиновая соль проявляет пики при твердотельном ядерном магнитном резонансе (ЯМР) ^{13}C с центрами около 55,5 ч/млн, около 57,1 ч/млн, около 58,7 ч/млн, около 69,8 ч/млн, около 98,1 ч/млн, около 110,3 ч/млн, около 111,6 ч/млн, около 113,7 ч/млн, около 118,0 ч/млн, около 145,3 ч/млн, около 149,8 ч/млн и около 155,8 ч/млн.

8. Способ по любому из пп. 5 - 7, отличающийся тем, что указанная холиновая соль проявляет пики при твердотельном ЯМР ^{19}F с центрами около -151,8 ч/млн, -145,2 ч/млн и -131,6 ч/млн.

9. Способ по любому из пп. 1 - 8, отличающийся тем, что указанное соединение вводят перорально указанному пациенту.

10. Способ по любому из пп. 1 - 9, отличающийся тем, что указанный способ включает введение препарата прикрытия (add-back therapy) указанному пациенту.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту один раз в сутки одновременно с указанным соединением.

12. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту один раз в сутки перед введением указанного соединения.

13. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту один раз в сутки после введения указанного соединения.

14. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту в форме фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение.

15. Способ по любому из пп. 10 - 14, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия содержит эстроген.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что указанный эстроген выбирают из группы, состоящей из β17-эстрадиола, этинилэстрадиола и конъюгированных эстрогенов.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанный эстроген представляет собой β17-эстрадиол.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанный β17-эстрадиол вводят указанному пациенту в дозе 1,0 мг/сутки.

19. Способ по п. 17, отличающийся тем, что указанный β17-эстрадиол вводят указанному пациенту в дозе около 0,5 мг/сутки.

20. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанный эстроген представляет собой этинилэстрадиол.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что указанный этинилэстрадиол вводят указанному пациенту в дозе около 5,0 мкг/сутки.

22. Способ по п. 20, отличающийся тем, что указанный этинилэстрадиол вводят указанному пациенту в дозе около 2,5 мкг/сутки.

23. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанный эстроген представляет собой конъюгированный эстроген.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанный конъюгированный эстроген вводят указанному пациенту в дозе около 0,625 мг/сутки.

25. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанный конъюгированный эстроген вводят указанному пациенту в дозе около 0,45 мг/сутки.

26. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанный конъюгированный эстроген вводят указанному пациенту в дозе около 0,3 мг/сутки.

27. Способ по любому из пп. 10 - 26, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия содержит прогестин.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что указанный прогестин выбирают из группы, включающей норэтиндрон или его сложный эфир, прогестерон, норгестимат, медроксипрогестерон и дроспиренон.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанный прогестин представляет собой норэтиндрон или норэтиндрона ацетат.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанный норэтиндрон или норэтиндрона ацетат вводят указанному пациенту в дозе около 1,0 мг/сутки.

31. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанный норэтиндрон или норэтиндрона ацетат вводят указанному пациенту в дозе около 0,5 мг/сутки.

32. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанный норэтиндрон или норэтиндрона ацетат вводят указанному пациенту в дозе около 0,1 мг/сутки.

33. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанный прогестин представляет собой прогестерон.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что указанный прогестерон вводят указанному пациенту в дозе около 200 мг/сутки.

35. Способ по п. 33, отличающийся тем, что указанный прогестерон вводят указанному пациенту в дозе около 100 мг/сутки.

36. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанный прогестин представляет собой норгестимат.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что указанный норгестимат вводят указанному пациенту в дозе около 0,09 мг/сутки.

38. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанный прогестин представляет собой медроксипрогестерон.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что указанный медроксипрогестерон вводят указанному пациенту в дозе около 5 мг/сутки.

40. Способ по п. 38, отличающийся тем, что указанный медроксипрогестерон вводят указанному пациенту в дозе около 2,5 мг/сутки.

41. Способ по п. 38, отличающийся тем, что указанный медроксипрогестерон вводят указанному пациенту в дозе около 1,5 мг/сутки.

42. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанный прогестин представляет собой дроспиренон.

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что указанный дроспиренон вводят указанному пациенту в дозе около 0,5 мг/сутки.

44. Способ по п. 42, отличающийся тем, что указанный дроспиренон вводят указанному пациенту в дозе около 0,25 мг/сутки.

45. Способ по любому из пп. 10 - 44, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия содержит около 1,0 мг β17-эстрадиола и около 0,5 мг норэтиндрона ацетата.

46. Способ по любому из пп. 10 - 44, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия содержит около 0,5 мг β17-эстрадиола и около 0,1 мг норэтиндрона ацетата.

47. Способ по любому из пп. 1 - 46, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 50 пг/мл после введения указанного соединения указанному пациенту.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 50 пг/мл в течение от около 8 до около 15 дней после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

49. Способ по любому из пп. 1 - 48, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 20 пг/мл после введения указанного соединения указанному пациенту.

50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 20 пг/мл в течение от около 8 до около 15 дней после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

51. Способ по любому из пп. 1 - 50, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 10 пг/мл после введения указанного соединения указанному пациенту.

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация E2 в сыворотке менее чем 10 пг/мл в течение от около 8 до около 15 дней после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

53. Способ по любому из пп. 1 - 52, отличающийся тем, что у указанного пациента развивается аменорея после введения указанного соединения указанному пациенту.

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что у указанного пациента развивается аменорея в течение около 2 недель после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

55. Способ по п. 53, отличающийся тем, что у указанного пациента развивается аменорея в течение около 1 недели после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

56. Способ по любому из пп. 53 - 55, отличающийся тем, что указанная аменорея сохраняется в течение по меньшей мере 7 дней.

57. Способ по любому из пп. 53 - 56, отличающийся тем, что указанная аменорея сохраняется в течение по меньшей мере 14 дней.

58. Способ по любому из пп. 53 - 57, отличающийся тем, что указанная аменорея сохраняется в течение по меньшей мере 28 дней.

59. Способ по любому из пп. 1 - 58, отличающийся тем, что указанный пациент имеет железодефицитную анемию.

60. Способ по любому из пп. 1 - 59, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация прогестерона в сыворотке от около 0,5 нМ до около 0,7 нМ после введения указанного соединения указанному пациенту.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что указанная концентрация прогестерона в сыворотке от около 0,5 нМ до около 0,7 нМ сохраняется в течение от около 8 дней до около 42 дней.

62. Способ по любому из пп. 1 - 61, отличающийся тем, что у указанного пациента наблюдается уменьшение боли в области таза после введения указанного соединения указанному пациенту.

63. Способ по любому из пп. 1 - 62, отличающийся тем, что у указанного пациента наблюдается уменьшение боли в спине после введения указанного соединения указанному пациенту.

64. Способ по любому из пп. 1 - 63, отличающийся тем, что у указанного пациента не наблюдается снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) более чем на 5% после введения указанного соединения указанному пациенту.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что у указанного пациента не наблюдается снижения МПКТ более чем на 1% после введения указанного соединения указанному пациенту.

66. Способ по п. 64 или 65, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

67. Способ по п. 66, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают в позвоночнике или бедре указанного пациента.

68. Способ по п. 64 или 65, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают путем сравнения концентрации костно-специфической щелочной фосфатазы (BAP - bone specific alkaline phosphatase) в образце, выделенном от указанного пациента после указанного введения, с концентрацией BAP в образце, выделенном от указанного пациента до указанного введения.

69. Способ по п. 64 или 65, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают путем сравнения концентрации дезоксипиридинолина (DPD - deoxypyridinoline) в образце, выделенном от указанного пациента после указанного введения, с концентрацией DPD в образце, выделенном от указанного пациента до указанного введения.

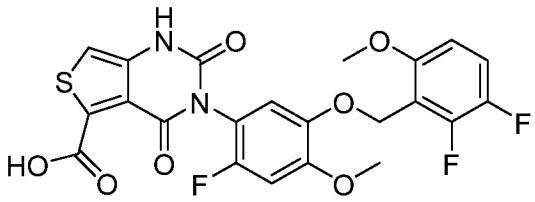
70. Способ по п. 64 или 65, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают путем сравнения концентрации С-концевого телопептида коллагена типа I (CTX - type I collagen C-terminal telopeptide) в образце, выделенном от указанного пациента после указанного введения, с концентрацией CTX в образце, выделенном от указанного пациента до указанного введения.

71. Способ по п. 64 или 65, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают путем сравнения концентрации N-концевого пептида проколлагена 1 (P1NP - procollagen 1 N-terminal peptide) в образце, выделенном от указанного пациента после указанного введения, с концентрацией P1NP в образце, выделенном от указанного пациента до указанного введения.

72. Способ по любому из пп. 1 - 71, отличающийся тем, что указанное соединение вводят указанному пациенту ежедневно в течение около 6 недель.

73. Способ по любому из пп. 1 - 71, отличающийся тем, что указанное соединение вводят указанному пациенту ежедневно в течение 42 дней.

74. Набор, содержащий соединение, представленное формулой (**I**),

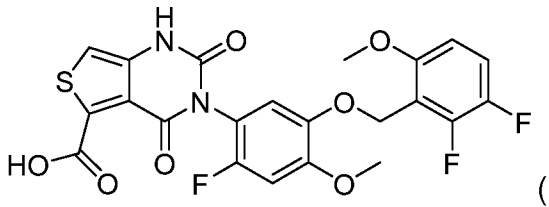


(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль и листок-вкладыш в упаковку, при этом указанный листок-вкладыш в упаковку содержит инструкции для пользователя указанного набора относительно выполнения указанного способа по любому из пп. 1 - 73.

75. Набор по п. 74, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой холиновую соль формулы (**I**).

76. Способ уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту соединения, представленного формулой (**I**),

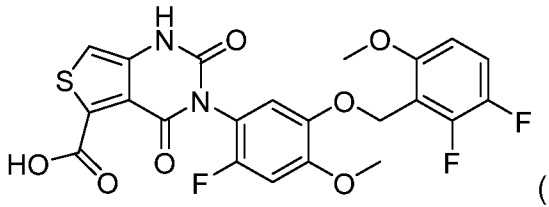


(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве около 200 мг в сутки.

77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что указанный пациент имеет миому матки.

78. Способ лечения миомы матки у пациента-человека, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту соединения, представленного формулой (**I**),



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве около 200 мг в сутки.

79. Способ по любому из пп. 76 - 78, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой холиновую соль формулы (**I**).

80. Способ по п. 79, отличающийся тем, что указанная холиновая соль находится в кристаллическом состоянии.

81. Способ по п. 80, отличающийся тем, что указанная холиновая соль проявляет характерные пики при рентгеновской порошковой дифрактометрии

около 7,1° 2θ, около 11,5° 2θ, около 19,4° 2θ, около 21,5° 2θ, около 22,0° 2θ, около 22,6° 2θ, около 23,5° 2θ и около 26,2° 2θ.

82. Способ по п. 80 или 81, отличающийся тем, что указанная холиновая соль проявляет пики при твердотельном ЯМР ^{13}C с центрами около 55,5 ч/млн, около 57,1 ч/млн, около 58,7 ч/млн, около 69,8 ч/млн, около 98,1 ч/млн, около 110,3 ч/млн, около 111,6 ч/млн, около 113,7 ч/млн, около 118,0 ч/млн, около 145,3 ч/млн, около 149,8 ч/млн и около 155,8 ч/млн.

83. Способ по любому из пп. 80 - 82, отличающийся тем, что указанная холиновая соль проявляет пики при твердотельном ЯМР ^{19}F с центрами около -151,8 ч/млн, -145,2 ч/млн и -131,6 ч/млн.

84. Способ по любому из пп. 76 - 83, отличающийся тем, что указанное соединение вводят перорально указанному пациенту.

85. Способ по любому из пп. 76 - 84, отличающийся тем, что указанный способ включает введение препарата прикрытия указанному пациенту.

86. Способ по п. 85, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту один раз в сутки одновременно с указанным соединением.

87. Способ по п. 85, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту один раз в сутки перед введением указанного соединения.

88. Способ по п. 85, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту один раз в сутки после введения указанного соединения.

89. Способ по п. 86, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту в форме фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение.

90. Способ по любому из пп. 85 - 89, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия содержит эстроген.

91. Способ по п. 90, отличающийся тем, что указанній эстроген выбирают из группы, включающей 17-эстрадиол, этинилэстрадиол и конъюгированные эстрогены.

92. Способ по п. 91, отличающийся тем, что указанный эстроген представляет собой β17-эстрадиол.

93. Способ по п. 92, отличающийся тем, что указанный β17-эстрадиол вводят указанному пациенту в дозе около 1,0 мг/сутки.

94. Способ по п. 92, отличающийся тем, что указанный β17-эстрадиол вводят указанному пациенту в дозе около 0,5 мг/сутки.

95. Способ по п. 91, отличающийся тем, что указанный эстроген представляет собой этинилэстрадиол.

96. Способ по п. 95, отличающийся тем, что указанный этинилэстрадиол вводят указанному пациенту в дозе около 5,0 мкг/сутки.

97. Способ по п. 95, отличающийся тем, что указанный этинилэстрадиол вводят указанному пациенту в дозе около 2,5 мкг/сутки.

98. Способ по п. 91, отличающийся тем, что указанный эстроген представляет собой конъюгированный эстроген.

99. Способ по п. 98, отличающийся тем, что указанный конъюгированный эстроген вводят указанному пациенту в дозе около 0,625 мг/сутки.

100. Способ по п. 98, отличающийся тем, что указанный конъюгированный эстроген вводят указанному пациенту в дозе около 0,45 мг/сутки.

101. Способ по п. 98, отличающийся тем, что указанный конъюгированный эстроген вводят указанному пациенту в дозе около 0,3 мг/сутки.

102. Способ по любому из пп. 85 - 101, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия содержит прогестин.

103. Способ по п. 102, отличающийся тем, что указанный прогестин выбирают из группы, включающей норэтиндрон или его сложный эфир, прогестерон, норгестимат, медроксипрогестерон и дроспиренон.

104. Способ по п. 103, отличающийся тем, что указанный прогестин представляет собой норэтиндрон или норэтиндрона ацетат.

105. Способ по п. 104, отличающийся тем, что указанный норэтиндрон или норэтиндрона ацетат вводят указанному пациенту в дозе около 1,0 мг/сутки.

106. Способ по п. 104, отличающийся тем, что указанный норэтиндрон или норэтиндрона ацетат вводят указанному пациенту в дозе около 0,5 мг/сутки.

107. Способ по п. 104, отличающийся тем, что указанный норэтиндрон или норэтиндрона ацетат вводят указанному пациенту в дозе около 0,1 мг/сутки.

108. Способ по п. 103, отличающийся тем, что указанный прогестин представляет собой прогестерон.

109. Способ по п. 108, отличающийся тем, что указанный прогестерон вводят указанному пациенту в дозе около 200 мг/сутки.

110. Способ по п. 108, отличающийся тем, что указанный прогестерон вводят указанному пациенту в дозе около 100 мг/сутки.

111. Способ по п. 103, отличающийся тем, что указанный прогестин представляет собой норгестимат.

112. Способ по п. 111, отличающийся тем, что указанный норгестимат вводят указанному пациенту в дозе около 0,09 мг/сутки.

113. Способ по п. 103, отличающийся тем, что указанный прогестин представляет собой медроксипрогестерон.

114. Способ по п. 113, отличающийся тем, что указанный медроксипрогестерон вводят указанному пациенту в дозе около 5 мг/сутки.

115. Способ по п. 113, отличающийся тем, что указанный медроксипрогестерон вводят указанному пациенту в дозе около 2,5 мг/сутки.

116. Способ по п. 113, отличающийся тем, что указанный медроксипрогестерон вводят указанному пациенту в дозе около 1,5 мг/сутки.

117. Способ по п. 103, отличающийся тем, что указанный прогестин представляет собой дроспиренон.

118. Способ по п. 117, отличающийся тем, что указанный дроспиренон вводят указанному пациенту в дозе около 0,5 мг/сутки.

119. Способ по п. 117, отличающийся тем, что указанный дроспиренон вводят указанному пациенту в дозе около 0,25 мг/сутки.

120. Способ по любому из пп. 85 - 119, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия содержит около 1,0 мг β17-эстрадиола и около 0,5 мг норэтиндрона ацетата.

121. Способ по любому из пп. 85 - 119, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия содержит около 0,5 мг β17-эстрадиола и около 0,1 мг норэтиндрона ацетата.

122. Способ по любому из пп. 76 - 121, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 50 пг/мл после введения указанного соединения указанному пациенту.

123. Способ по п. 122, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 50 пг/мл в течение от около 8 до около 15 дней после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

124. Способ по любому из пп. 76 - 123, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 20 пг/мл после введения указанного соединения указанному пациенту.

125. Способ по п. 124, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 20 пг/мл в течение от около 8 до около 15 дней после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

126. Способ по любому из пп. 76 - 125, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 10 пг/мл после введения указанного соединения указанному пациенту.

127. Способ по п. 126, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация E2 в сыворотке менее чем 10 пг/мл в течение от около 8 до около 15 дней после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

128. Способ по любому из пп. 76 - 127, отличающийся тем, что у указанного пациента развивается аменорея после введения указанного соединения указанному пациенту.

129. Способ по п. 128, отличающийся тем, что у указанного пациента развивается аменорея в течение около 2 недель после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

130. Способ по п. 128, отличающийся тем, что у указанного пациента развивается аменорея в течение около 1 недели после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

131. Способ по любому из пп. 128 - 130, отличающийся тем, что указанная аменорея сохраняется в течение по меньшей мере 7 дней.

132. Способ по любому из пп. 128 - 131, отличающийся тем, что указанная аменорея сохраняется в течение по меньшей мере 14 дней.

133. Способ по любому из пп. 128 - 132, отличающийся тем, что указанная аменорея сохраняется в течение по меньшей мере 28 дней.

134. Способ по любому из пп. 76 - 133, отличающийся тем, что указанный пациент имеет железодефицитную анемию.

135. Способ по любому из пп. 76 - 134, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация прогестерона в сыворотке от около 0,5 нМ до около 0,7 нМ после введения указанного соединения указанному пациенту.

136. Способ по п. 135, отличающийся тем, что указанная концентрация прогестерона в сыворотке от около 0,5 нМ до около 0,7 нМ сохраняется в течение от около 8 дней до около 42 дней.

137. Способ по любому из пп. 76 - 136, отличающийся тем, что у указанного пациента наблюдается уменьшение боли в области таза после введения указанного соединения указанному пациенту.

138. Способ по любому из пп. 76 - 137, отличающийся тем, что у указанного пациента наблюдается уменьшение боли в спине после введения указанного соединения указанному пациенту.

139. Способ по любому из пп. 76 - 138, отличающийся тем, что у указанного пациента не наблюдается снижения МПКТ более чем на 5% после введения указанного соединения указанному пациенту.

140. Способ по п. 139, отличающийся тем, что у указанного пациента не наблюдается снижения МПКТ более чем на 1% после введения указанного соединения указанному пациенту.

141. Способ по п. 139 или 140, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

142. Способ по п. 141, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают в позвоночнике или бедре указанного пациента.

143. Способ по п. 139 или 140, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают путем сравнения концентрации BAP в образце, выделенном от указанного пациента после указанного введения, с концентрацией BAP в образце, выделенном от указанного пациента до указанного введения.

144. Способ по п. 139 или 140, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают путем сравнения концентрации DPD в образце, выделенном от

указанного пациента после указанного введения, с концентрацией DPD в образце, выделенном от указанного пациента до указанного введения.

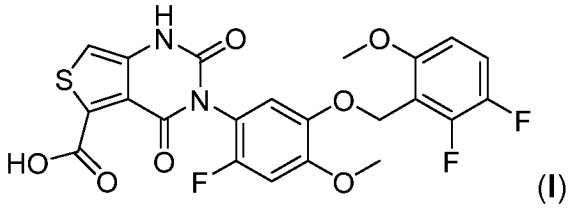
145. Способ по п. 139 или 140, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают путем сравнения концентрации CTX в образце, выделенном от указанного пациента после указанного введения, с концентрацией CTX в образце, выделенном от указанного пациента до указанного введения.

146. Способ по п. 139 или 140, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают путем сравнения концентрации P1NP в образце, выделенном от указанного пациента после указанного введения, с концентрацией P1NP в образце, выделенном от указанного пациента до указанного введения.

147. Способ по любому из пп. 76 - 146, отличающийся тем, что указанное соединение вводят указанному пациенту ежедневно в течение около 6 недель.

148. Способ по любому из пп. 76 - 146, отличающийся тем, что указанное соединение вводят указанному пациенту ежедневно в течение 42 дней.

149. Набор, содержащий соединение, представленное формулой (**I**),



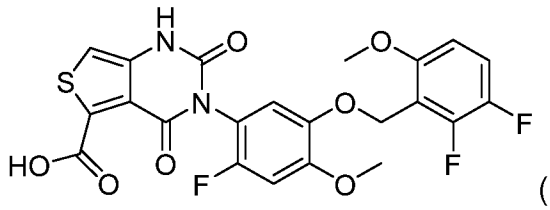
(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль и листок-вкладыш в упаковку, при этом указанный листок-вкладыш в упаковку содержит инструкции для пользователя указанного набора относительно выполнения указанного способа по любому из пп. 76 - 148.

150. Набор по п. 149, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой холиновую соль формулы (**I**).

151. Способ уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту

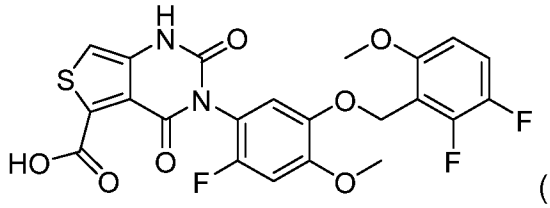
терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**)


(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с препаратом прикрытия, при этом указанный препарат прикрытия содержит около 1,0 мг β17-эстрадиола и около 0,5 мг норэтиндрона ацетата.

152. Способ по п. 151, отличающийся тем, что указанный пациент имеет миому матки.

153. Способ лечения миомы матки у пациента-человека, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**)


(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с препаратом прикрытия, при этом указанный препарат прикрытия содержит около 1,0 мг β17-эстрадиола и около 0,5 мг норэтиндрона ацетата.

154. Способ по любому из пп. 151 - 153, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой холиновую соль формулы (**I**).

155. Способ по п. 154, отличающийся тем, что указанная холиновая соль находится в кристаллическом состоянии.

156. Способ по п. 155, отличающийся тем, что указанная холиновая соль проявляет характерные пики при рентгеновской порошковой дифрактометрии

около 7,1° 2θ, около 11,5° 2θ, около 19,4° 2θ, около 21,5° 2θ, около 22,0° 2θ, около 22,6° 2θ, около 23,5° 2θ и около 26,2° 2θ.

157. Способ по п. 155 или 156, отличающийся тем, что указанная холиновая соль проявляет пики при твердотельном ЯМР ^{13}C с центрами около 55,5 ч/млн, около 57,1 ч/млн, около 58,7 ч/млн, около 69,8 ч/млн, около 98,1 ч/млн, около 110,3 ч/млн, около 111,6 ч/млн, около 113,7 ч/млн, около 118,0 ч/млн, около 145,3 ч/млн, около 149,8 ч/млн и около 155,8 ч/млн.

158. Способ по любому из пп. 155 - 157, отличающийся тем, что указанная холиновая соль проявляет пики при твердотельном ЯМР ^{19}F с центрами около -151,8 ч/млн, -145,2 ч/млн и -131,6 ч/млн.

159. Способ по любому из пп. 151 - 158, отличающийся тем, что указанное соединение вводят перорально указанному пациенту.

160. Способ по любому из пп. 151 - 159, отличающийся тем, что указанное соединение вводят указанному пациенту в дозе около 100 мг один или большее количество раз в сутки.

161. Способ по п. 160, отличающийся тем, что указанное соединение вводят указанному пациенту в дозе около 100 мг/сутки.

162. Способ по любому из пп. 151 - 159, отличающийся тем, что указанное соединение вводят указанному пациенту в дозе около 200 мг один или большее количество раз в сутки.

163. Способ по п. 162, отличающийся тем, что указанное соединение вводят указанному пациенту в дозе около 200 мг/сутки.

164. Способ по любому из пп. 151 - 163, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту один или большее количество раз в сутки.

165. Способ по п. 164, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту один раз в сутки одновременно с указанным соединением.

166. Способ по п. 164, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту один раз в сутки перед введением указанного соединения.

167. Способ по п. 164, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту один раз в сутки после введения указанного соединения.

168. Способ по п. 165, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту в форме фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение.

169. Способ по любому из пп. 151 - 168, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 50 пг/мл после введения указанного соединения указанному пациенту.

170. Способ по п. 169, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 50 пг/мл в течение от около 8 до около 15 дней после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

171. Способ по любому из пп. 151 - 170, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 20 пг/мл после введения указанного соединения указанному пациенту.

172. Способ по п. 171, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 20 пг/мл в течение от около 8 до около 15 дней после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

173. Способ по любому из пп. 151 - 172, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 10 пг/мл после введения указанного соединения указанному пациенту.

174. Способ по п. 173, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация E2 в сыворотке менее чем 10 пг/мл в течение от около 8

до около 15 дней после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

175. Способ по любому из пп. 151 - 174, отличающийся тем, что у указанного пациента развивается аменорея после введения указанного соединения указанному пациенту.

176. Способ по п. 175, отличающийся тем, что у указанного пациента развивается аменорея в течение около 2 недель после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

177. Способ по п. 176, отличающийся тем, что у указанного пациента развивается аменорея в течение около 1 недели после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

178. Способ по любому из пп. 175 - 177, отличающийся тем, что указанная аменорея сохраняется в течение по меньшей мере 7 дней.

179. Способ по любому из пп. 175 - 178, отличающийся тем, что указанная аменорея сохраняется в течение по меньшей мере 14 дней.

180. Способ по любому из пп. 175 - 179, отличающийся тем, что указанная аменорея сохраняется в течение по меньшей мере 28 дней.

181. Способ по любому из пп. 151 - 180, отличающийся тем, что указанный пациент имеет железодефицитную анемию.

182. Способ по любому из пп. 151 - 181, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация прогестерона в сыворотке от около 0,5 нМ до около 0,7 нМ после введения указанного соединения указанному пациенту.

183. Способ по п. 182, отличающийся тем, что указанная концентрация прогестерона в сыворотке от около 0,5 нМ до около 0,7 нМ сохраняется в течение от около 8 дней до около 42 дней.

184. Способ по любому из пп. 151 - 183, отличающийся тем, что у указанного пациента наблюдается уменьшение боли в области таза после введения указанного соединения указанному пациенту.

185. Способ по любому из пп. 151 - 184, отличающийся тем, что у указанного пациента наблюдается уменьшение боли в спине после введения указанного соединения указанному пациенту.

186. Способ по любому из пп. 151 - 185, отличающийся тем, что у указанного пациента не наблюдается снижения МПКТ более чем на 5% после введения указанного соединения указанному пациенту.

187. Способ по п. 186, отличающийся тем, что у указанного пациента не наблюдается снижения МПКТ более чем на 1% после введения указанного соединения указанному пациенту.

188. Способ по п. 186 или 187, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

189. Способ по п. 188, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают в позвоночнике или бедре указанного пациента.

190. Способ по п. 186 или 187, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают путем сравнения концентрации BAP в образце, выделенном от указанного пациента после указанного введения, с концентрацией BAP в образце, выделенном от указанного пациента до указанного введения.

191. Способ по п. 186 или 187, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают путем сравнения концентрации DPD в образце, выделенном от указанного пациента после указанного введения, с концентрацией DPD в образце, выделенном от указанного пациента до указанного введения.

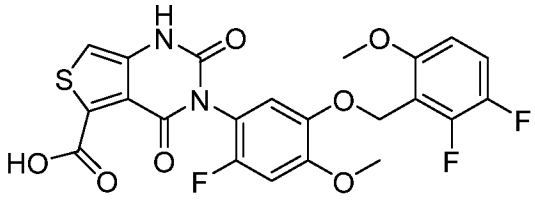
192. Способ по п. 186 или 187, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают путем сравнения концентрации CTX в образце, выделенном от указанного пациента после указанного введения, с концентрацией CTX в образце, выделенном от указанного пациента до указанного введения.

193. Способ по п. 186 или 187, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают путем сравнения концентрации P1NP в образце, выделенном от указанного пациента после указанного введения, с концентрацией P1NP в образце, выделенном от указанного пациента до указанного введения.

194. Способ по любому из пп. 151 - 193, отличающийся тем, что указанное соединение и указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту ежедневно в течение около 6 недель.

195. Способ по любому из пп. 151 - 193, отличающийся тем, что указанное соединение и указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту ежедневно в течение 42 дней.

196. Набор, содержащий соединение, представленное формулой (**I**),

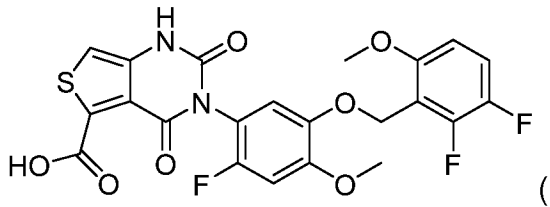


(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль и листок-вкладыш в упаковку, при этом указанный листок-вкладыш в упаковку содержит инструкции для пользователя указанного набора относительно выполнения указанного способа по любому из пп. 151 - 195.

197. Набор по п. 196, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой холиновую соль формулы (**I**).

198. Способ уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**)

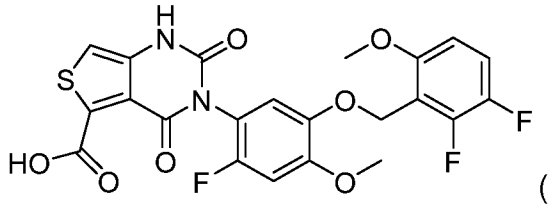


(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с препаратом прикрытия, при этом указанный препарат прикрытия содержит около 0,5 мг β17-эстрадиола и около 0,1 мг норэтиндрона ацетата.

199. Способ по п. 198, отличающийся тем, что указанный пациент имеет миому матки.

200. Способ лечения миомы матки у пациента-человека, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (**I**)



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с препаратом прикрытия, при этом указанный препарат прикрытия содержит около 0,5 мг β17-эстрадиола и около 0,1 мг норэтиндрона ацетата.

201. Способ по любому из пп. 198 - 200, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой холиновую соль формулы (**I**).

202. Способ по п. 201, отличающийся тем, что указанная холиновая соль находится в кристаллическом состоянии.

203. Способ по п. 202, отличающийся тем, что указанная холиновая соль проявляет характерные пики при рентгеновской порошковой дифрактометрии около 7,1° 2θ, около 11,5° 2θ, около 19,4° 2θ, около 21,5° 2θ, около 22,0° 2θ, около 22,6° 2θ, около 23,5° 2θ и около 26,2° 2θ.

204. Способ по п. 202 или 203, отличающийся тем, что указанная холиновая соль проявляет пики при твердотельном ЯМР ^{13}C с центрами около 55,5 ч/млн, около 57,1 ч/млн, около 58,7 ч/млн, около 69,8 ч/млн, около 98,1 ч/млн, около 110,3 ч/млн, около 111,6 ч/млн, около 113,7 ч/млн, около 118,0 ч/млн, около 145,3 ч/млн, около 149,8 ч/млн и около 155,8 ч/млн.

205. Способ по любому из пп. 202 - 204, отличающийся тем, что указанная холиновая соль проявляет пики при твердотельном ЯМР ^{19}F с центрами около -151,8 ч/млн, -145,2 ч/млн и -131,6 ч/млн.

206. Способ по любому из пп. 198 - 205, отличающийся тем, что указанное соединение вводят перорально указанному пациенту.

207. Способ по любому из пп. 198 - 206, отличающийся тем, что указанное соединение вводят указанному пациенту в дозе около 100 мг один или большее количество раз в сутки.

208. Способ по п. 207, отличающийся тем, что указанное соединение вводят указанному пациенту в дозе около 100 мг/сутки.

209. Способ по любому из пп. 198 - 206, отличающийся тем, что указанное соединение вводят указанному пациенту в дозе около 200 мг один или большее количество раз в сутки.

210. Способ по п. 209, отличающийся тем, что указанное соединение вводят указанному пациенту в дозе около 200 мг/сутки.

211. Способ по любому из пп. 198 - 210, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту один или большее количество раз в сутки.

212. Способ по п. 211, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту один раз в сутки одновременно с указанным соединением.

213. Способ по п. 211, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту один раз в сутки перед введением указанного соединения.

214. Способ по п. 211, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту один раз в сутки после введения указанного соединения.

215. Способ по п. 212, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту в форме фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение.

216. Способ по любому из пп. 198 - 215, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 50 пг/мл после введения указанного соединения указанному пациенту.

217. Способ по п. 216, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 50 пг/мл в течение от около 8 до около 15 дней после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

218. Способ по любому из пп. 198 - 217, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 20 пг/мл после введения указанного соединения указанному пациенту.

219. Способ по п. 218, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 20 пг/мл в течение от около 8 до около 15 дней после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

220. Способ по любому из пп. 198 - 219, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация β17-эстрадиола в сыворотке менее чем 10 пг/мл после введения указанного соединения указанному пациенту.

221. Способ по п. 220, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация E2 в сыворотке менее чем 10 пг/мл в течение от около 8

до около 15 дней после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

222. Способ по любому из пп. 198 - 221, отличающийся тем, что у указанного пациента развивается аменорея после введения указанного соединения указанному пациенту.

223. Способ по п. 222, отличающийся тем, что у указанного пациента развивается аменорея в течение около 2 недель после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

224. Способ по п. 223, отличающийся тем, что у указанного пациента развивается аменорея в течение около 1 недели после первого введения указанного соединения указанному пациенту.

225. Способ по любому из пп. 222 - 224, отличающийся тем, что указанная аменорея сохраняется в течение по меньшей мере 7 дней.

226. Способ по любому из пп. 222 - 225, отличающийся тем, что указанная аменорея сохраняется в течение по меньшей мере 14 дней.

227. Способ по любому из пп. 222 - 226, отличающийся тем, что указанная аменорея сохраняется в течение по меньшей мере 28 дней.

228. Способ по любому из пп. 198 - 227, отличающийся тем, что указанный пациент имеет железодефицитную анемию.

229. Способ по любому из пп. 198 - 228, отличающийся тем, что у указанного пациента достигается концентрация прогестерона в сыворотке от около 0,5 нМ до около 0,7 нМ после введения указанного соединения указанному пациенту.

230. Способ по п. 229, отличающийся тем, что указанная концентрация прогестерона в сыворотке от около 0,5 нМ до около 0,7 нМ сохраняется в течение от около 8 дней до около 42 дней.

231. Способ по любому из пп. 198 - 230, отличающийся тем, что у указанного пациента наблюдается уменьшение боли в области таза после введения указанного соединения указанному пациенту.

232. Способ по любому из пп. 298 - 231, отличающийся тем, что у указанного пациента наблюдается уменьшение боли в спине после введения указанного соединения указанному пациенту.

233. Способ по любому из пп. 198 - 232, отличающийся тем, что у указанного пациента не наблюдается снижения МПКТ более чем на 5% после введения указанного соединения указанному пациенту.

234. Способ по п. 233, отличающийся тем, что у указанного пациента не наблюдается снижения МПКТ более чем на 1% после введения указанного соединения указанному пациенту.

235. Способ по п. 233 или 234, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

236. Способ по п. 235, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают в позвоночнике или бедре указанного пациента.

237. Способ по п. 233 или 234, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают путем сравнения концентрации BAP в образце, выделенном от указанного пациента после указанного введения, с концентрацией BAP в образце, выделенном от указанного пациента до указанного введения.

238. Способ по п. 233 или 234, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают путем сравнения концентрации DPD в образце, выделенном от указанного пациента после указанного введения, с концентрацией DPD в образце, выделенном от указанного пациента до указанного введения.

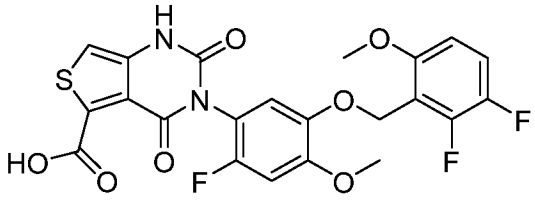
239. Способ по п. 233 или 234, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают путем сравнения концентрации CTX в образце, выделенном от указанного пациента после указанного введения, с концентрацией CTX в образце, выделенном от указанного пациента до указанного введения.

240. Способ по п. 233 или 234, отличающийся тем, что указанную МПКТ оценивают путем сравнения концентрации P1NP в образце, выделенном от указанного пациента после указанного введения, с концентрацией P1NP в образце, выделенном от указанного пациента до указанного введения.

241. Способ по любому из пп. 198 - 240, отличающийся тем, что указанное соединение и указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту ежедневно в течение около 6 недель.

242. Способ по любому из пп. 198 - 240, отличающийся тем, что указанное соединение и указанный препарат прикрытия вводят указанному пациенту ежедневно в течение 42 дней.

243. Набор, содержащий соединение, представленное формулой (**I**),

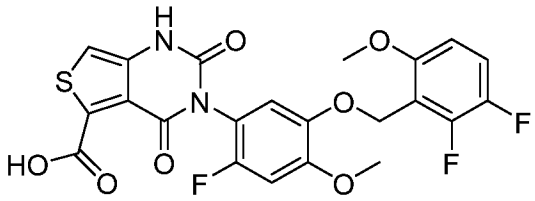


(**I**)

или его фармацевтически приемлемую соль и листок-вкладыш в упаковку, при этом указанный листок-вкладыш в упаковку содержит инструкции для пользователя указанного набора относительно выполнения указанного способа по любому из пп. 198 - 242.

244. Набор по п. 243, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой холиновую соль формулы (**I**).

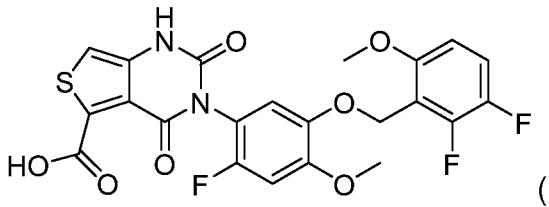
245. Способ уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека, страдающего миомой матки, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту соединения, представленного формулой (**I**),



(**I**)

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве около 100 мг в сутки, при этом указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту β17-эстрадиола в количестве около 1,0 мг в сутки и норэтиндрона ацетата в количестве около 0,5 мг в сутки.

246. Способ уменьшения объема менструальной кровопотери у пациента-человека, страдающего миомой матки, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту соединения, представленного формулой (**I**),



(**I**)

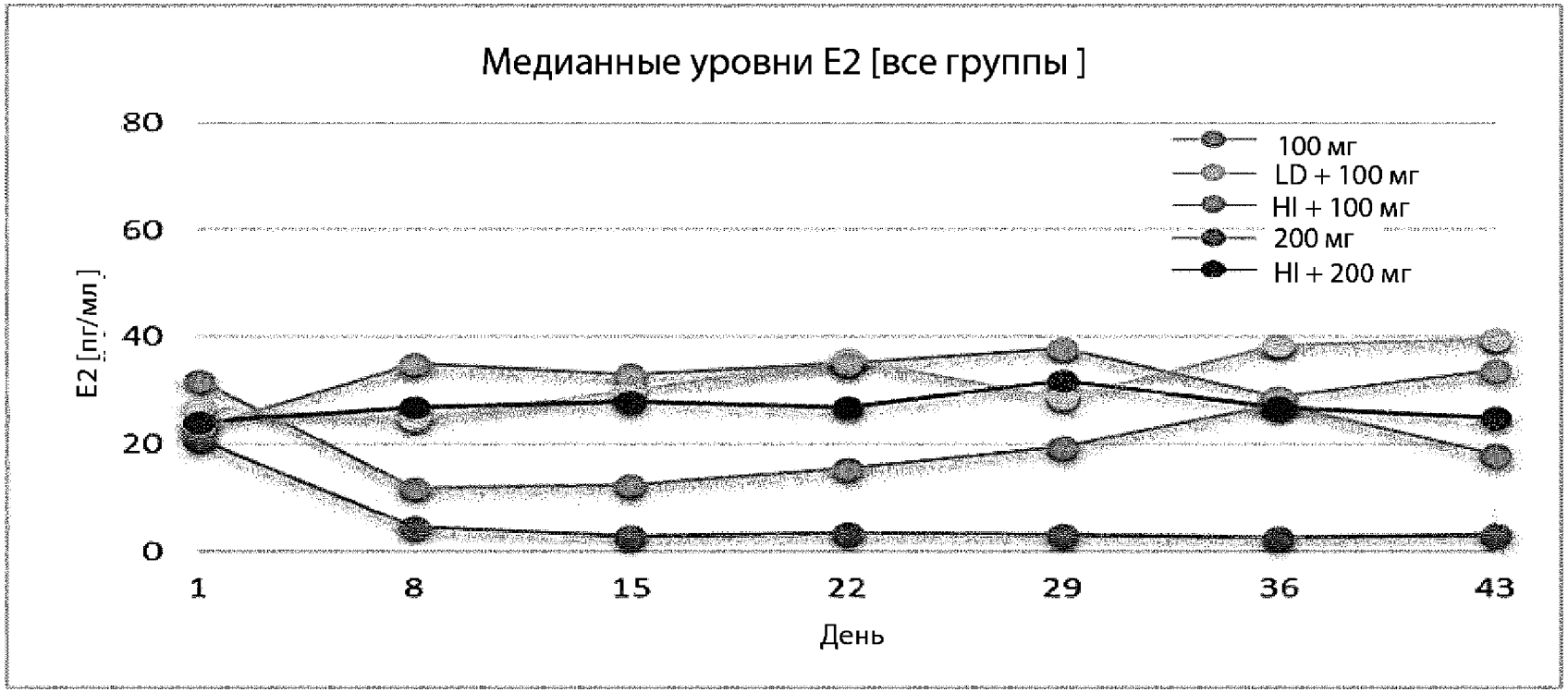
или его фармацевтически приемлемой соли в количестве около 200 мг в сутки, при этом указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту β17-эстрадиола в количестве около 1,0 мг в сутки и норэтиндрона ацетата в количестве около 0,5 мг в сутки.

247. Способ по п. 245 или 246, отличающийся тем, что указанное соединение, β17-эстрадиол и норэтиндрона ацетат вводят указанному пациенту в течение периода лечения от около 4 недель до около 52 недель.

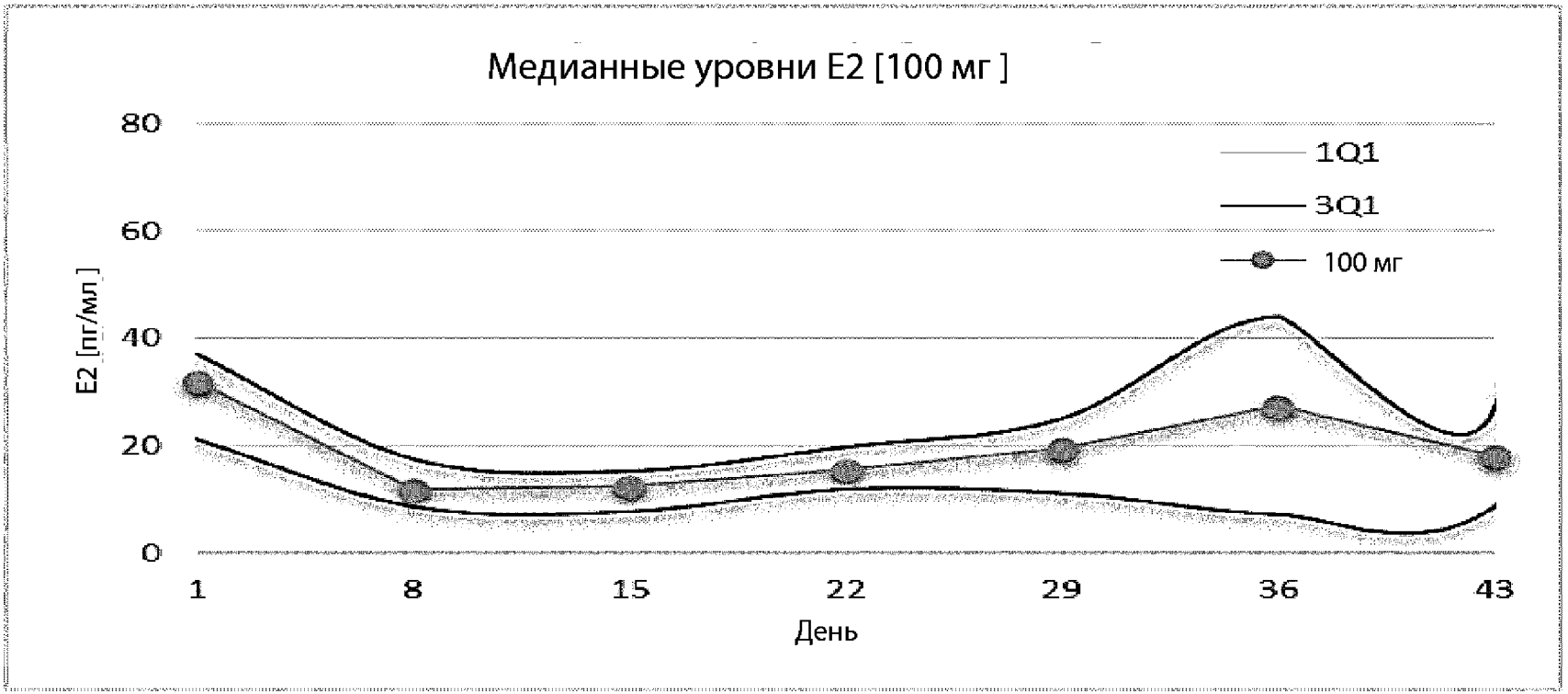
248. Способ по п. 245 или 246, отличающийся тем, что указанное соединение, β17-эстрадиол и норэтиндрона ацетат вводят указанному пациенту в течение периода лечения от около 4 недель до около 48 недель.

249. Способ по п. 245 или 246, отличающийся тем, что указанное соединение, β17-эстрадиол и норэтиндрона ацетат вводят указанному пациенту в течение периода лечения от около 4 недель до около 24 недель.

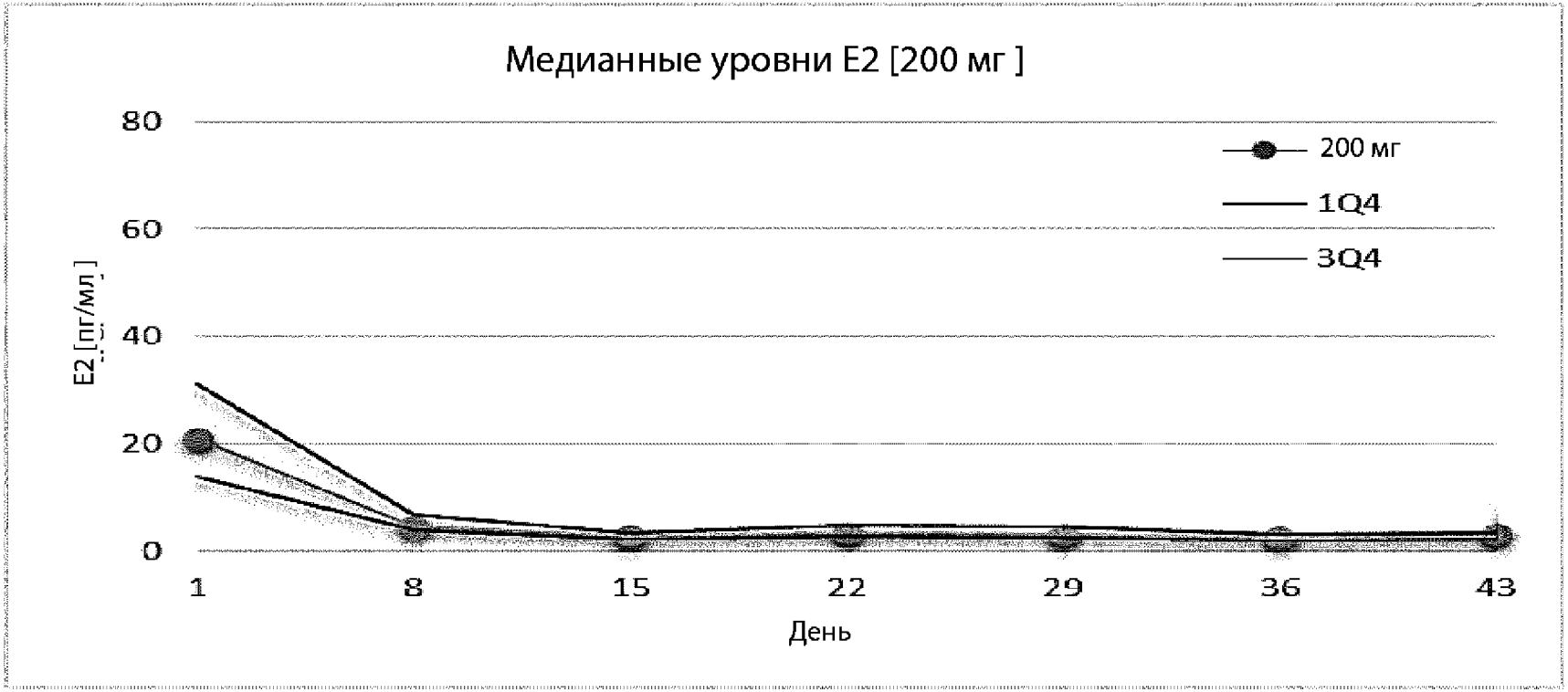
Фиг. 1


Медианные уровни E2 [все группы]
80
60
40
20
0
E2 [пг/мл]
1
8
15
22
29
36
43
День
100 мг
LD + 100 мг
HI + 100 мг
200 мг
HI + 200 мг

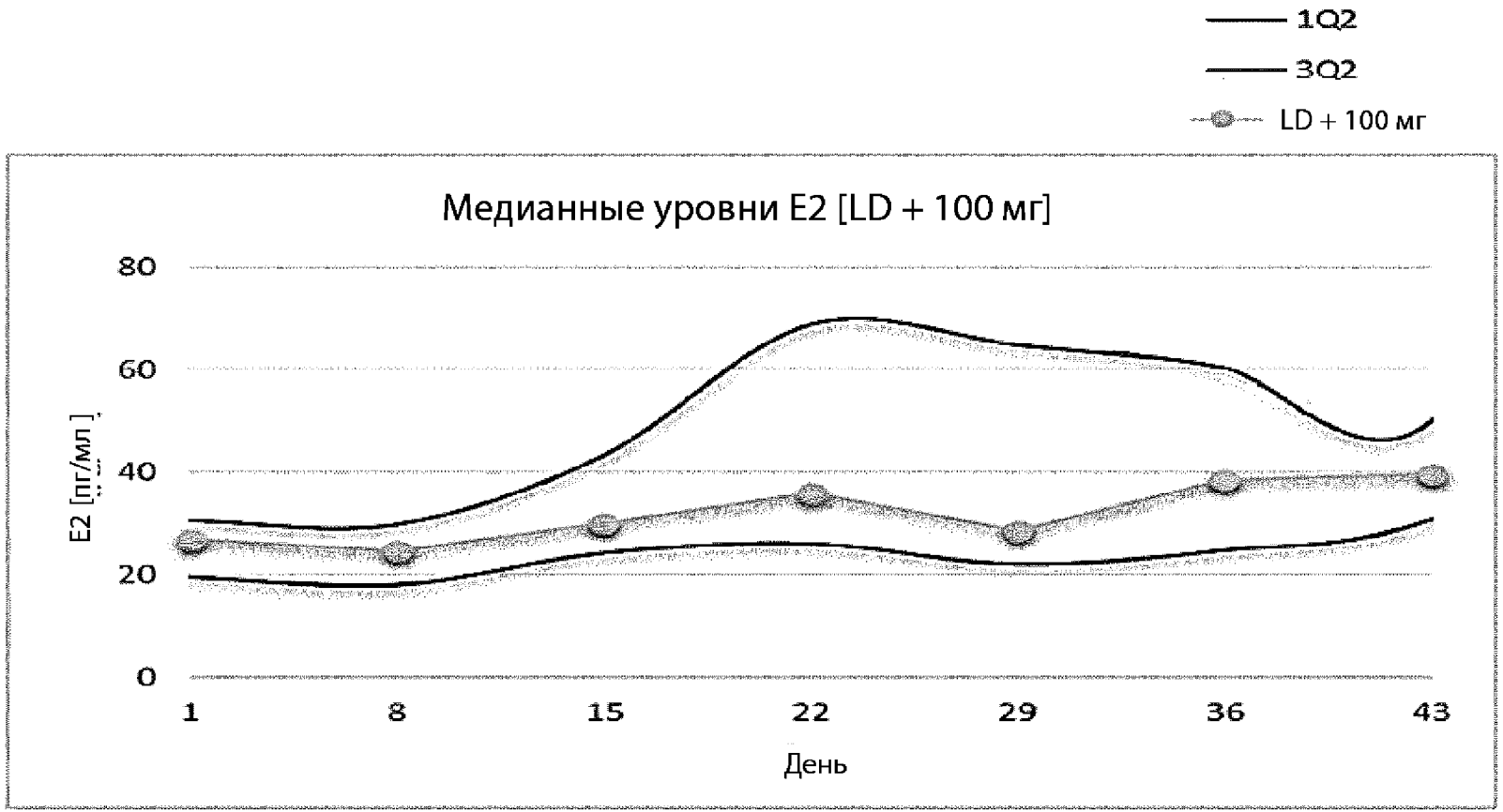
Фиг. 2


Медианные уровни E2 [100 мг]
80
60
40
20
0
E2 [пг/мл]
1Q1
3Q1
100 мг
1
8
15
22
29
36
43
День

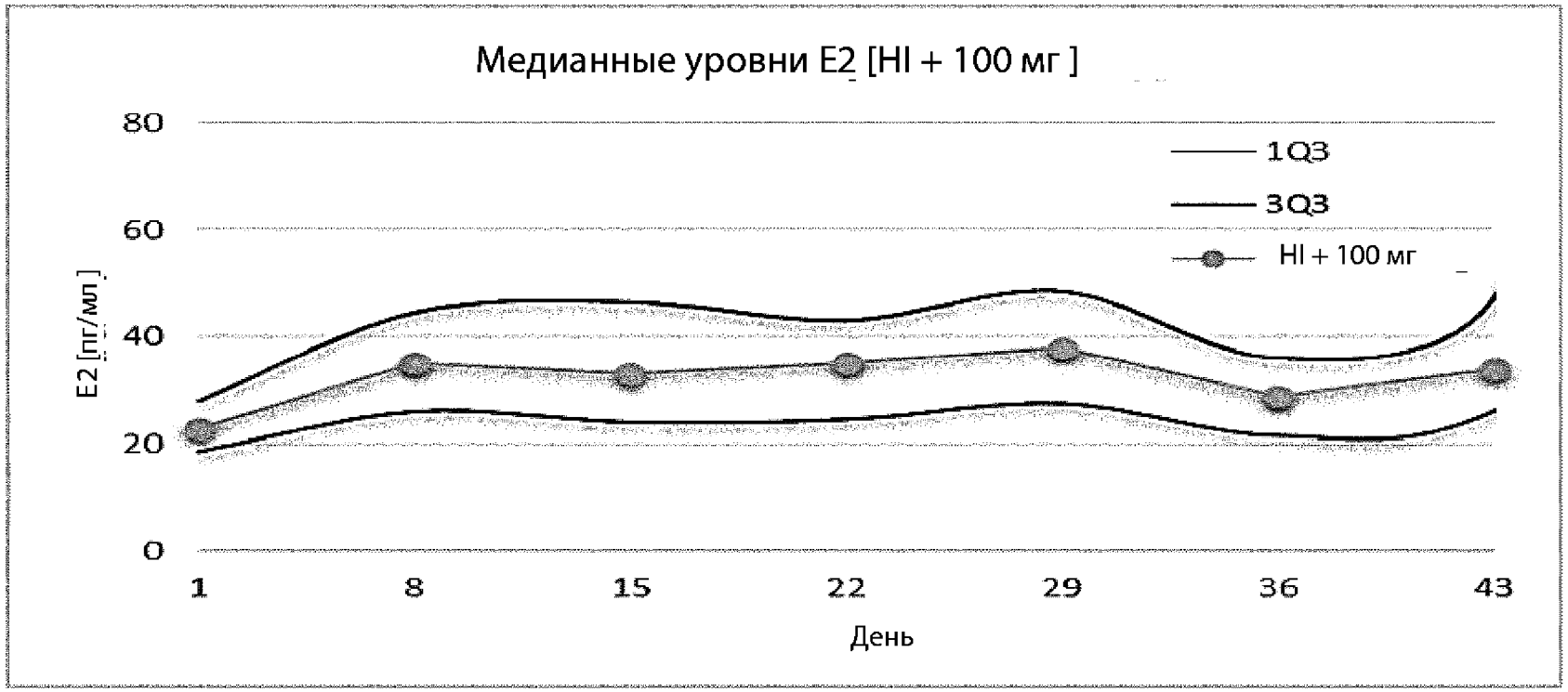
Фиг. 3


Медианные уровни E2 [200 мг]
80
60
40
20
0
E2 [пг/мл]
1
8
15
22
29
36
43
День
200 мг
1Q4
3Q4

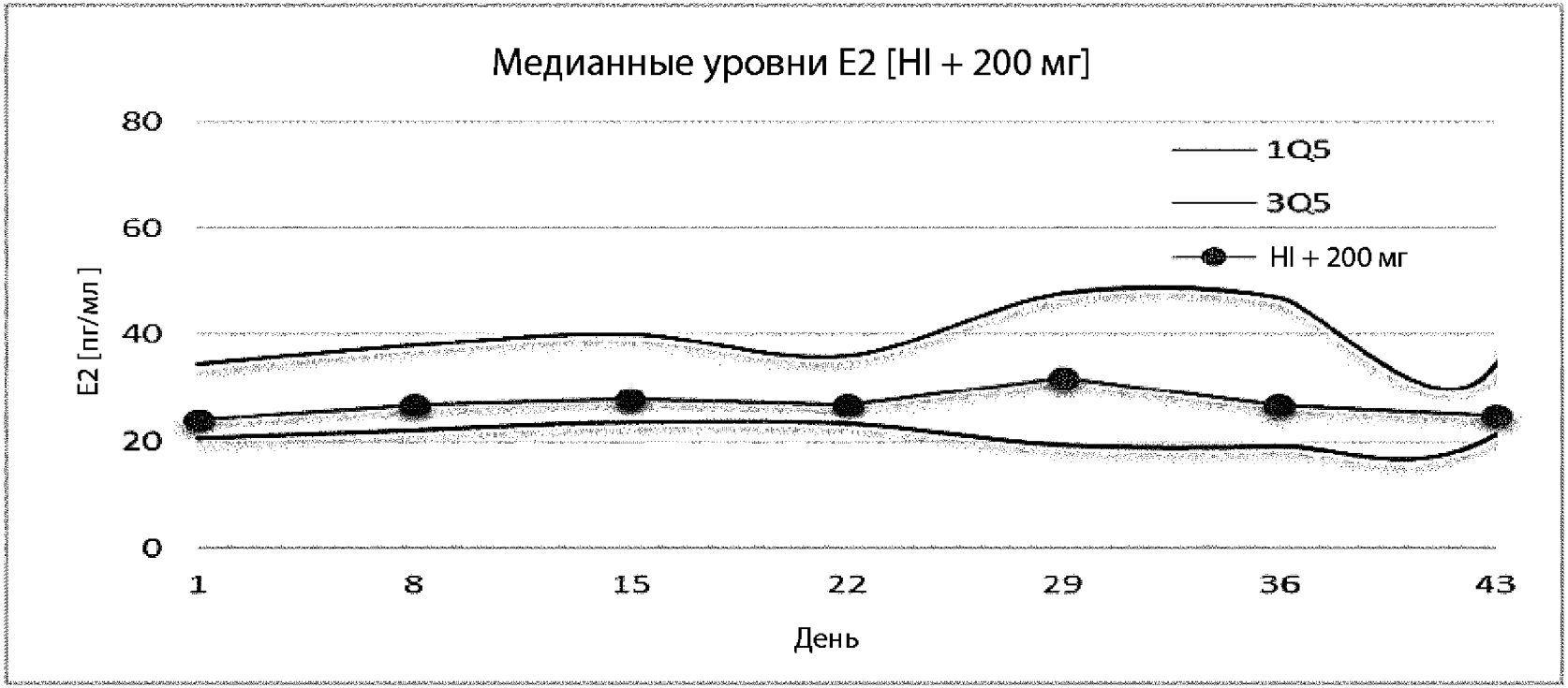
Фиг. 4


1Q2
3Q2
LD + 100 мг
Медианные уровни E2 [LD + 100 мг]
80
60
40
20
0
E2 [пг/мл]
1
8
15
22
29
36
43
День

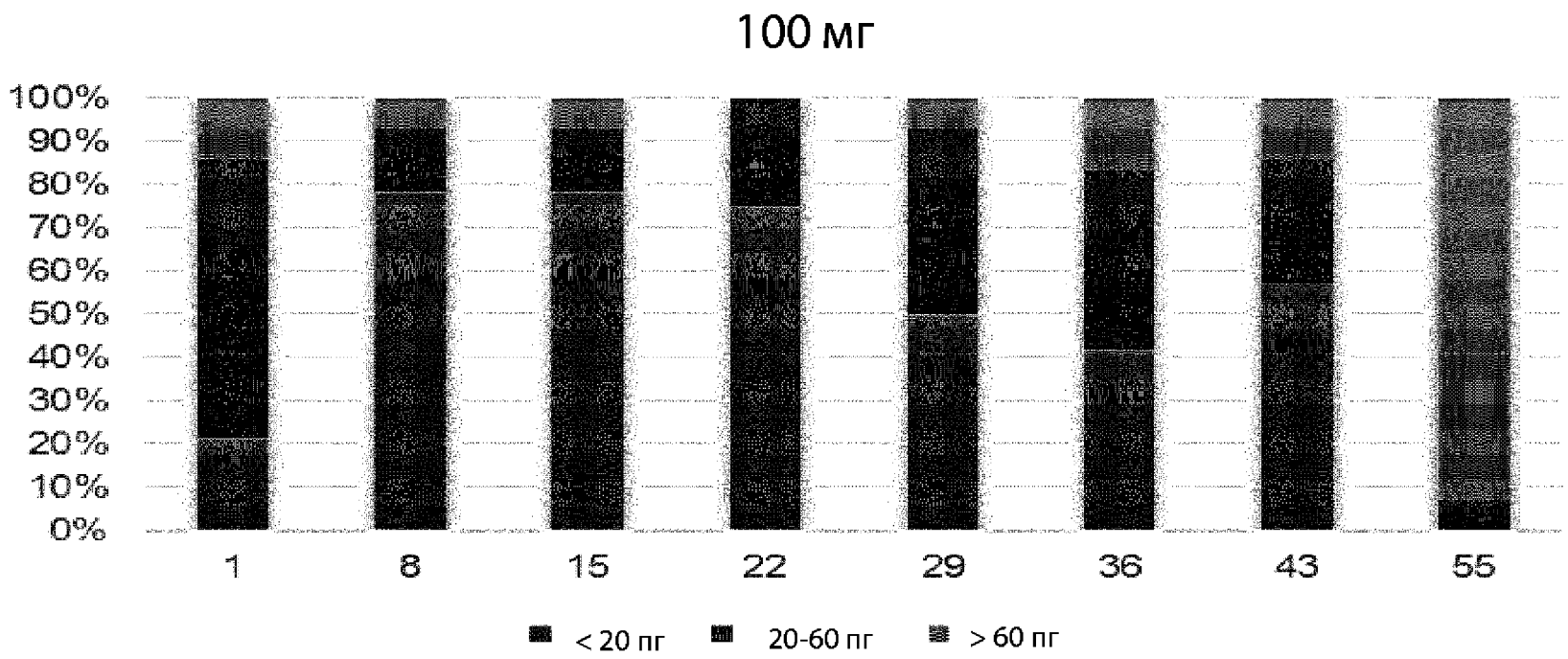
Фиг. 5


Медианные уровни E2 [HI + 100 мг]
80
60
40
20
0
E2 [пг/мл]
1
8
15
22
29
36
43
День
1Q3
3Q3
HI + 100 мг

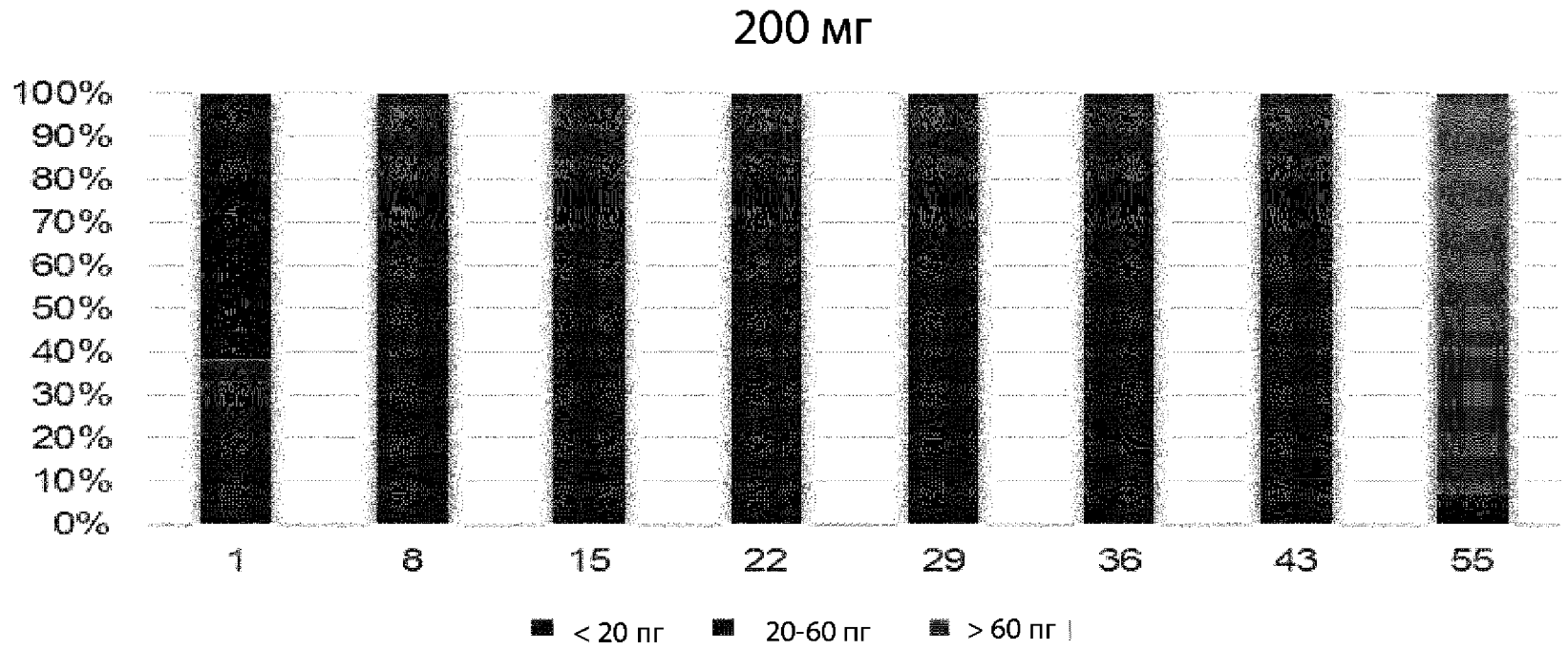
Фиг. 6


Медианные уровни E2 [HI + 200 мг]
80
60
40
20
0
E2 [пг/мл]
1
8
15
22
29
36
43
День
1Q5
3Q5
HI + 200 мг

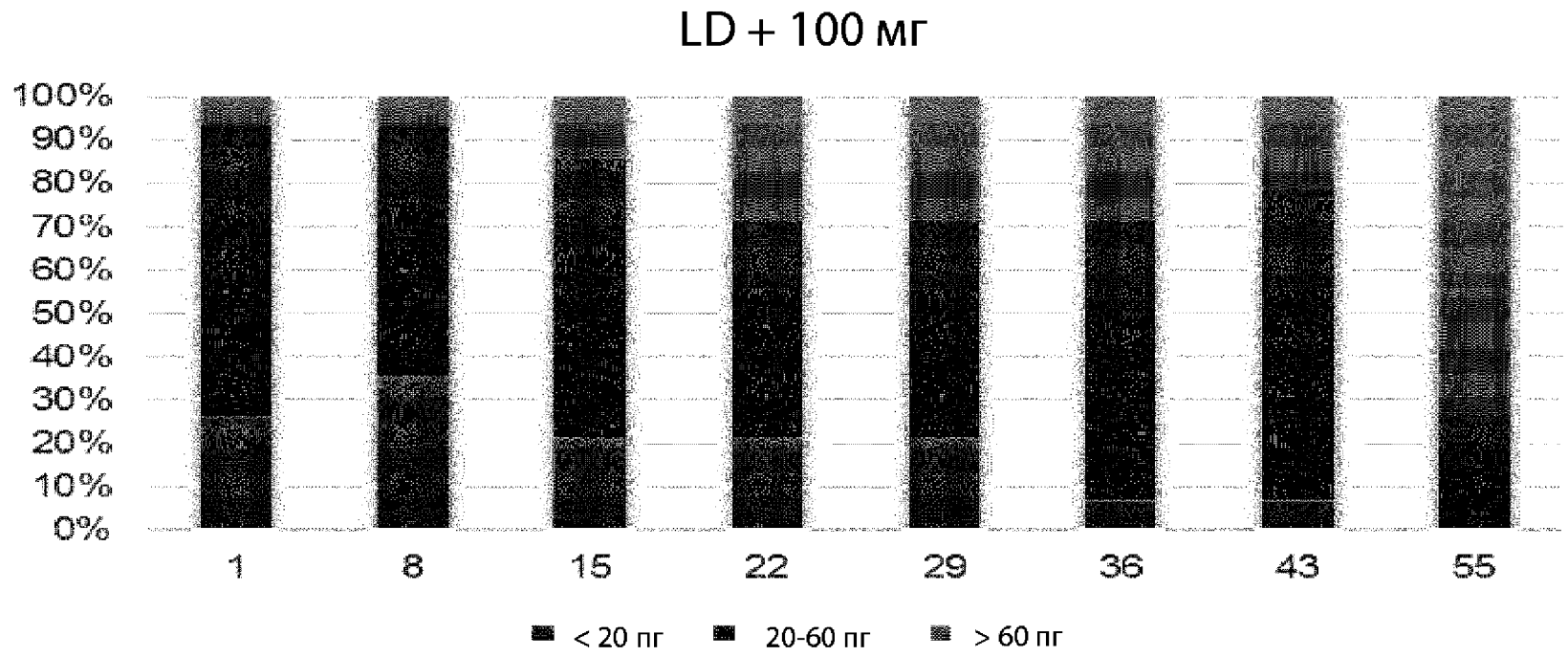
Фиг. 7


100 мг
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
1
8
15
22
29
36
43
55
< 20 пг
20-60 пг
> 60 пг

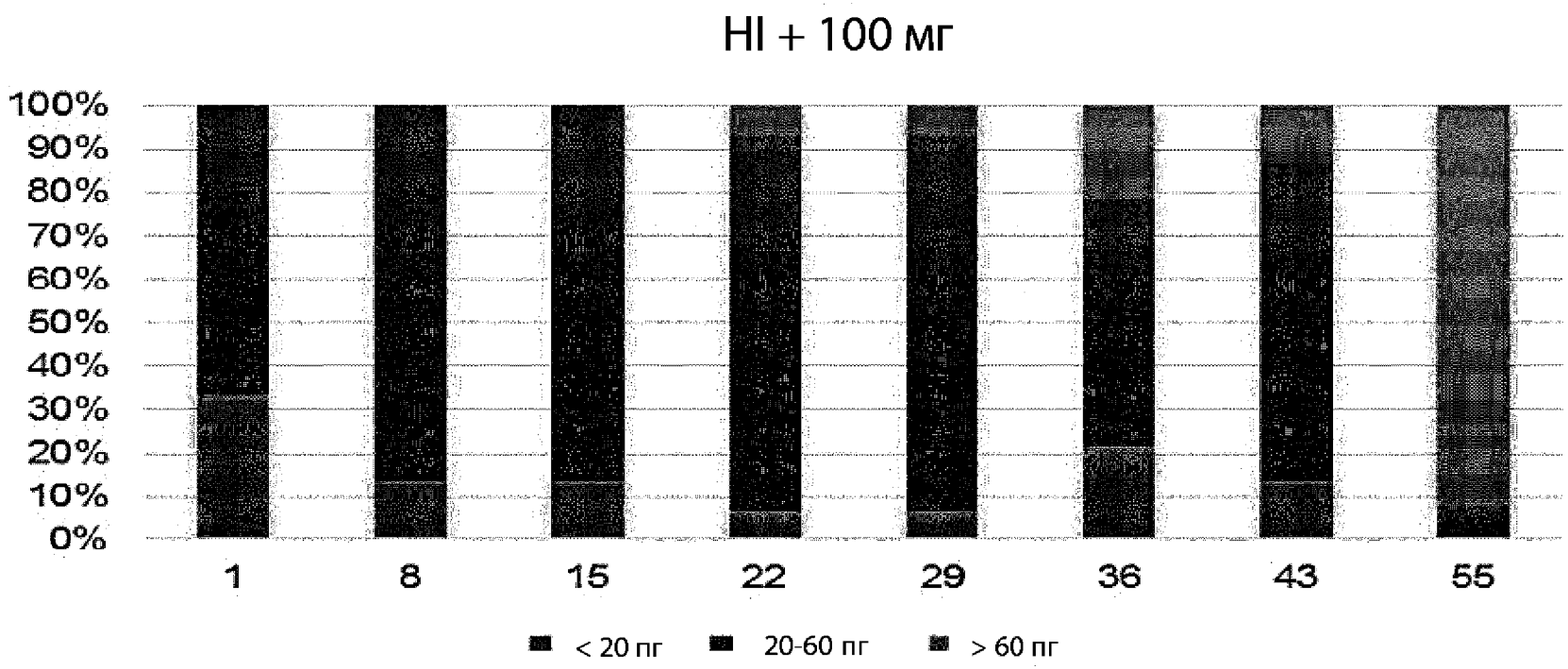
Фиг. 8


200 мг
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
1
8
15
22
29
36
43
55
< 20 пг
20-60 пг
> 60 пг

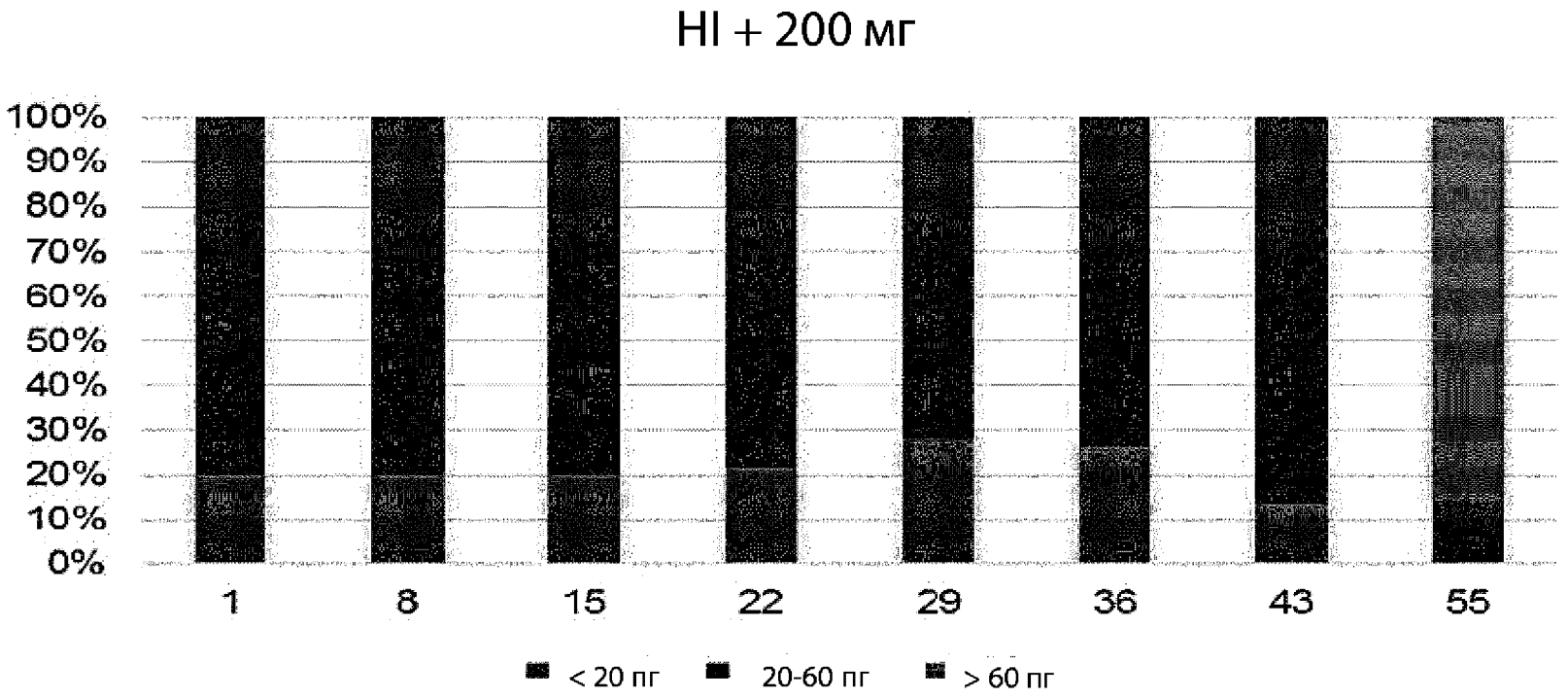
Фиг. 9


LD + 100 мг
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
1
8
15
22
29
36
43
55
< 20 пг
20-60 пг
> 60 пг

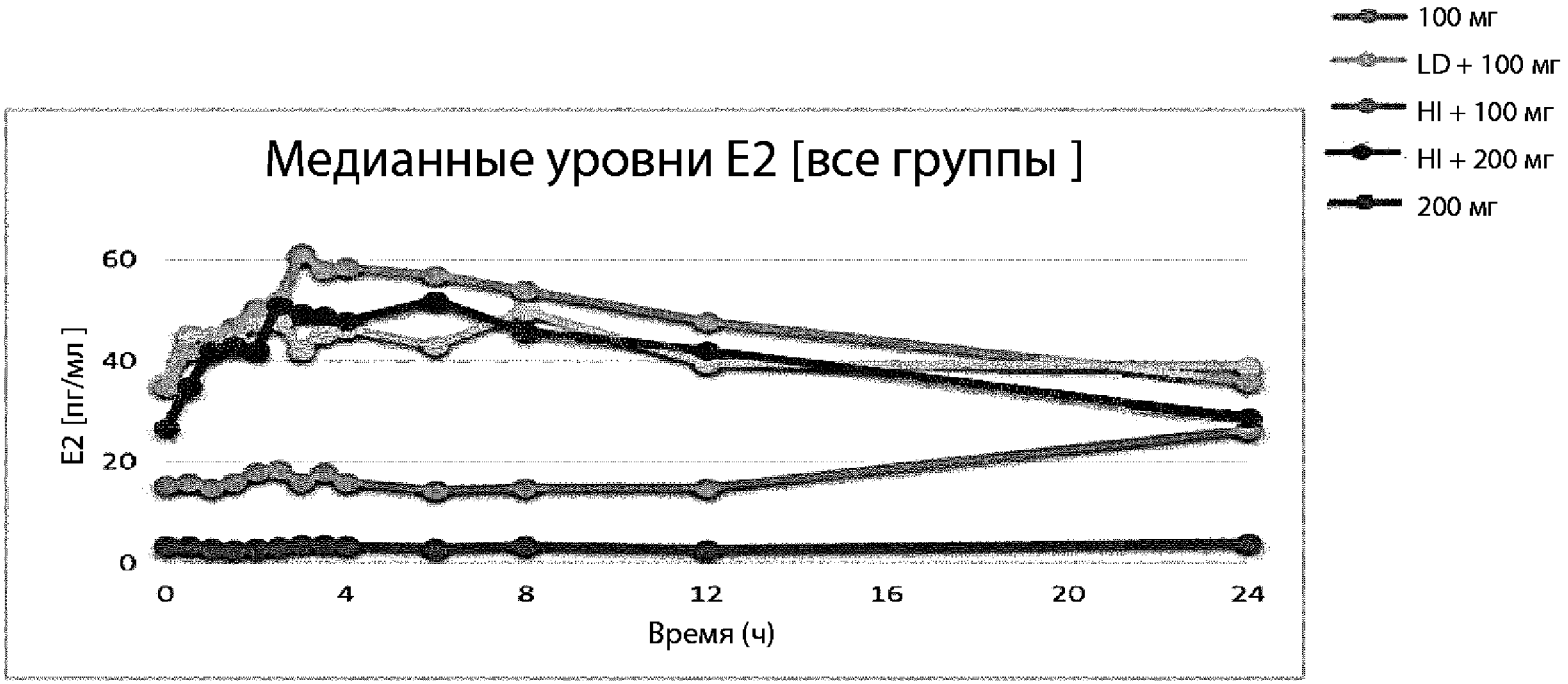
Фиг. 10


HI + 100 мг
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
1
8
15
22
29
36
43
55
< 20 пг
20-60 пг
> 60 пг

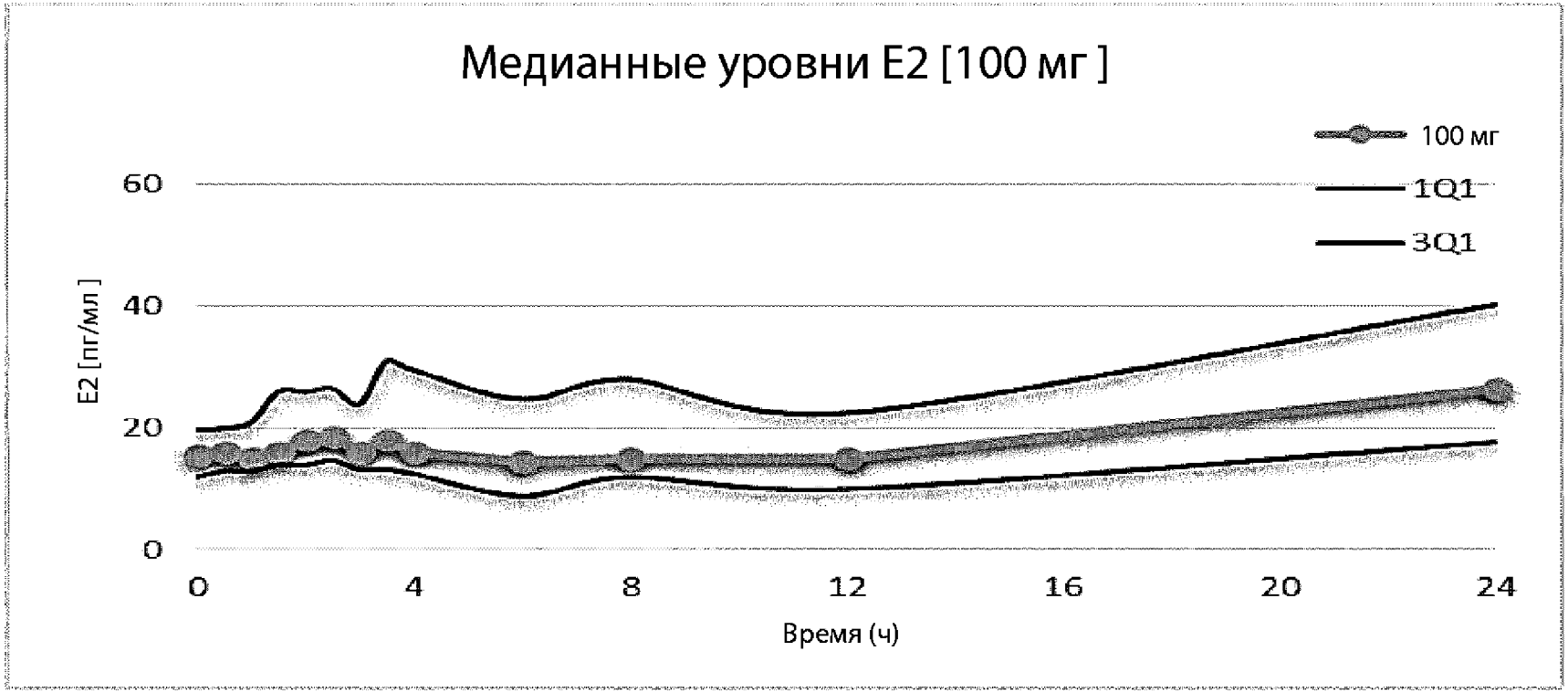
Фиг. 11


HI + 200 мг
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
1
8
15
22
29
36
43
55
< 20 пг
20-60 пг
> 60 пг

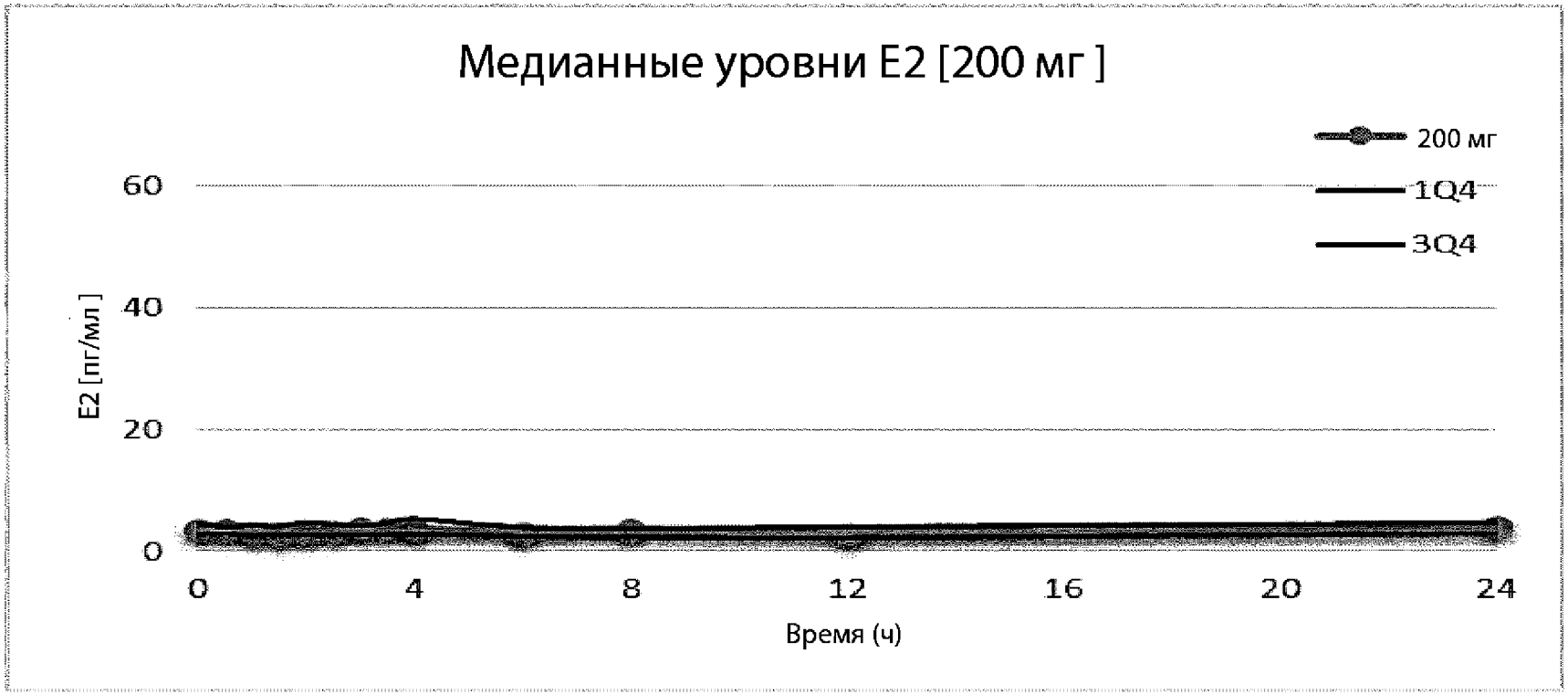
Фиг. 12


Медианные уровни E2 [все группы]
E2 [пг/мл]
60
40
20
0
0
4
8
12
16
20
24
Время (ч)
100 мг
LD + 100 мг
HI + 100 мг
HI + 200 мг
200 мг

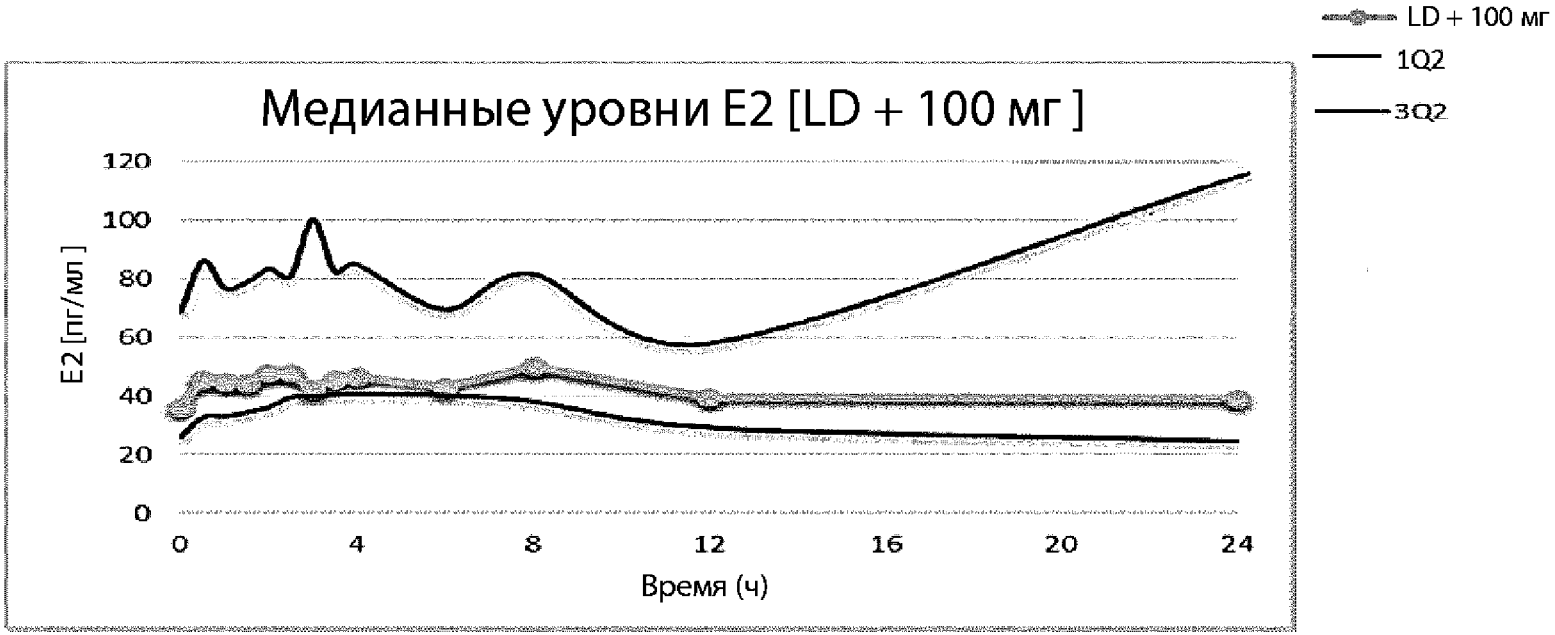
Фиг. 13


Медианные уровни E2 [100 мг]
100 мг
1Q1
3Q1
E2 [пг/мл]
60
40
20
0
0
4
8
12
16
20
24
Время (ч)

Фиг. 14


Медианные уровни E2 [200 мг]
200 мг
1Q4
3Q4
60
40
20
0
E2 [пг/мл]
0
4
8
12
16
20
24
Время (ч)

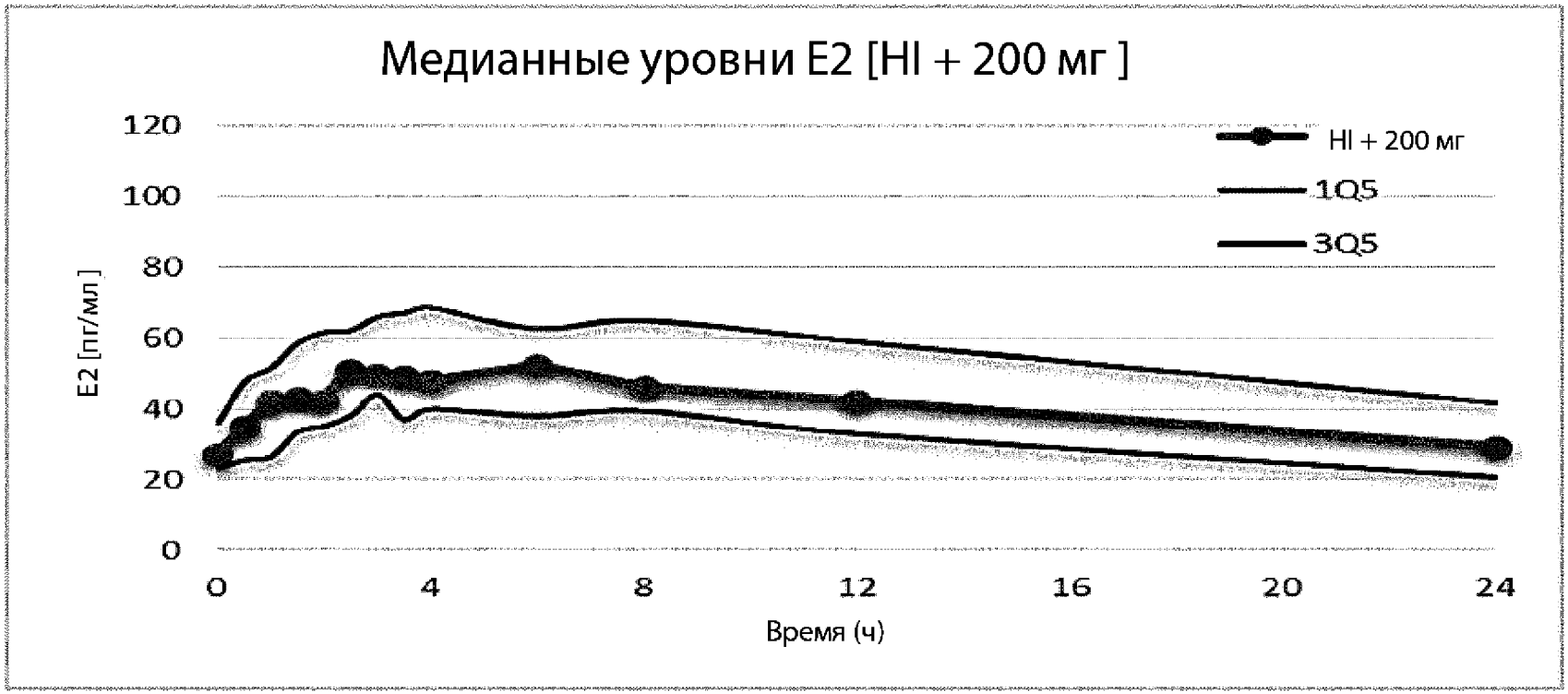
Фиг. 15


Медианные уровни E2 [LD + 100 мг]
E2 [пг/мл]
120
100
80
60
40
20
0
0
4
8
12
16
20
24
Время (ч)
LD + 100 мг
1Q2
3Q2

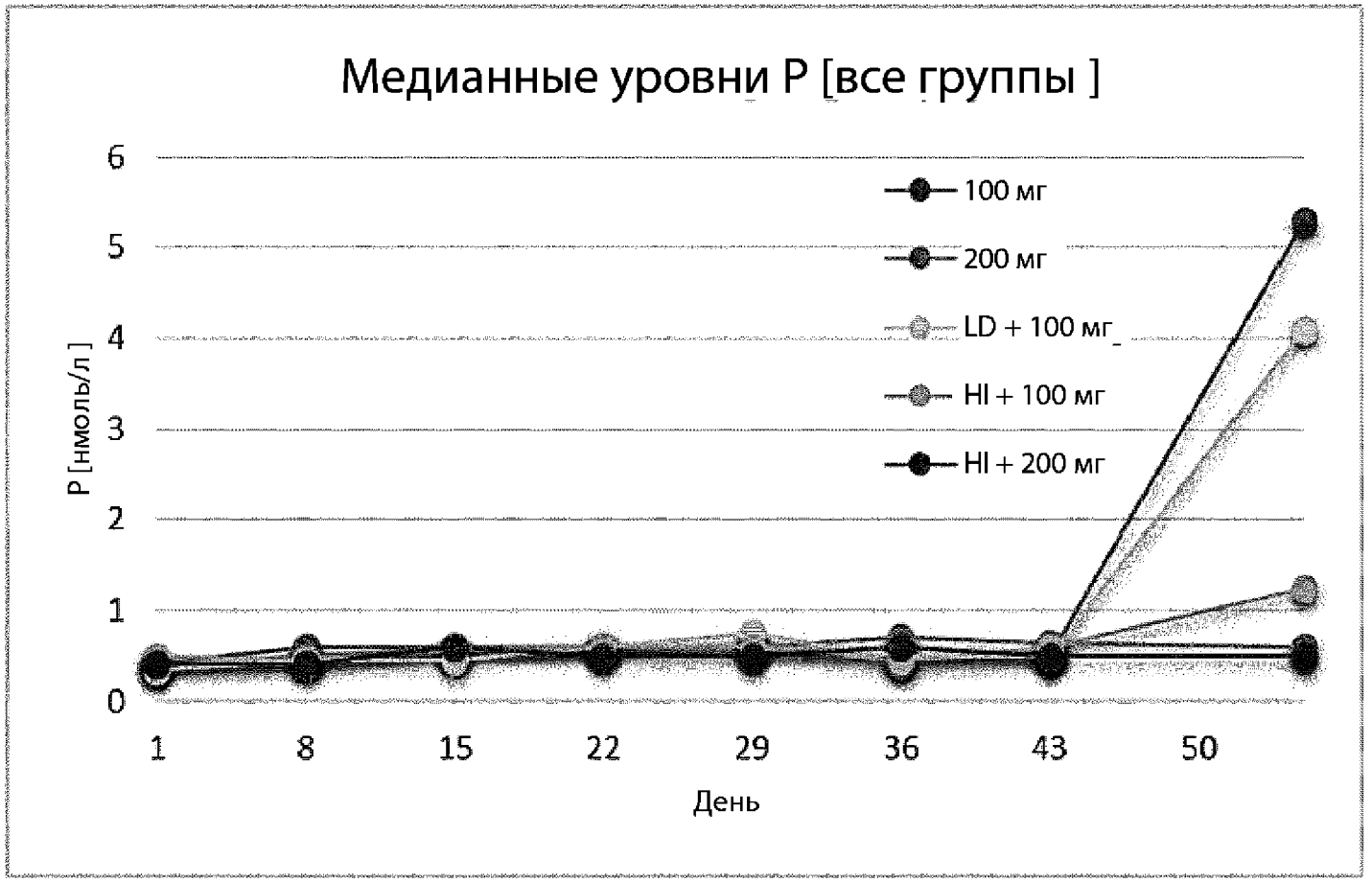
Фиг. 16

Медианные уровни E2 [HI + 100 мг]
120
100
80
60
40
20
0
E2 [пг/мл]
0
4
8
12
16
20
24
Время (ч)
HI + 100 мг
1Q3
3Q3

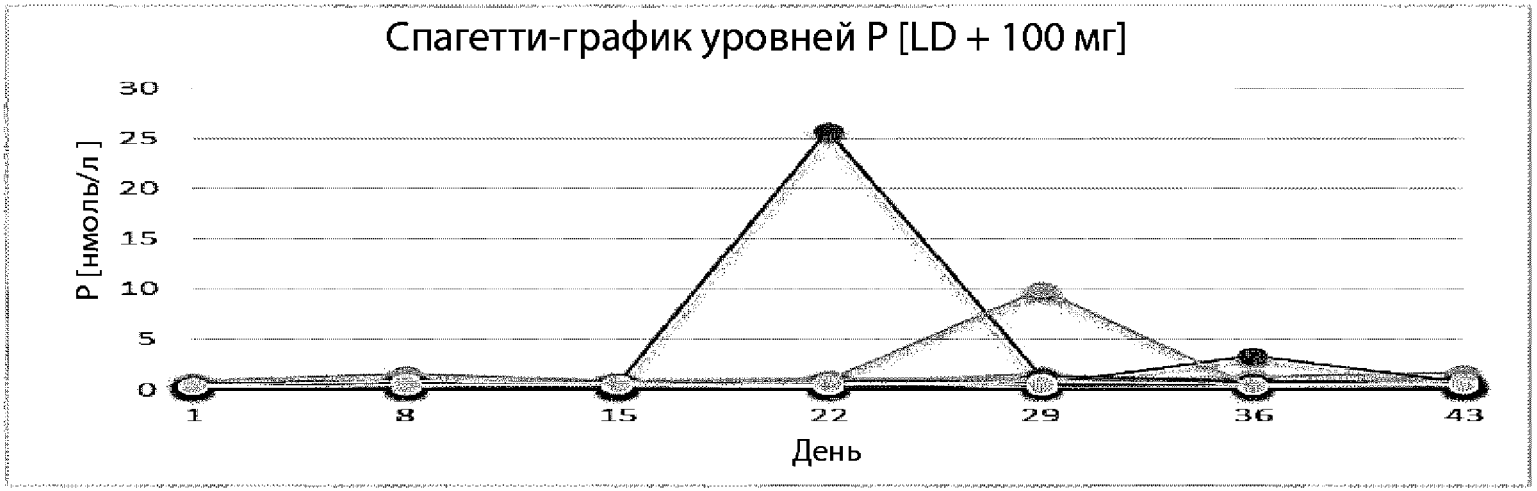
Фиг. 17


Медианные уровни E2 [HI + 200 мг]
120
100
80
60
40
20
0
E2 [пг/мл]
0
4
8
12
16
20
24
Время (ч)
HI + 200 мг
1Q5
3Q5

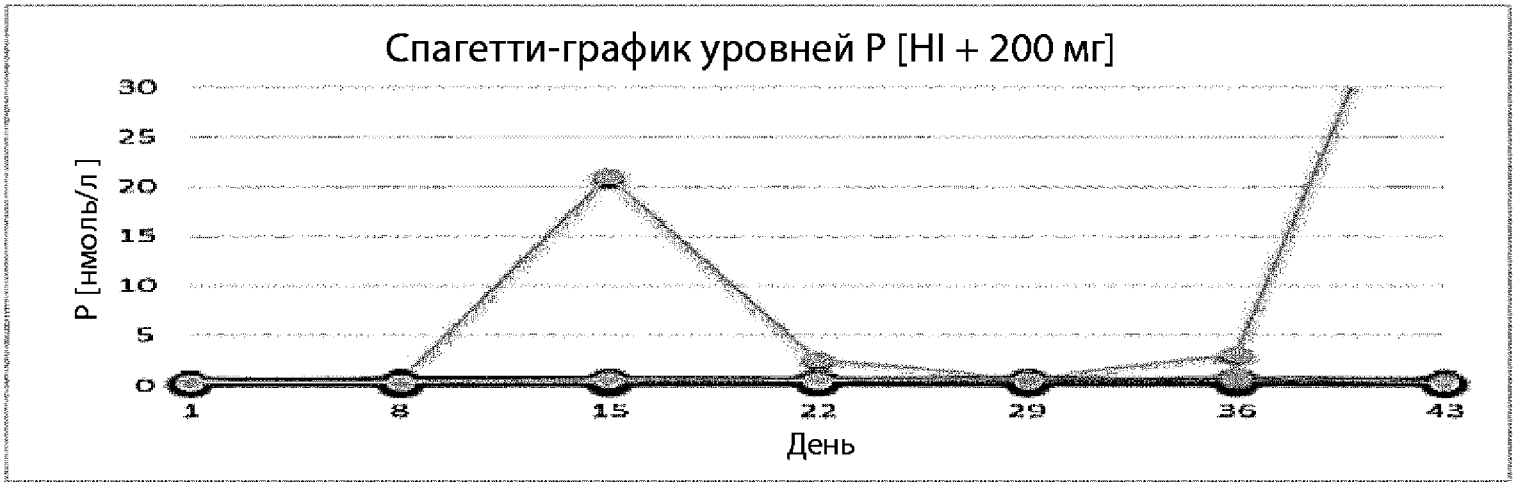
Фиг. 18


Медианные уровни P [все группы]
P [нмоль/л]
6
5
4
3
2
1
0
1
8
15
22
29
36
43
50
День
100 мг
200 мг
LD + 100 мг
HI + 100 мг
HI + 200 мг

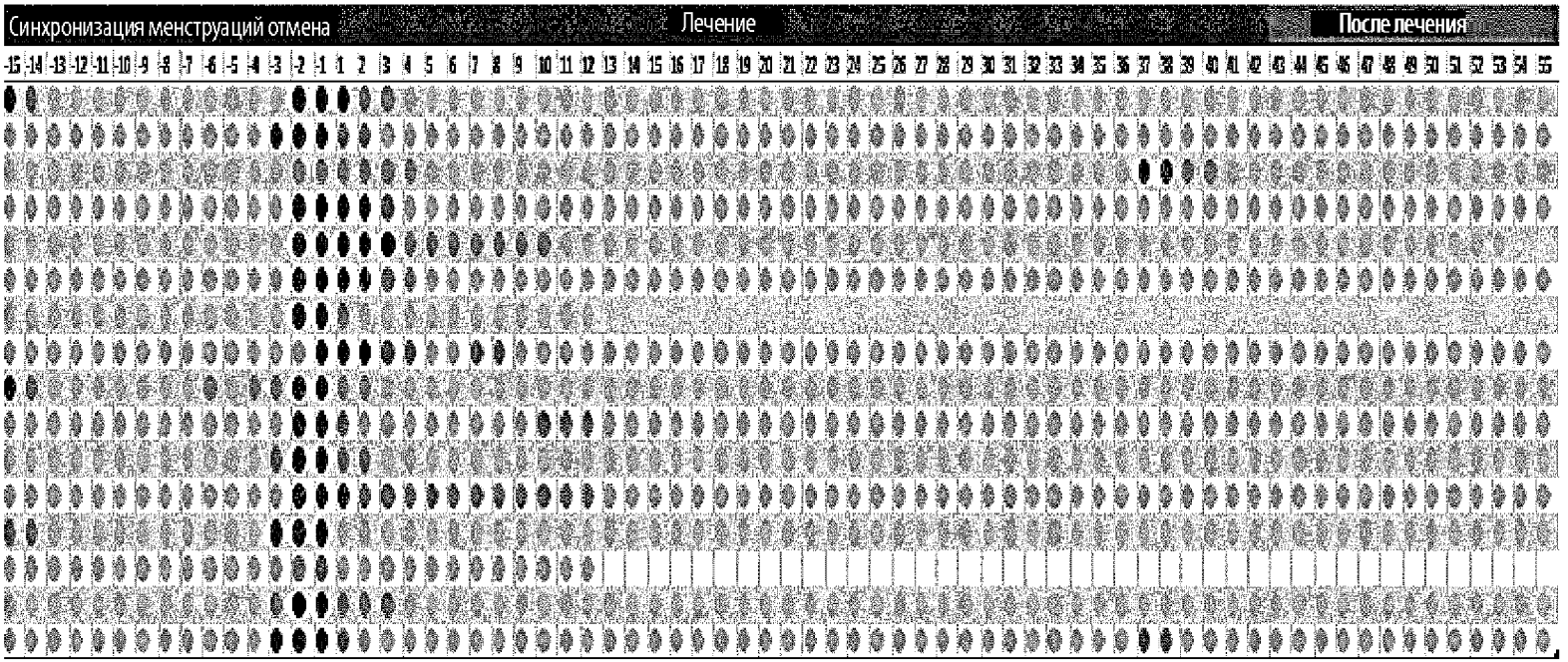
Фиг. 19A



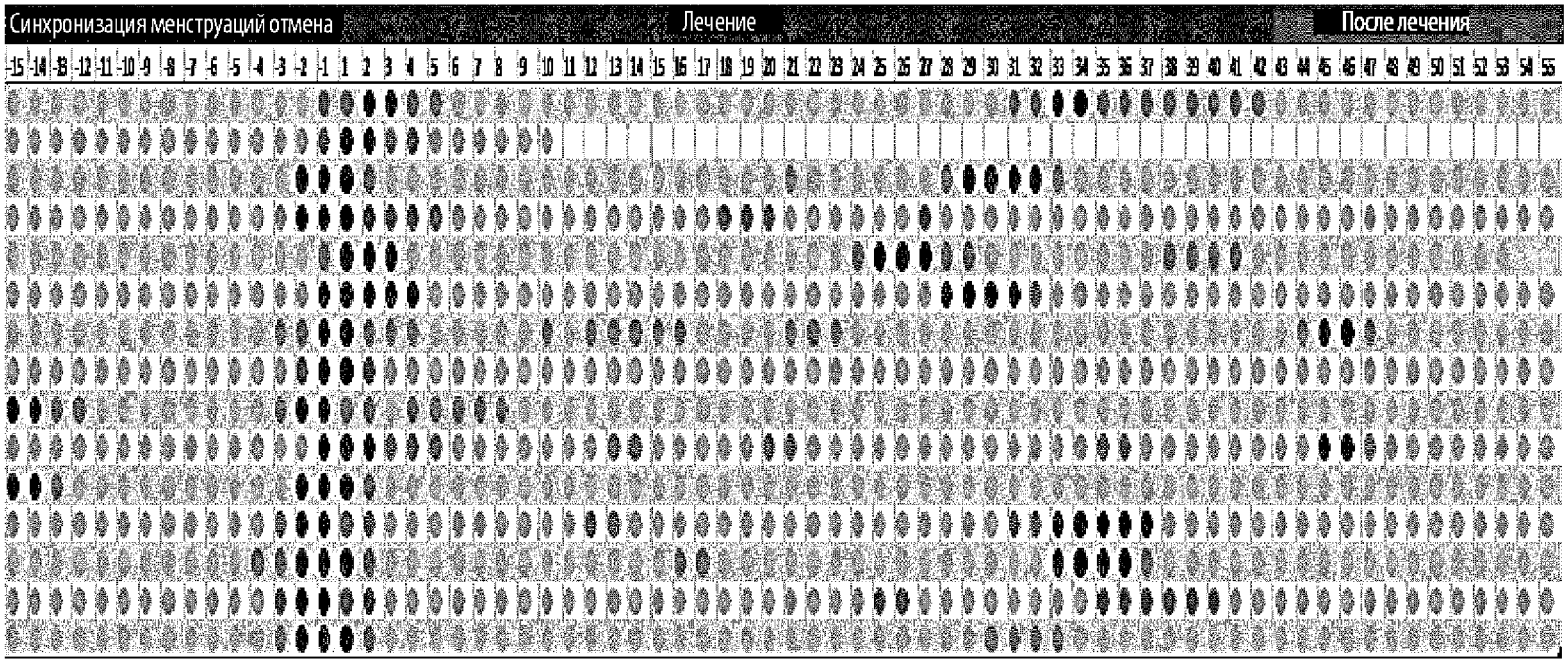
Фиг. 19B



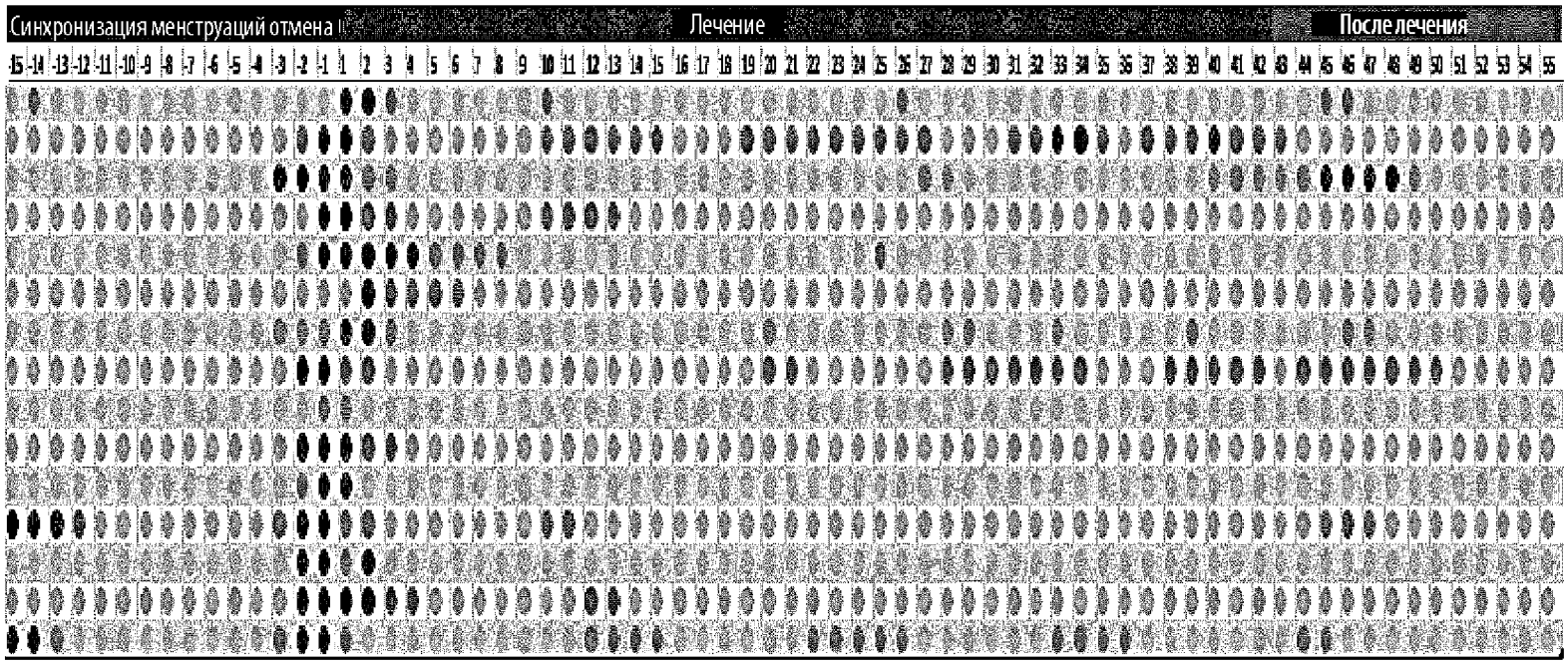
Фиг. 20


Синхронизация менструаций отмена
Лечение
После лечения
-15 -14 -13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 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 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55

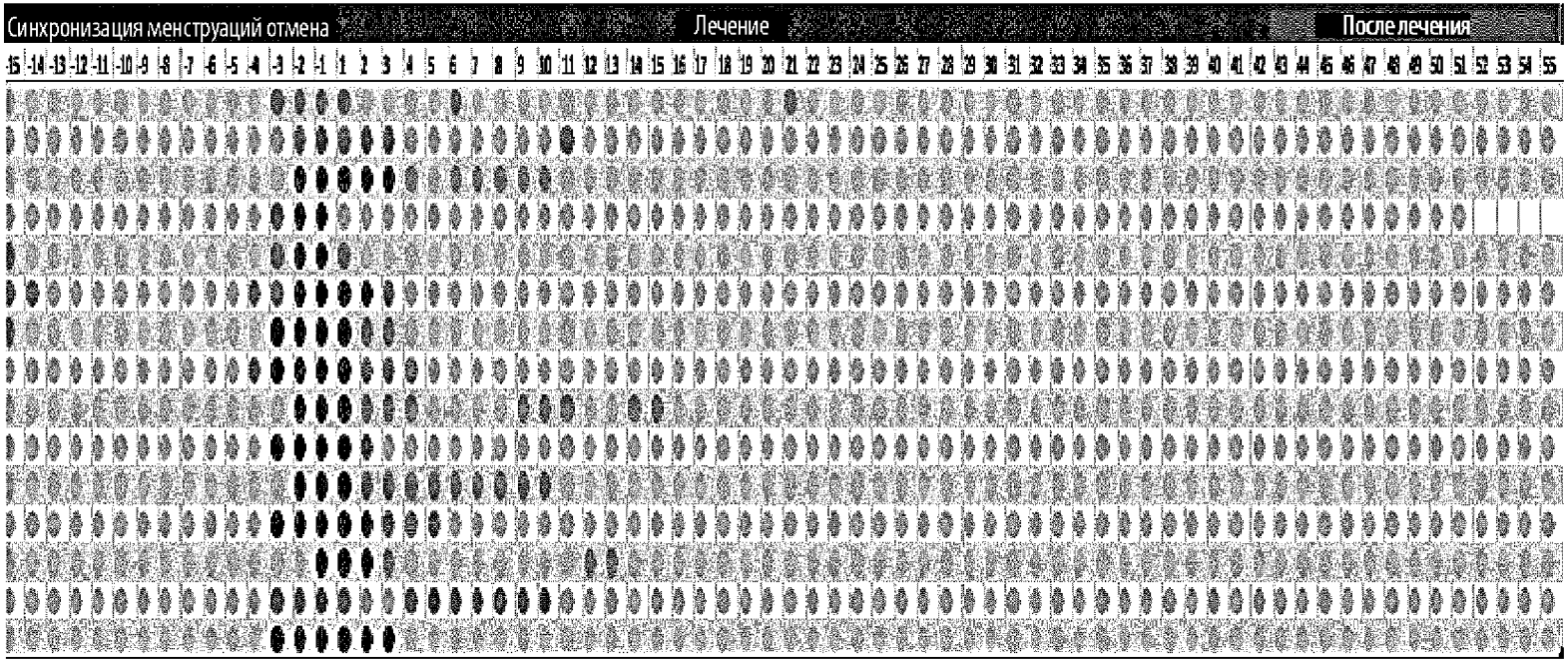
Фиг. 21


Синхронизация менструаций отмена
Лечение
После лечения
-15 -14 -13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 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 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55

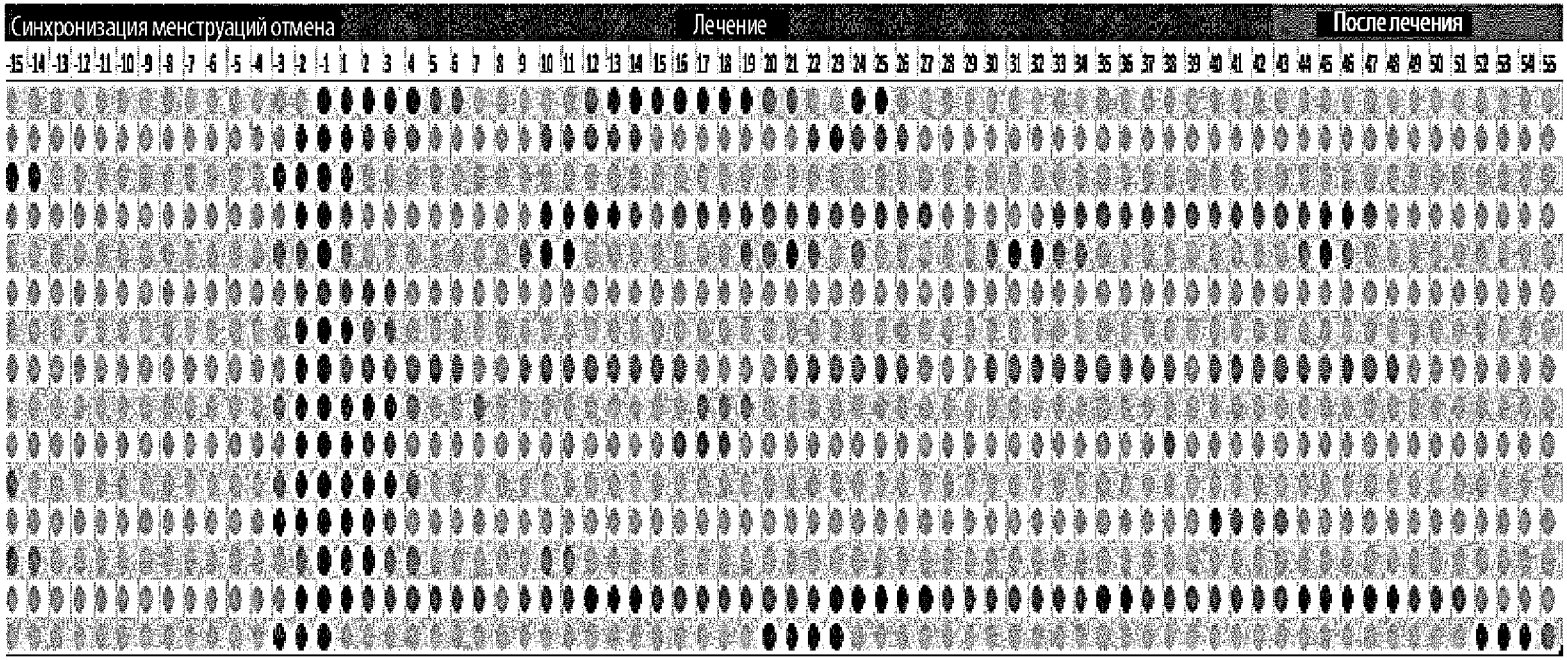
Фиг. 22



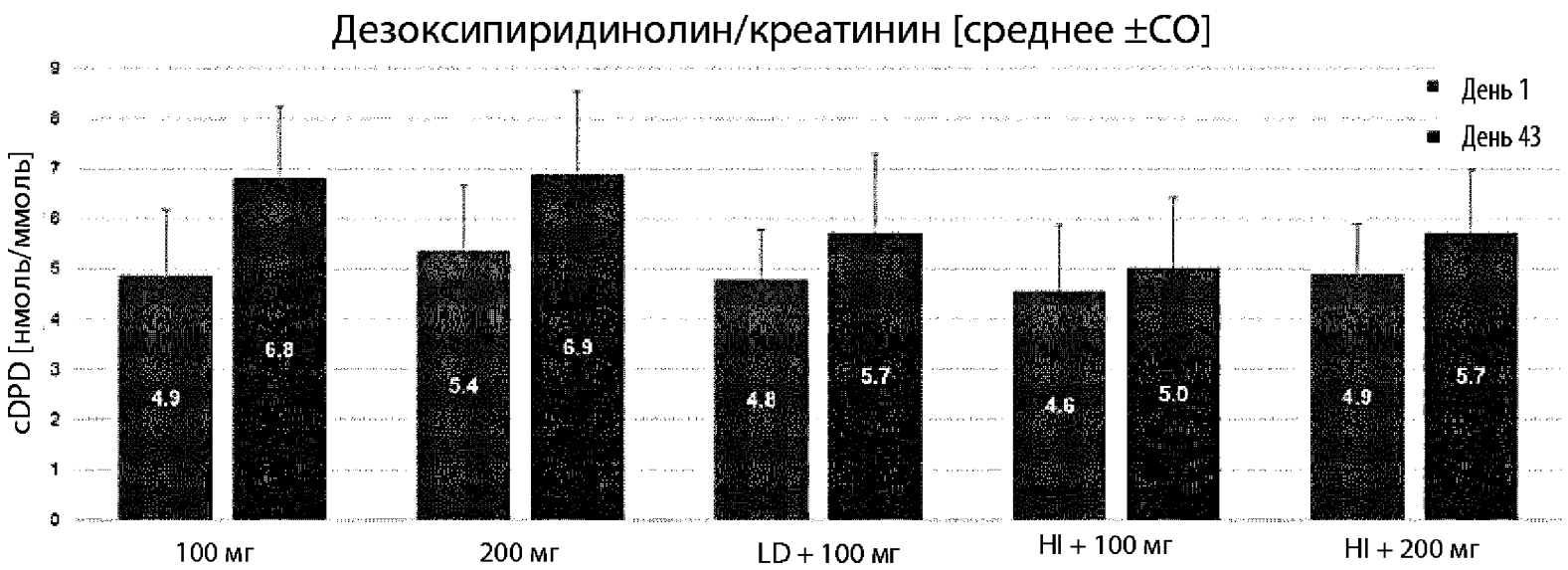
Фиг. 23


Синхронизация менструаций отмена
Лечение
После лечения
-15 -14 -13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 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 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55

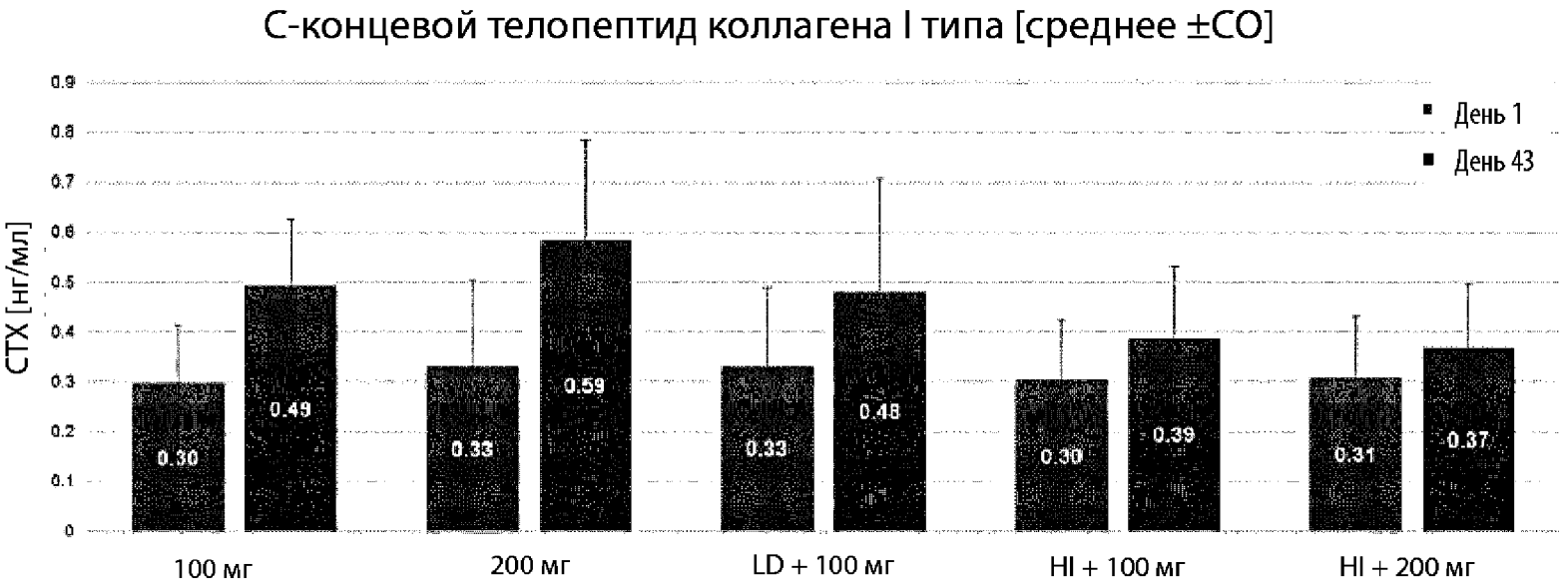
Фиг. 24


Синхронизация менструаций отмена
Лечение
После лечения
-15 -14 -13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 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 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55

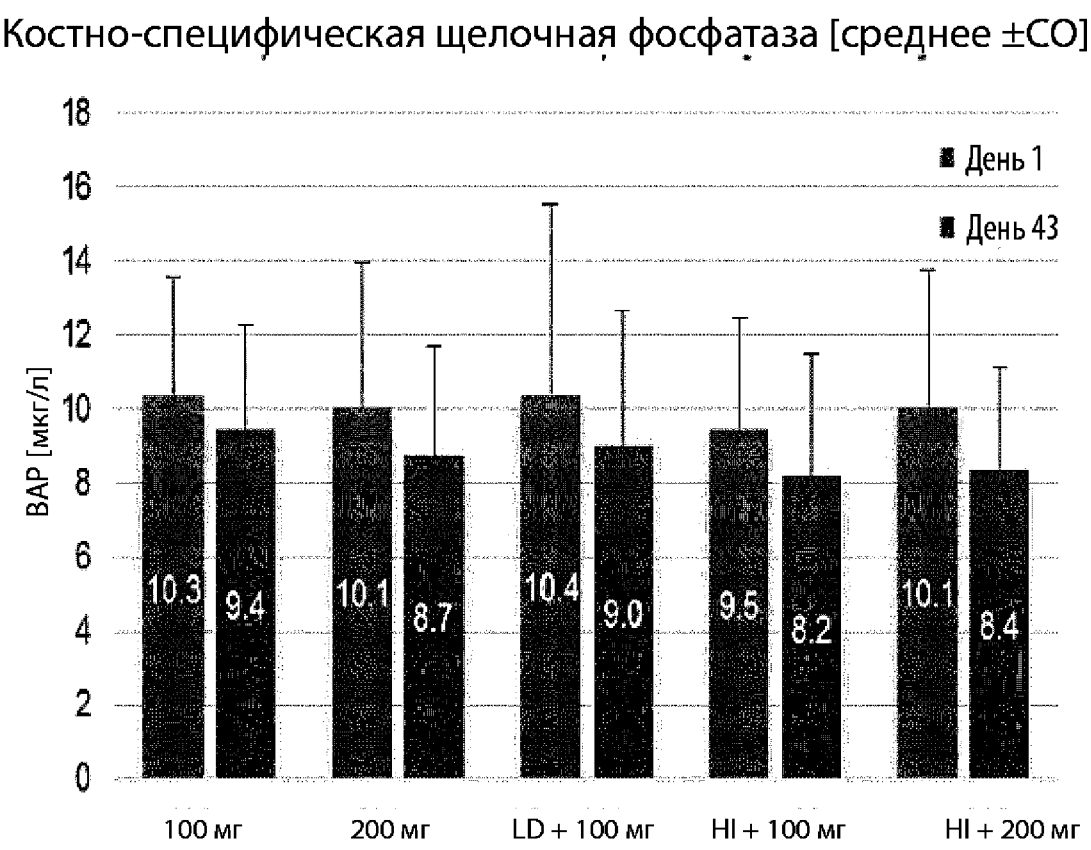
Фиг. 25


Дезоксипиридинолин/креатинин [среднее ±СО]
cDPD [нмоль/ммоль]
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
День 1
День 43
4.9
6.8
5.4
6.9
4.8
5.7
4.6
5.0
4.9
5.7
100 мг
200 мг
LD + 100 мг
HI + 100 мг
HI + 200 мг

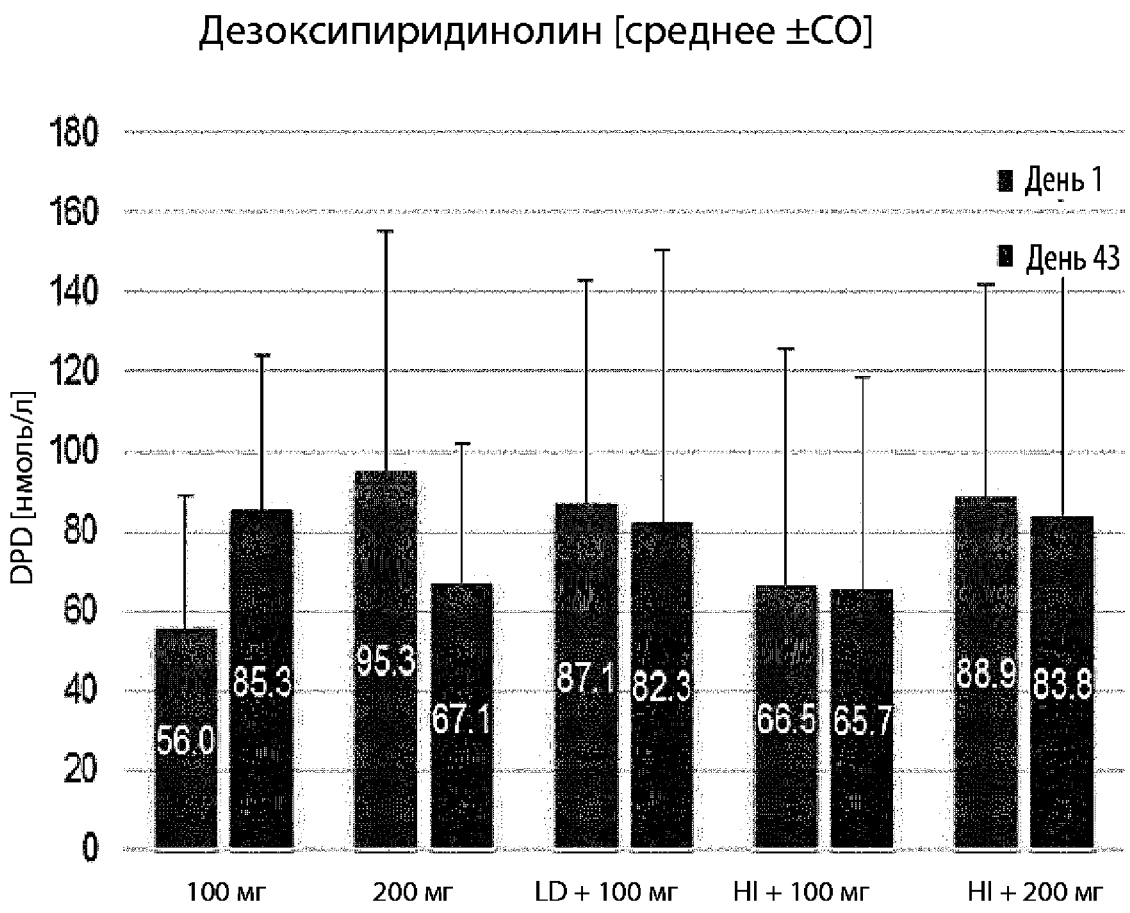
Фиг. 26


С-концевой телопептид коллагена I типа [среднее ±СО]
СТХ [нг/мл]
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
День 1
День 43
0.30
0.49
0.33
0.59
0.33
0.48
0.30
0.39
0.31
0.37
100 мг
200 мг
LD + 100 мг
HI + 100 мг
HI + 200 мг

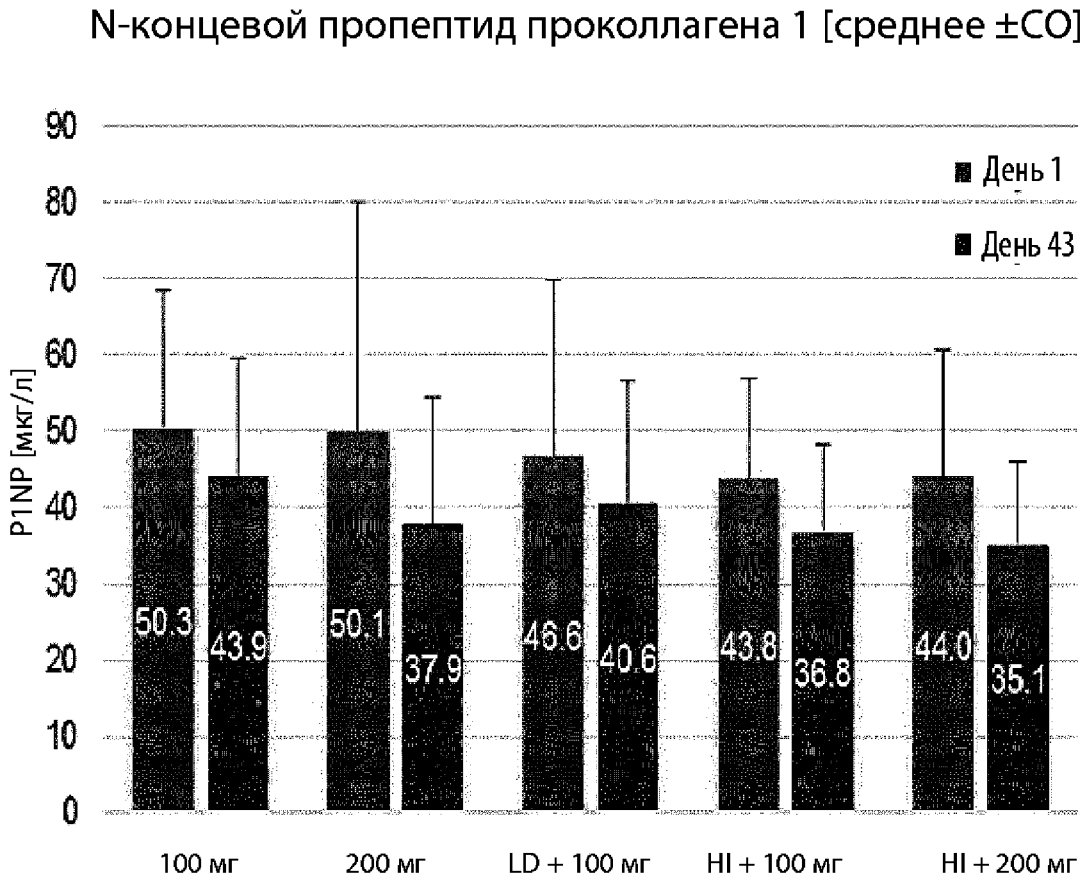
Фиг. 27


Костно-специфическая щелочная фосфатаза [среднее ±СО]
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
BAP [мкг/л]
День 1
День 43
10.3
9.4
10.1
8.7
10.4
9.0
9.5
8.2
10.1
8.4
100 мг
200 мг
LD + 100 мг
HI + 100 мг
HI + 200 мг

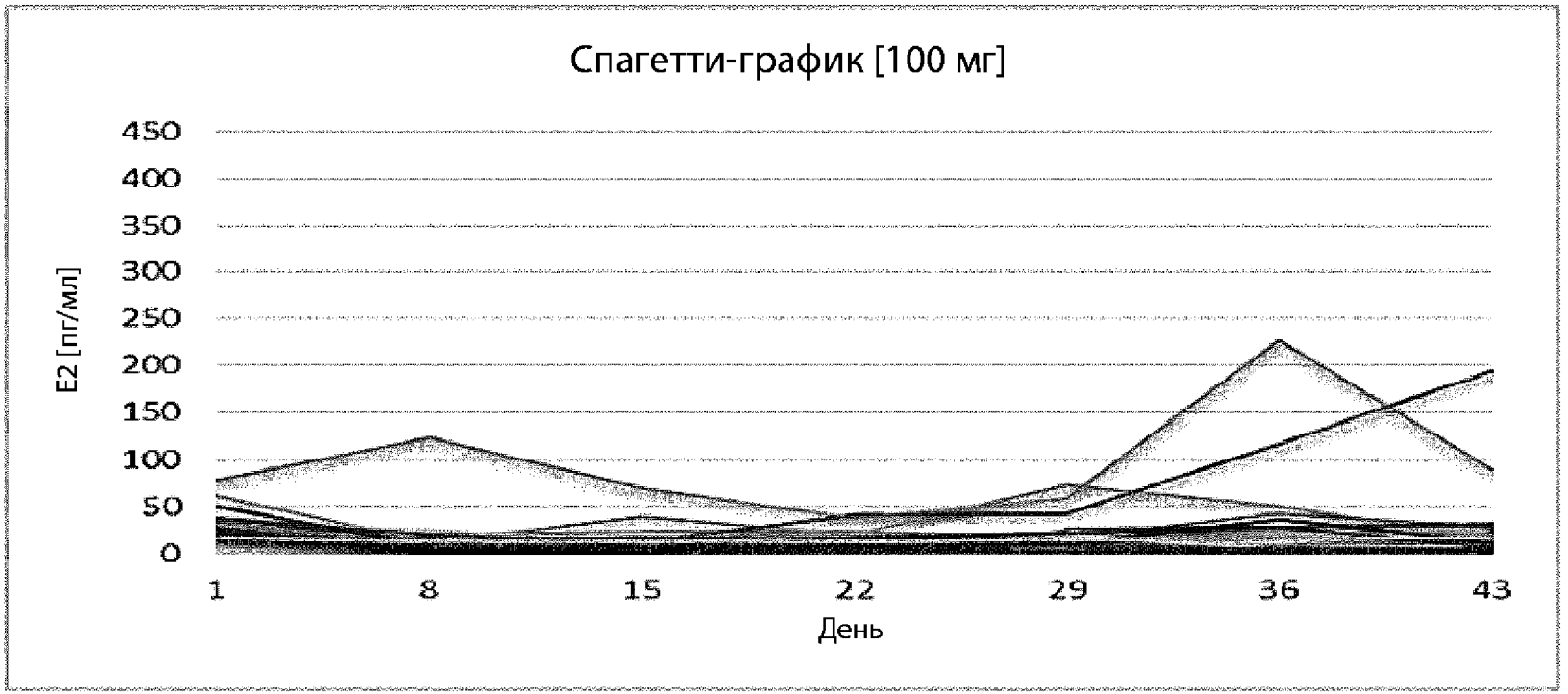
Фиг. 28


Дезоксипиридинолин [среднее ±СО]
DPD [нмоль/л]
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
День 1
День 43
56.0
85.3
95.3
67.1
87.1
82.3
66.5
65.7
88.9
83.8
100 мг
200 мг
LD + 100 мг
HI + 100 мг
HI + 200 мг

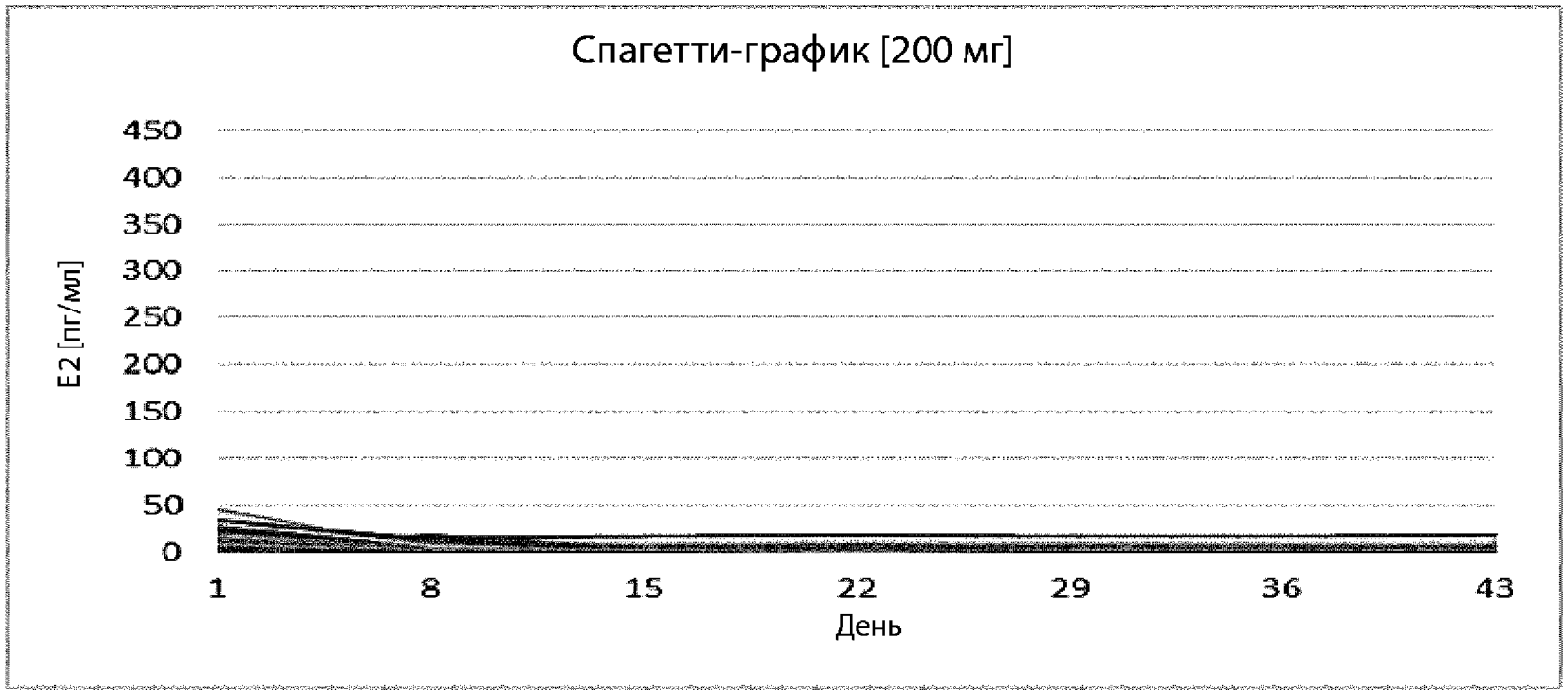
Фиг. 29


N-концевой пропептид проколлагена 1 [среднее ±CO]
P1NP [мкг/л]
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
День 1
День 43
50.3
43.9
50.1
37.9
46.6
40.6
43.8
36.8
44.0
35.1
100 мг
200 мг
LD + 100 мг
HI + 100 мг
HI + 200 мг

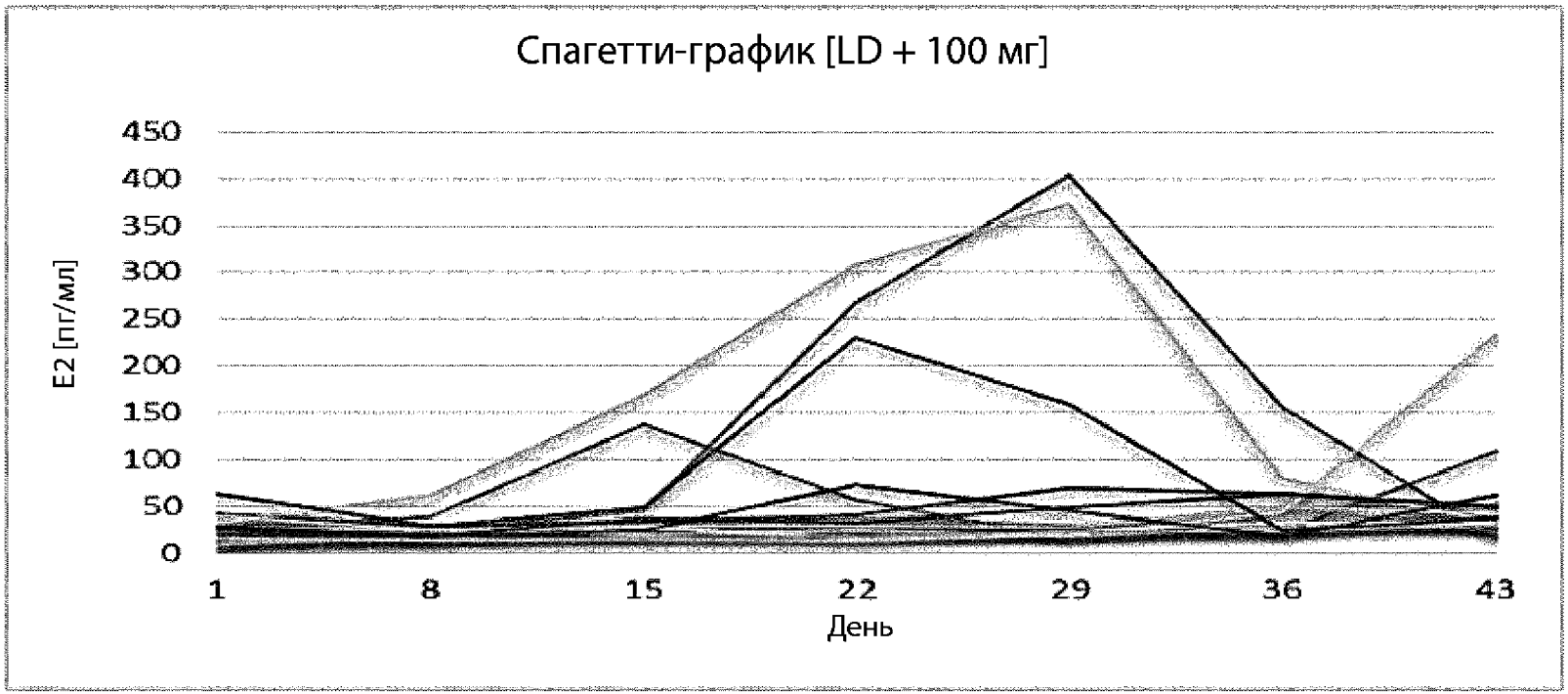
Фиг. 30


Спагетти-график [100 мг]
E2 [пг/мл]
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
1
8
15
22
29
36
43
День

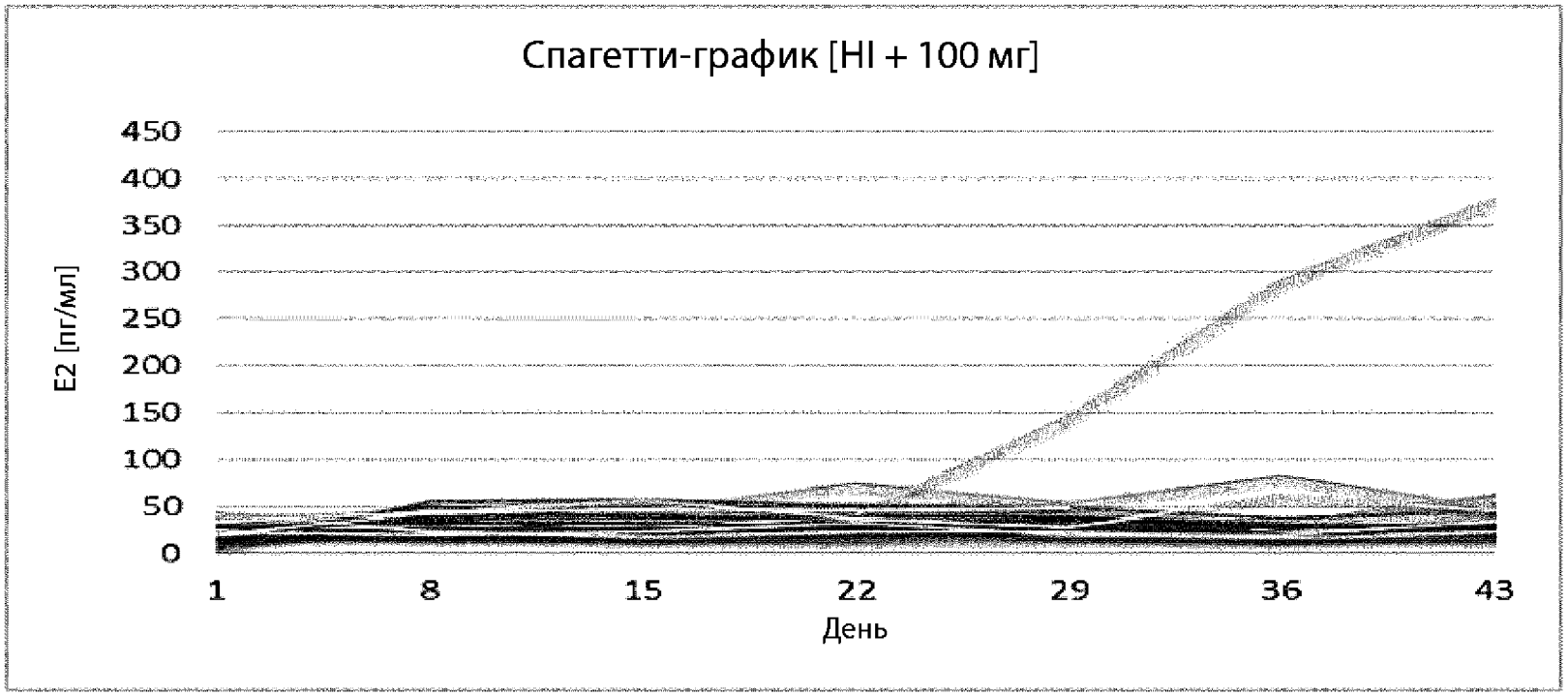
Фиг. 31


Спагетти-график [200 мг]
E2 [пг/мл]
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
1
8
15
22
29
36
43
День

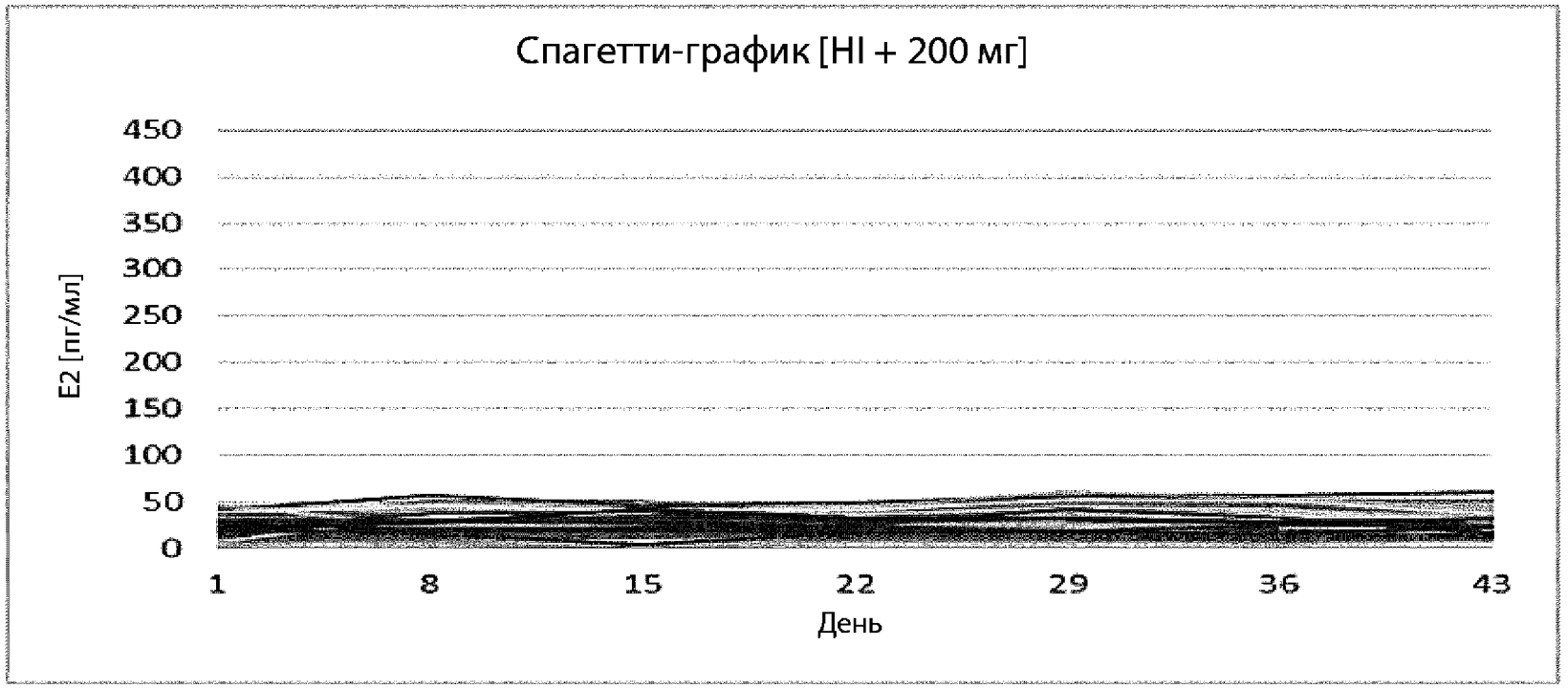
Фиг. 32


Спагетти-график [LD + 100 мг]
E2 [пг/мл]
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
1
8
15
22
29
36
43
День

Фиг. 33


Спагетти-график [HI + 100 мг]
E2 [пг/мл]
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
1
8
15
22
29
36
43
День

Фиг. 34


Спагетти-график [HI + 200 мг]
E2 [пг/мл]
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
1
8
15
22
29
36
43
День