

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039240**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.22

(21) Номер заявки
201990249

(22) Дата подачи заявки
2017.08.07

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ 3-[2-ФТОР-5-(2,3-ДИФТОР-6-МЕТОКСИБЕНЗИЛОКСИ)-4-МЕТОКСИФЕНИЛ]-2,4-ДИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОТИЕНО[3,4-d]ПИРИМИДИН-5-КАРБОНОВУЮ КИСЛОТУ ИЛИ ЕЁ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМУЮ СОЛЬ, В СПОСОБЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

(31) **2016-155175**

(32) **2016.08.08**

(33) **JP**

(43) **2019.07.31**

(86) **PCT/JP2017/028504**

(87) **WO 2018/030317 2018.02.15**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КИССЕИ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:
**Дан Такуро, Такахаси Хидеоми,
Курамоти Ю (JP)**

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

(56) **WO-A1-2011099507
WO-A1-2007046392**

Yutaka OSUGA, GnRH no Seiri-Byori GnRH no Rinsho Oyo GnRH Analog GnRH Antagonist no Rinsho Oyo Shikyu Naimakusho, Japanese Journal of Clinical Medicine, 2006, vol.64, Suppl. 4, pages 112 to 115, ISSN: 0047-1852, particularly, page 114, left column, lines 13 to 37, page 112, right column, lines 1 to 5

KUPKER W., Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis, Reproductive BioMedicine Online, 2002, Vol.5, № 1, p.12-16, ISSN: 1472-6483, particularly, Abstract, page 13, left column, lines 1 to 9, page 14, right column, lines 14 to 17, page 15, right column, lines 33 to 41, page 15, right column, lines 14 to 16, page 16, left column, lines 11 to 13, Figure 1, 5

(57) Целью изобретения является предоставление фармацевтических агентов, которые уменьшают риск снижения минеральной плотности костной ткани, вызываемого уменьшением уровня эстрогена, и оказывают превосходный терапевтический эффект на эндометриоз. Изобретение относится к фармацевтическим композициям для лечения эндометриоза, содержащим 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбовоную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, которые вводят перорально один раз в день в суточной дозе от 50 до 75 мг в расчете на свободную форму.

B1**039240****039240****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к фармацевтическим агентам, которые уменьшают риск снижения минеральной плотности костной ткани, вызываемого уменьшением уровня эстрогена, и оказывают превосходящий терапевтический эффект на эндометриоз.

Более конкретно, изобретение относится к фармацевтическим композициям для лечения эндометриоза, содержащим 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротieno[3,4-d]пиримидин-5-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, которые вводят перорально один раз в день в суточной дозе от 50 до 75 мг в расчете на свободную форму.

Уровень техники

Эндометриоз представляет собой заболевание, при котором рост эндометрия или похожей ткани происходит на участках за пределами матки в зависимости от повышенного уровня эстрогена. Хотя эндометриоз является доброкачественным заболеванием, он вызывает боль, такую как менструальная боль, снижает фертильность и значительно снижает качество жизни (КЖ) женщин, их социальную и репродуктивную активность. Женщины с эндометриозом очень часто испытывают менструальные боли и часто сталкиваются с такими симптомами, как боль в нижней части живота не во время менструации, боль в пояснице, боль во время или после полового акта, боль во время дефекации и т.д. У многих пациентов происходят многократные обострения или рецидивы эндометриоза до наступления менопаузы, и, следовательно, эндометриоз требует длительного лечения и наблюдения в случаях, когда не было проведено радикальное хирургическое вмешательство. В качестве первой линии лечения эндометриоза часто выбирают медикаментозную терапию. В медикаментозной терапии обычно выделяют симптоматическую и эндокринную терапию. Для симптоматической терапии применяется лекарственное средство, такое как анальгетик, направленное на уменьшение боли, ассоциированной с эндометриозом. Для эндокринной терапии, помимо лекарственных средств для уменьшения боли, в низких дозах применяют эстроген-прогестинный агент, диеногест или агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), чтобы подавить эстрогензависимый рост эндометрия.

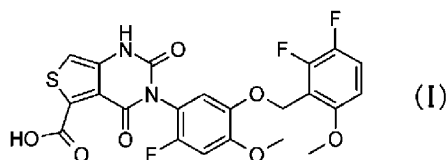
Однако считается, что анальгетики не способны уменьшить боль, ассоциированную с эндометриозом, у 10-30% пациентов с эндометриозом. Кроме того, низкие дозы эстроген-прогестинного агента следует с осторожностью применять при тромбозах, дисфункции печени и др. Диеногест, как было установлено в долгосрочном исследовании, в 71,9% случаев вызывает атипичное генитальное кровотечение в качестве побочного эффекта, которое может привести к тяжелой анемии. Агонисты ГнРГ, как правило, не могут вводиться более 6 месяцев из-за возможного снижения минеральной плотности костной ткани, вызываемого уменьшением уровня эстрогена.

Как описано выше, при медикаментозной терапии для лечения эндометриоза лекарственное средство не может вводиться многим пациентам постоянно из-за побочных эффектов, специфичных для каждого фармацевтического агента. Соответственно, существует необходимость в разработке фармацевтических агентов, которые имеют меньше побочных эффектов и могут вводиться в течение длительного периода времени.

В лечении эндометриоза принята концепция, называемая "терапевтическим окном эстрадиола", согласно которой существует пороговый уровень эстрадиола (E2) в крови, при котором не происходит серьезного снижения минеральной плотности костной ткани, вызываемого уменьшением уровня эстрогена в процессе подавления роста очагов поражения эндометриозом (NPL 1). Например, в NPL 1 описано, что терапевтическим окном является уровень E2 от 30 до 50 пг/мл. Кроме того, это означает, что при концентрациях эстрадиола ниже 20 пг/мл очаги поражения эндометриозом должны атрофироваться, но также должно происходить заметное уменьшение минеральной плотности костной ткани.

3-[2-Фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротieno[3,4-d]пиримидин-5-карбоновая кислота (именуемая в дальнейшем соединением 1), представленная следующей формулой (I), описана в PTL 1. Холиновая соль соединения 1 (именуемая в дальнейшем соединением 2) описана в PTL 2. В PTL 1 и PTL 2 описано, что соединение 2 и конденсированные гетероциклические производные, содержащие соединение 1, являются антагонистами ГнРГ и могут применяться в качестве фармацевтических агентов для профилактики или лечения заболеваний, зависящих от половых гормонов, таких как гипертрофия предстательной железы, фиброз матки, эндометриоз, фиброма матки, преждевременное половое созревание, аменорея, предменструальный синдром и дисменорея. В PTL 1 и PTL 2 также описано, что лекарственная форма для перорального применения может быть изготовлена таким образом, что конденсированное гетероциклическое производное или соединение 2 вводятся в дозе от 0,1 до 1000 мг.

Химическая формула (I)



В PTL 1 и PTL 2 описаны только общие медицинские применения и общий режим дозирования соединения 2 и конденсированных гетероциклических производных, содержащих соединение 1, основанные на их ГнРГ антагонистической активности. Не описываются конкретные способы применения и режим дозирования соединений 1 и 2, при которых уменьшается риск снижения минеральной плотности костной ткани, вызываемого уменьшением уровня эстрогена, и их превосходный терапевтический эффект на эндометриоз.

Список ссылок

Патентная литература.

PTL 1: Международная публикация WO 2007/046392.

PTL 2: Международная публикация WO 2011/099507.

Непатентная литература.

NPL 1: Robert L. Barbieri, "The Journal of Reproductive Medicine," 1998, 43, supplement, 287-292.

Сущность изобретения

Проблемы, решаемые изобретением.

Целью настоящего изобретения является предоставление фармацевтических агентов, которые уменьшают риск снижения минеральной плотности костной ткани, вызываемого уменьшением уровня эстрогена, и оказывают превосходный терапевтический эффект на эндометриоз.

Способы решения проблем.

Авторы настоящего изобретения в результате обширных исследований, направленных на достижение вышеупомянутой цели, установили оптимальный баланс между эффективностью и побочными эффектами, а также определили применение и режим дозирования соединения 1, при котором уменьшается риск снижения минеральной плотности костной ткани, вызываемого уменьшением уровня эстрогена.

Настоящее изобретение относится к следующим [1]-[5].

[1] Фармацевтическая композиция для лечения эндометриоза, содержащая 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, соединение, которое вводят перорально один раз в день в суточной дозе от 50 до 75 мг, в расчете на свободную форму.

[2] Фармацевтическая композиция по [1], в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой холиновую соль 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты.

[3] Фармацевтическая композиция по [1] или [2], в котором суточная доза составляет 50 мг в расчете на свободную форму.

[4] Фармацевтическая композиция по [1] или [2], в котором суточная доза составляет 75 мг в расчете на свободную форму.

[5] Фармацевтическая композиция по любому из [1]-[4], в которых композиция для лечения эндометриоза представляет собой композицию для лечения боли, ассоциированной с эндометриозом.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения эндометриоза, включающему введение пациенту необходимого количества фармацевтической композиции, содержащей 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, в котором соединение вводится перорально один раз в день в суточной дозе от 50 до 75 мг, в расчете на свободную форму.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к применению 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли для изготовления фармацевтической композиции для лечения эндометриоза, в котором соединение вводится перорально один раз в день в суточной дозе от 50 до 75 мг, в расчете на свободную форму.

Полезные эффекты изобретения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению уменьшают риск снижения минеральной плотности костной ткани, вызываемого уменьшением уровня эстрогена, и оказывают превосходный терапевтический эффект на эндометриоз.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 приведены оценки по шкале NRS у пациентов с эндометриозом. По вертикальной оси отмечены изменения средних оценок по шкале NRS для тазовой боли (независимо от наличия или отсутствия менструации у субъектов в момент оценки) по сравнению с периодом до начала лечения (изменения средних оценок по шкале NRS для тазовой боли). По горизонтальной оси отмечено время измерения. "До лечения" означает период до начала лечения, "4 неделя", "8 неделя" и "12 неделя" означают 4 неделю, 8 неделю и 12 неделю, соответственно, после начала введения, и "конец лечения" означает время окончательной оценки на протяжении периода лечения. На фигуре черные квадраты соответствуют значениям для группы, которой вводят 50 мг, черные треугольники соответствуют значениям для группы, которой вводят 100 мг, черные круги соответствуют значениям для группы, которой вводят 200 мг, а белые квадраты соответствуют значениям для группы, получающей плацебо;

на фиг. 2 - концентрации E2 у пациентов с эндометриозом на протяжении периода лечения. По вертикальной оси отмечены средние значения концентрации E2 (пг/мл). По горизонтальной оси отмечено время измерения. "До лечения" означает период до начала лечения, "4 неделя", "8 неделя" и "12 неделя" означают 4 неделю, 8 неделю и 12 неделю, соответственно, после начала введения. На фигуре черные квадраты соответствуют значениям для группы, которой вводят 50 мг, черные треугольники соответствуют значениям для группы, которой вводят 100 мг, черные круги соответствуют значениям для группы, которой вводят 200 мг, а белые квадраты соответствуют значениям для группы, получающей плацебо.

Варианты осуществления изобретения

Варианты осуществления настоящего изобретения описаны более подробно ниже.

В настоящем изобретении слова и термины имеют следующее значение, если не указано иное.

В настоящем изобретении соединение 1 означает "3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоновую кислоту" и соединение 2 означает "холиновую соль 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты". Соединение 1 и "5-карбокситиено[3,4-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион", описанный в PTL 1, являются одним и тем же соединением.

В настоящем изобретении соединение 1 может быть превращено в его фармацевтически приемлемую соль общеизвестным способом, если это необходимо. Примеры таких солей включают соли натрия, соли калия и соли органических оснований, таких как N,N'-дибензилэтилендиамин, 2-аминоэтанол и холин. Холиновая соль соединения 1 (т.е. соединения 2) является предпочтительной.

В настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль соединения 1" также включает ее раствор с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как вода или этанол.

Соединения 1 и 2 по настоящему изобретению могут быть получены известным способом. Например, соединения 1 и 2 по настоящему изобретению могут быть изготовлены способом, описанным в WO 2007/046392 (PTL 1) и WO 2011/099507 (PTL 2), соответственно, или другим аналогичным способом.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть в любой из различных лекарственных форм в зависимости от их применения. Примеры таких лекарственных форм включают составы для перорального применения, такие как порошки, гранулы, мелкие гранулы, сухие сиропы, таблетки и капсулы.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению получают, используя соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, и по меньшей мере одну фармацевтическую добавку. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут быть получены путем надлежащего смешивания, разбавления или растворением в фармацевтической добавке в соответствии с известным в фармацевтике способом в зависимости от лекарственной формы. Примеры таких фармацевтических добавок включают наполнители, такие как лактоза, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, разрыхлители, такие как карбоксиметилцеллюлоза, связующие вещества, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, поверхностно-активные вещества, такие как макроголы, пенообразующие агенты, такие как гидрокарбонат натрия, солубилизирующие агенты, такие как циклодекстрин, подкислители, такие как лимонная кислота, стабилизаторы, такие как динатрия эдетат, и регуляторы pH, такие как фосфаты.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению применимы в качестве терапевтических агентов для лечения эндометриоза и имеют один или несколько эффектов: уменьшение боли (например, тазовой боли, боли во время дефекации, боли во время вагинального обследования и боли во время или после полового акта), ассоциированной с эндометриозом, уменьшение размера "шоколадной" кисты яичника, ассоциированной с эндометриозом, улучшение объективного состояния (например, уплотнение прямокишечно-маточного углубления и ограниченная подвижность матки) и снижение частоты применения анальгетиков.

В одном из вариантов осуществления, поскольку менструальные циклы сохраняются во время лечения эндометриоза в зависимости от их особенностей, фармацевтические композиции по изобретению могут применяться для пациентов с эндометрием, которые не хотят прерывать менструацию.

В настоящем изобретении суточная доза активного ингредиента (соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль) для взрослых пациентов может быть выбрана в диапазоне от 50 до 75 мг для перорального введения (если соединение 1 находится в форме его фармацевтически приемлемой соли, суточная доза, в расчете на свободную форму, может быть выбрана в диапазоне от 50 до 75 мг). Например, для взрослых пациентов начальная доза, рассчитанная в свободной форме, может составлять 50 или 75 мг соединения 2, и соединение 2 может в процессе лечения вводиться перорально в дозе 50 или 75 мг в расчете на свободную форму. Применяемое количество соединения 2 может быть соответствующим образом увеличено или уменьшено в диапазоне от 25 до 100 мг (в расчете на свободную форму) на усмотрение врача в зависимости от возраста и массы тела пациента, степени заболевания и/или уровня наблюдаемых побочных эффектов.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут вводиться, например, начиная с первого по пятый день менструации.

Примеры применения и режима дозирования фармацевтических композиций по настоящему изобретению могут быть следующими: соединение 2 вводится перорально один раз в день в суточной дозе 50 или 75 мг в расчете на свободную форму.

Суточная доза может быть увеличена или уменьшена в пределах вышеупомянутого диапазона по усмотрению врача. Суточная доза может быть разделена на две или три дозы.

В настоящем изобретении фраза "риск снижения минеральной плотности костной ткани, вызываемого уменьшением уровня эстрогена" означает риск снижения минеральной плотности костной ткани, связанный с подавлением секреции E2. Степень "риска снижения минеральной плотности костной ткани вследствие уменьшения уровня эстрогена" при введении фармацевтических композиций по настоящему изобретению можно оценить, основываясь на концентрации E2 или развитии симптомов гипоэстрогенизма, таких как приливы, головная боль, головокружение и гипергидроз.

Применяя фармацевтические композиции по настоящему изобретению, можно довести уровень E2 до надлежащей концентрации, при которой уменьшается риск снижения минеральной плотности костной ткани, вызываемого уменьшением уровня эстрогена. Подходящая концентрация E2 предпочтительно составляет от 20 до 50 пг/мл, более предпочтительно от 30 до 50 пг/мл в процессе лечения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут уменьшать побочные эффекты, возникающие в результате чрезмерного подавления секреции E2, например развитие симптомов гипоэстрогенизма, таких как приливы, головная боль, головокружение и гипергидроз, ассоциированные с введением фармацевтического агента.

Примеры

Изобретение далее более подробно иллюстрируется следующими примерами. Однако настоящее изобретение не ограничено этим. В примерах дозировка (доза) соединения 2 означает дозировку, рассчитанную на соединение в свободной форме (значение, в расчете на свободную форму), если не указано иное.

Пример 1.

Клиническое исследование 1 с участием пациентов с эндометриозом (двойное слепое исследование в параллельных группах).

1) Способы.

107 пациентам с эндометриозом перорально после завтрака один раз в день в течение 12 недель вводили соединение 2 в дозе 50 мг (29 пациентов), 100 мг (26 пациентов) или 200 мг (28 пациентов) или плацебо (24 пациента). Эти группы в дальнейшем называются группой введения 50 мг, группой введения 100 мг, группой введения 200 мг и группой плацебо. Введение начинали со второго по пятый день менструации.

2) Шкалы оценки эффективности и безопасности.

В качестве шкал оценки эффективности использовали, например, оценку по шкале NRS для тазовой боли при менструации или в другое время (от 0: отсутствие боли до 10: сильнейшая боль, испытываемая субъектом), выраженность тазовой боли при менструации или в другое время (от 0: отсутствие боли до 4: невыносимая боль даже после применения анальгетика), временную боль (боль во время дефекации, боль во время вагинального обследования и боль во время или после полового акта), выраженность других наблюдаемых показателей (уплотнение прямокишечно-маточного углубления и ограниченная подвижность матки), частоту применения анальгетиков, размеры "шоколадной" кисты яичника и матки, эндокринологические исследования (E2, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и прогестерон) и наличие или отсутствие менструации.

В качестве шкалы оценки безопасности, например, оценивали возникновение нежелательных явлений, возникновение побочного эффекта и вагинальное кровотечение.

3) Результаты.

Изменения средних оценок по шкале NRS для тазовой боли (независимо от наличия или отсутствия менструации у субъектов в момент оценки) показано на фиг. 1. Изменения средних оценок по шкале NRS для тазовой боли (независимо от наличия или отсутствия менструации у субъектов в момент оценки) за время между периодом до лечения и временем окончательной оценки на протяжении периода лечения составляли -1,13, -1,27, -1,33 и -0,19 для группы введения 50 мг, группы введения 100 мг, группы введения 200 мг и группы плацебо соответственно. Значительное увеличение наблюдалось во всех группах введения соединения 2 по сравнению с группой плацебо. Также наблюдались улучшения для временной боли, выраженности других наблюдаемых показателей, частоты применения анальгетика, размеров "шоколадной" кисты яичника и матки в группах введения соединения 2 по сравнению с группой плацебо.

Количество случаев возникновения побочных эффектов, ассоциированных с гипоэстрогенизмом (например, приливы, головная боль, головокружение и гипергидроз), составляло 9, 12, 28 и 1 для группы введения 50 мг, группы введения 100 мг, группы введения 200 мг и группа плацебо соответственно.

Изменения медианных концентраций E2 в процессе лечения приведены на фиг. 2. Подавление секреции E2 наблюдалось во всех группах введения соединения 2. Анализ возникновения побочных эффектов, ассоциированных с гипоэстрогенизмом (например, приливы, головная боль, головокружение и гипергидроз), для каждой концентрации E2 в процессе лечения, выявил, что возникновение побочных эффектов на-

блюдалось в 28,2% случаев в группах с концентрацией E220 пг/мл и/или более, тогда как возникновение побочных эффектов в группах с концентрацией E2 менее 20 пг/мл наблюдалось в 54,8% случаев.

В таблице приведены данные о наличии или отсутствии менструации у пациентов в процессе лечения. В таблице "Соединение 250 мг" означает группу введения 50 мг, "Соединение 2100 мг" означает группу введения 100 мг, "Соединение 2200 мг" означает группу введения 200 мг, "Плацебо" означает группу плацебо, "Да" представляет процент пациентов, у которых в процессе лечения была менструация, а "Нет" представляет процент пациентов, у которых в процессе лечения не было менструации. При введении соединения 2 в меньшей дозе у более высокого процента пациентов отмечались менструации в процессе лечения

	Да	Нет
Соединение 2 50 мг	72,4%	27,6%
Соединение 2 100 мг	26,9%	73,1%
Соединение 2 200 мг	3,6%	96,4%
Плацебо	100,0%	0,0%

Результаты примера 1 показали, что в группе введения 50 мг терапевтический эффект в отношении боли, ассоциированной с эндометриозом, был аналогичен таковому в группах введения 100 и 200 мг, и риск снижения минеральной плотности костной ткани, вызываемого уменьшением уровня эстрогена, может быть уменьшен.

С другой стороны, в группах введения 100 и 200 мг было показано наступление достаточного терапевтического эффекта в отношении боли, ассоциированной с эндометриозом, но с высокой частотой возникали побочные эффекты в виде симптомов гипоестрогенизма, а концентрации E2 в процессе лечения были ниже 20 пг/мл.

Также было показано, что побочные эффекты в виде симптомов гипоестрогенизма реже возникали в группах с концентрацией E2 в процессе лечения 20 пг/мл и/или более по сравнению с группами с концентрацией E2 менее 20 пг/мл.

Пример 2.

Клиническое исследование 2 с участием пациентов с эндометриозом (рандомизированное не слепое исследование в параллельных группах).

1) Способы.

21 пациенту с эндометриозом перорально после завтрака один раз в день в течение 8 недель вводили соединение 2 в дозе 75 мг (11 пациентов) или 150 мг (10 пациентов). Эти группы в дальнейшем называются группой введения 75 мг и группой введения 150 мг. Введение начинали со второго по пятый день менструации.

2) Шкалы оценки эффективности и безопасности.

Для оценки эффективности и безопасности использовали шкалы, аналогичные шкалам в примере 1.

3) Результаты.

Изменения средних значений по шкале NRS для тазовой боли (независимо от наличия или отсутствия менструации у субъектов в момент оценки) за время между периодом до лечения и временем окончательной оценки на протяжении периода лечения составляли -0,94 и -1,68 для группы введения 75 мг и группы введения 150 мг соответственно. Тенденция к улучшению наблюдалась во всех группах введения соединения 2.

Медианные концентрации E2 в процессе лечения составляли 35 и 10 пг/мл на 4 неделю и 24 и 10 пг/мл на 8 неделю для групп введения 75 и 150 мг соответственно.

Результаты примера 2 показали, что и в группе введения 75 мг терапевтический эффект в отношении боли, ассоциированной с эндометриозом, был аналогичен таковому в группах введения 100 и 200 мг, и риск снижения минеральной плотности костной ткани, вызываемого уменьшением уровня эстрогена, может быть уменьшен.

Пример 3.

Клиническое исследование 3 с участием пациентов с эндометриозом (рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах).

1) Способы.

С целью набора 400 пациентов с эндометриозом им перорально после завтрака один раз в день в течение 12 недель вводили соединение 2 в дозе 25, 50, 75 или 100 мг или плацебо. Введение начинали с первого по пятый день менструации.

2) Шкалы оценки эффективности и безопасности.

В качестве шкал оценки эффективности использовали, например, оценку по шкале NRS для тазовой боли при менструации или в другое время (от 0: отсутствие боли до 10: сильнейшая боль, испытываемая субъектом), выраженность тазовой боли при менструации или в другое время (от 0: отсутствие боли до 4: невыносимая боль даже после применения анальгетика), временную боль (боль во время дефекации, боль во время вагинального обследования и боль во время или после полового акта), выраженность дру-

гих наблюдаемых показателей (уплотнение прямокишечно-маточного углубления и ограниченная подвижность матки), размеры "шоколадной" кисты яичника и матки, КЖ (Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30)), частоту применения анальгетиков, эндокринологические исследования (Е2, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и прогестерон) и наличие или отсутствие менструации.

В качестве шкалы оценки безопасности, например, оценивали возникновение нежелательного явления, возникновение побочного эффекта, вагинальное кровотечение, маркеры метаболизма костной ткани (сывороточный поперечно-сшитый N-телопептид коллагена I типа (NTX сыворотки) и костная щелочная фосфатаза (ВАР)) и плотность костной ткани (с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии).

Результаты примеров 1 и 2 показали, что пероральное введение соединения 2 один раз в день в суточной дозе от 50 до 75 мг, в расчете на свободную форму, приводило к уменьшению риска снижения минеральной плотности костной ткани, вызываемого уменьшением уровня эстрогена, и оказывало превосходящий терапевтический эффект на эндометриоз.

Промышленная применимость

Фармацевтические композиции изобретения чрезвычайно полезны в качестве терапевтических агентов при эндометриозе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения эндометриоза, включающий введение необходимого количества фармацевтической композиции, содержащей 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[3,4-d]пиримидин-5-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, согласно которому указанное соединение вводят перорально, один раз в день в суточной дозе от 50 до 75 мг в расчете на свободную форму.

2. Способ по п.1, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой холиновую соль 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[3,4-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты.

3. Способ по п.1 или 2, в котором суточная доза составляет 50 мг в расчете на свободную форму.

4. Способ по п.1 или 2, в котором суточная доза составляет 75 мг в расчете на свободную форму.

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором композиция для лечения эндометриоза представляет собой композицию для лечения боли, связанной с эндометриозом.

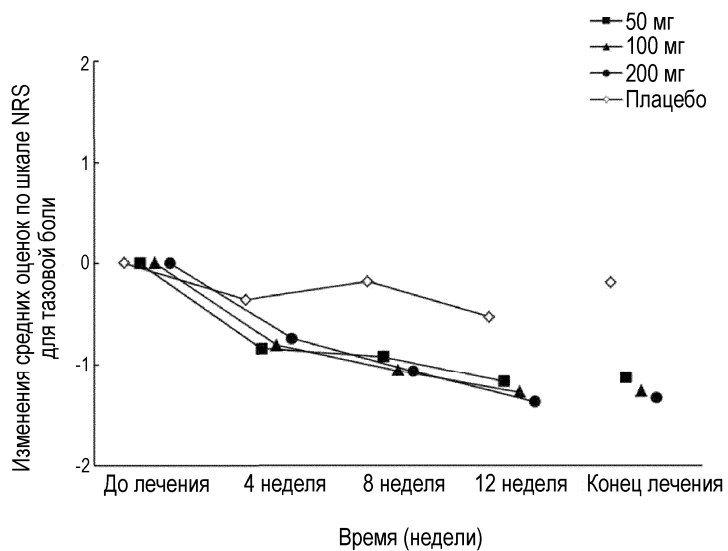
6. Применение 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[3,4-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции, предназначенной для применения в способе лечения эндометриоза, согласно которому указанное соединение вводят перорально один раз в день в суточной дозе от 50 до 75 мг в расчете на свободную форму.

7. Применение по п.6, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой холиновую соль 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридино[3,4-d]пиримидин-5-карбоновой кислоты.

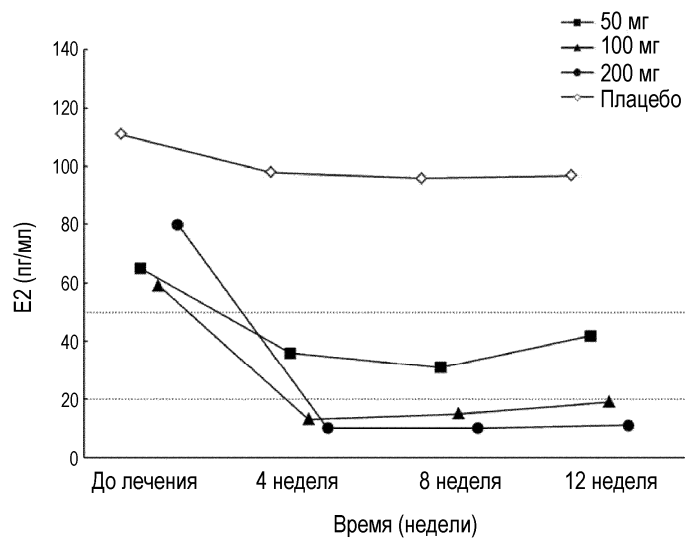
8. Применение по п.6 или 7, где суточная доза составляет 50 мг в расчете на свободную форму.

9. Применение по п.6 или 7, где суточная доза составляет 75 мг в расчете на свободную форму.

10. Применение по любому из пп.6-9, где композиция для лечения эндометриоза представляет собой композицию для лечения боли, связанной с эндометриозом.



Фиг. 1



Фиг. 2

