(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 041804 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.05

(21) Номер заявки
201990762

(22) Дата подачи заявки
2017.09.29

(51) Int. Cl. ***A61K 38/08*** (2006.01)
A61P 5/24 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

(31) **62/402,150; 62/402,018**
(32) **2016.09.30**
(33) **US**
(43) **2019.12.30**
(86) **PCT/EP2017/074800**
(87) **WO 2018/060438 2018.04.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МИОВАНТ САЕНСИС ГМБХ (CH)

(72) Изобретатель:
Раджашекхар Виджайкумар Редди, Джонсон Брендан Марк, Уилльямс Лора Энн (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В. (RU)

(56) US-A1-2009105152
CASPER ROBERT F: "Basic understanding of gonadotropin-releasing hormone-agonist trigge", FERTILITY AND STERILITY, ELSEVIER SCIENCE INC, NEW YORK, NY, USA, vol. 103, no. 4, 21 February 2015 (2015-02-21), pages 867-869, XP029151613, ISSN: 0015-0282, DOI: 10.1016/J.FERTNSTERT.2014.12.129, abstract
GRIESINGER G: "Highlights of the annual congress of the ESHRE", GYNÄKOLOGISCHE ENDOKRINOLOGIE, SPRINGER BERLIN HEIDELBERG, BERLIN/HEIDELBERG, vol. 11, no. 4, 6 September 2013 (2013-09-06), pages 314-318, XP035339974, ISSN: 1610-2894, DOI: 10.1007/S10304-013-0583-1 [retrieved on 2013-09-06] page 1 - page 2

(57) Дополнительно, в соответствии с данным изобретением, предусматриваются способы промотирования созревания яйцеклетки во вспомогательных репродуктивных технологиях, таких как in vitro оплодотворение (ЭКО), или в процессе переноса эмбриона (ПЭ). Также предусматриваются способы снижения частоты синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), что обеспечивает сопоставимую или повышенную частоту наступления беременности, уменьшает время до наступления беременности и ингибирует преждевременную овуляцию. Указанные способы включают стадию введения терапевтически эффективного количества активного фармацевтического ингредиента 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nro-метил-L-аргинил-L-триптофанамида или его фармацевтически приемлемой соли.

041804 B1

041804 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 62/402018, поданной 30 сентября 2016 г.; и предварительной заявке США № 62/402150, поданной 30 сентября 2016 г., которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылок.

Ссылка на перечень последовательностей

Перечень последовательностей, ассоциированный с данным изобретением, представлен в текстовом формате вместо бумажной копии и настоящим включен посредством ссылки в описание изобретения. Имя текстового файла, содержащего перечень последовательностей - MYOV_017_01WOSeqList_ST25_txt. Текстовый файл имеет размер ок. 4 кб, был создан 13 сентября 2017 г. и был подан в электронном виде через EFS-Web.

Область техники

Данное изобретение относится к области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), и более конкретно к способам и применениям для проведения ВРТ у женщин с риском СГЯ (синдром гиперстимуляции яичников) и к способам и применениям для промотирования созревания яйцеклетки, поддержки лютеиновой фазы и ингибирования преждевременной овуляции.

Известный уровень техники

В мире ежегодно проводится приблизительно 1,5 млн процедур вспомогательной репродуктивной технологии. Кроме того, приблизительно 25% женщин, страдающих от бесплодия, имеют проблемы с достижением овуляции, включая неспособность продуцировать полностью созревшие яйцеклетки (также называемые ооцитами) или неспособность к овуляции. Специалисты по фертильности помогают репродукции путем использования группы лекарственных препаратов для временного исправления проблем овуляции и для увеличения шансов женщины забеременеть. Многие циклы вспомогательной репродуктивной технологии включают одну или несколько из следующих стадий в рамках достижения конечной цели - беременности: (1) созревание фолликулов яичников, которые контролируют высвобождение яйцеклеток в яичниках; (2) предотвращение преждевременной овуляции; (3) инициирование созревания яйцеклетки в нужное время; (4) извлечение яйцеклетки и оплодотворение; и (5) трансплантацию оплодотворенной яйцеклетки с последующими биохимическими тестами на беременность. Однако другие важные схемы ВРТ включают консервацию ооцитов или донорство; регуляцию менструального цикла, при которой создается возможность прохождения овуляции после инициирования (3), с последующей внутриматочной инсеминацией (ВМИ) или половым актом в заданное время. Также для женщин с первичным нарушением функции яичников (например, женщин, неспособных довести ооцит до зрелости или овуляции даже с ВРТ) или в рамках процедуры суррогатной беременности, может быть использован перенос эмбриона (ПЭ) с поддержкой лютеиновой фазы, причем средство для поддержки лютеиновой фазы может быть введено до, одновременно с или после ПЭ, или вводится в один или несколько предшествующих моментов времени.

Традиционно протоколы ВРТ использовали такие агенты, как фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и человеческий менопаузальный гонадотропин (чМГ) в фазе начальной стимуляции, с предшествующим введением агониста гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) (агонист рецептора ГнРГ) или добавлением антагониста ГнРГ (антагонист рецептора ГнРГ) для предотвращения (подавления) овуляции и предотвращения высвобождения незрелых ооцитов вследствие выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ). Овуляция подавляется, чтобы яйцеклетки могли созреть и позднее быть извлечены непосредственно из яичников (а не из фаллопиевых труб), а также для предотвращения многоплодной беременности высокой степени, которая может возникнуть в результате воздействия на яйцеклетки спермой в фаллопиевой трубе в случае их контакта. Вместе, такой процесс стимуляции с помощью ФСГ и антагониста или агониста ГнРГ называется контролируемой стимуляцией яичников (КСЯ). После того, как фолликулы прогрессируют до предварительно определенного состояния, в котором ряд ооцитов готов к окончательному созреванию, используют агент созревания ооцитов, или так называемый "триггерный" агент (например, хорионический гонадотропин человека (чХГ или ХГЧ), агонист ГнРГ, или оба), с целью (1) промотирования окончательного созревания и высвобождения яйцеклеток из яичника при подготовке к половому акту или ВМИ, или (2) для окончательного созревания и извлечения ооцитов с последующим ПЭ в матку, для схем ВРТ, включающих стадию имплантации (например, оплодотворение in vitro (IVF, ЭКО)). Индукция окончательного созревания ооцитов представляет собой процедуру, которую обычно проводят в рамках КСЯ для обеспечения полного развития ооцитов, что приводит к хорошему выходу ооцитов для извлечения, и оптимальных шансов беременности. Так, триггер по существу заменяет выброс ЛГ, эффекты которого включают окончательное созревание ооцитов перед овуляцией в естественных менструальных циклах. В циклах ЭКО, инициирование окончательного созревания ооцитов с помощью агониста ГнРГ вместо чХГ снижает риск синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), но также снижает частоту родов живым ребенком. В циклах ВРТ с последующим донорством ооцитов, использование агонистов ГнРГ вместо чХГ снижает риск СГЯ при отсутствии данных, указывающих на снижение частоты родов живым ребенком. Инициируемые агонистом ГнРГ и чХГ циклы ЭКО имеют схожие показатели выхода ооцитов и качества эмбрионов.

После введения триггерного агента, другие агенты (например, чХГ и эстрадиол и прогестины) ис-

пользуются для поддержания матки (эндометрия), так называемой поддержки лютеиновой фазы, при подготовке к имплантации. Поддержка лютеиновой фазы необходима потому, что после КСЯ гонадотропинами наблюдаются нарушения, вызванные ингибированием секреции ЛГ сверхфизиологическими концентрациями стероидного гормона посредством отрицательной обратной связи на уровне оси гипоталамус-гипофиз-гонады. Из-за низких уровней ЛГ, без поддержки лютеиновой фазы, уровни прогестерона будут падать, приводя к более низким шансам успешной имплантации и, вследствие этого, беременности.

Человеческий хорионический гонадотропин (чХГ) используют в качестве триггера вследствие его структурного сходства с ЛГ и способности активировать рецепторы ЛГ и действовать как триггерный агент, что приводит к значительным количествам зрелых ооцитов. Благодаря большому периоду полувыведения чХГ (24-36 часов) и способности активировать рецепторы ЛГ на протяжении от семи до десяти дней, и иногда даже до 16 дней, чХГ также обеспечивает поддержку лютеиновой фазы путем повышения прогестерона. Таким образом, чХГ может использоваться в качестве триггера (созревание ооцитов) и/или для поддержки лютеиновой фазы. Кроме того, известно, что использование включающих чХГ терапий в качестве триггерных агентов приводит к продуцированию значительных количеств зрелых ооцитов. Однако использование чХГ с любой из этих целей ассоциировано с очень высоким риском СГЯ. Это усиливает озабоченность безопасностью для женщин с высоким риском СГЯ и, возможно, приводит к большей необходимости использования сегментированных протоколов с замораживанием (т.е. криоконсервацией эмбрионов с последующим переносом подвергнутого замораживанию и размораживанию эмбриона в последующем менструальном цикле), которые могут уменьшать СГЯ, но будут задерживать ПЭ и время наступления беременности. Как описано более подробно ниже, при СГЯ могут увеличиваться яичники, может накапливаться жидкость в брюшной полости (асцит), и пациент может испытывать вздутие живота и боль, тошноту и диарею. Тяжелые формы СГЯ могут вызывать гемоконцентрацию, тромбоз, повышенное количество лейкоцитов, олигурию, почечную недостаточность, плевральный выпот, нарушения дыхания, включая острый респираторный дистресс-синдром и даже смерть.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) представляет собой значительное осложнение (побочный эффект) ВРТ. Считается, что синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) возникает в результате сверхфизиологического агонизма рецепторов ЛГ в яичнике, возникающего в результате созревания яйцеклетки, инициируемого человеческим хорионическим гонадотропином (действующим напосредственно на яичниковые рецепторы ЛГ) и, в меньшей степени, агонистами рецепторов ГнРГ (инициирующими выброс эндогенного ЛГ, превышающий наблюдаемый при нормальном цикле) в яичниках с большим количеством зрелых фолликулов. Центральной особенностью клинически значимого СГЯ является развитие сосудистой гиперпроницаемости, вызывающей перемещения (shifts) жидкостей. Использование чХГ вызывает обширную лютеинизацию яичника, где высвобождаются большие количества эстрогенов, прогестерона и местных цитокинов. Экзогенный чХГ может оказывать длительные эффекты in vivo, которые вероятно вызваны продолжительной сверхактивацией рецепторов ЛГ. Продуцирование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) фолликулами под воздействием чХГ может усиливать сосудистую гиперпроницаемость, лежащую в основе СГЯ. Как было описано, тяжелый СГЯ наблюдается у до 2% от общей популяции искусственного оплодотворения, и у до 20% пациентов с высоким риском развития СГЯ, таких как пациенты с синдромом поликистоза (polyscystic) яичников (СПЯ).

Использование агониста ГнРГ в качестве триггерного агента связано с более низкой частотой СГЯ, но также приводит к более низким показателям частоты беременности, особенно без экзогенно вводимой поддержки лютеиновой фазы. Протоколы, использующие триггеры-агонисты ГнРГ, требуют введения агентов для поддержки лютеиновой фазы, потому что выброс ЛГ для таких триггеров является резким (например, пик с амплитудой, достаточной для инициирования окончательного созревания, но с малой длиной волны) и имеет малую длительность (<20 часов или иногда 24-36 часов). Кроме того, циркулирующие уровни прогестерона и эстрадиола после триггера-агониста ГнРГ являются значительно более низкими на протяждении лютеиновой фазы по сравнению с полученными после инициирования с помощью чХГ благодаря более короткому периоду полувыведения ЛГ (ок. 60 мин) по сравнению с чХГ. Без экзогенно вводимой поддержки лютеиновой фазы после триггера-агониста ГнРГ возможны преждевременный лютеолиз и неудача имплантации. Кроме того, риск СГЯ не устраняется полностью при использовании агониста ГнРГ в качестве триггерного агента, и перенос замороженного эмбриона в последующем менструальном цикле для снижения риска СГЯ все еще считается более безопасным. Помимо этого, существует желание уменьшить время наступления беременности для женщин, проходящих процедуры ВРТ, без увеличения риска СГЯ. В настоящее время трудно обеспечить вариант переноса не подвергнутого криоконсервации эмбриона (fresh transfer) при уменьшении риска СГЯ и достижении желательных показателей поддержки лютеиновой фазы, выхода созревших ооцитов, частоты наступления беременности и частоты родов живыми детьми.

С учетом необходимости улучшения как безопасности, так и эффективности, желательно обеспечить новые триггерные агенты для ВРТ, а также дополнительные агенты, которые могут быть введены для поддержки лютеиновой фазы.

Сущность изобретения

Данное изобретение относится к способам, применению и композициям для помощи женщинам с проблемами бесплодия. В других аспектах, данное изобретение относится к повышению уровней эндогенного ЛГ у женщины, нуждающейся в таком повышении. В некоторых аспектах, данное изобретение относится к поддержке лютеиновой фазы, которая обеспечивает улучшенную безопасность и эффективность процесса ВРТ путем предложения альтернативы современным способам поддержки лютеиновой фазы. Женщина может проходить процедуры ВРТ или нет. Одно потенциальное преимущество таких усовершенствованных способов и применений заключается в том, что они могут значительно снижать риск СГЯ для женщин, проходящих процедуры ВРТ.

Один из аспектов изобретения относится к способу повышения уровня эндогенного ЛГ у нуждающейся в этом женщины, включающему введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида (в данном документе называется соединение 1), или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, причем женщина проходит процедуры ВРТ и имеет риск СГЯ, и после введения начальной дозы уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Другой аспект изобретения относится к способу повышения уровня эндогенного ЛГ у нуждающейся в этом женщины, проходящей процедуры ВРТ, включающему введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг соединения 1, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, причем женщина проходит процедуры ВРТ, и в течение по меньшей мере 36 ч после введения начальной дозы уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Один аспект изобретения относится к способу повышения уровня эндогенного ЛГ у нуждающейся в этом женщины, проходящей процедуры ВРТ, включающему введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 до примерно 0,030 мг соединения 1, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, причем женщина проходит процедуры ВРТ, и максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается через по меньшей мере примерно 12 ч после введения начальной дозы.

Другой аспект изобретения относится к 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамиду, или фармацевтически приемлемой соли, для использования в способе повышения уровня эндогенного ЛГ у женщины, проходящей процедуры ВРТ и имеющей риск СГЯ, причем способ включает введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

Один аспект изобретения относится к 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамиду, или фармацевтически приемлемой соли, для использования в способе повышения уровня эндогенного ЛГ у женщины, проходящей процедуры ВРТ, причем способ включает введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается между примерно 12 часами и примерно 48 часами после введения начальной дозы.

Другой аспект изобретения относится к способу повышения уровня эндогенного ЛГ у женщины, проходящей процедуры ВРТ и нуждающейся в поддержке лютеиновой фазы, включающему введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 до примерно 0,030 мг соединения 1, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, после получения указанной женщиной триггерной дозы агента созревания ооцитов в рамках схемы ВРТ.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 12 часами и примерно 96 часами после введения начальной дозы по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении по меньшей мере 36 часов после введения начальной дозы по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации уровень эндогенного ЛГ в крови повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 16 дней или на протяжении от примерно 36 часов до примерно 12 дней.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, введение начальной дозы промотирует созревание ооцитов. В некоторых вариантах реализации созревание ооцитов происходит

без введения экзогенного чХГ или экзогенного ЛГ. В других вариантах реализации, созревание ооцитов происходит после введения агониста ГнРГ или экзогенного чХГ. В некоторых вариантах реализации выход зрелых ооцитов составляет по меньшей мере 50%.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, после введения начальной дозы, женщина не испытывает одного или нескольких симптомов, выбранных из группы, состоящей из асцита, плеврального выпота и сниженной почечной перфузии. В некоторых вариантах реализации после введения начальной дозы, размер яичника увеличивается до не более чем 5 см в диаметре.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, женщина не испытывает одного или нескольких симптомов СГЯ после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации после введения начальной дозы, женщина не испытывает ухудшения одного или нескольких симптомов СГЯ.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, начальную дозу вводят, когда по меньшей мере три фолликула яичников размером по меньшей мере 14 мм наблюдаются с помощью УЗИ, или когда по меньшей мере три фолликула яичников размером по меньшей мере 18 мм наблюдаются с помощью УЗИ.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, начальную дозу вводят, когда концентрация эстрадиола сыворотки составляет по меньшей мере 0,49 нмоль/л.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, способ или применение дополнительно включают введение ФСГ в период от примерно 5 до примерно 12 дней перед введением начальной дозы.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, способ или применение дополнительно включают введение антагониста ГнРГ в период от примерно 2 дней до примерно 10 дней перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации антагонист ГнРГ выбирают из группы, состоящей из релуголикса (relugolix), элаголикса (elagolix), цетрореликса, ганиреликса, абареликса, нал-блу (nal-blu), антида (antide), азалина B, дегареликса, D63153 (озареликс), OBE2109 и тевереликса (teverelix). В некоторых вариантах реализации способ или применение дополнительно включают введение агониста ГнРГ в период от примерно 14 до примерно 28 дней перед введением начальной дозы. В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, агонист ГнРГ выбирают из группы, состоящей из лейпрорелина ацетата, гонадорелина, бусерелина, трипторелина, госерелина, нафарелина, гистрелина, деслорелина, метерелина и лецирелина.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, начальную дозу вводят перед извлечением ооцитов, после извлечения ооцитов, перед овуляцией или после овуляции. В некоторых вариантах реализации начальную дозу вводят после введения агониста ГнРГ в качестве агента созревания ооцитов.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, в которых способ или применение дополнительно включают введение второй дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг соединения 1, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения начальной дозы.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, способ или применение дополнительно включают введение третьей дозы от примерно 0,00003 до примерно 0,030 мг соединения 1, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения второй дозы.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, способы и применения дополнительно включают введение от одной до пяти дополнительных доз от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг соединения 1, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации введение от одной до пяти дополнительных доз проводится на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения предшествующей дополнительной дозы. В некоторых вариантах реализации одна или несколько начальных доз, вторая доза, третья доза, или от одной до пяти дополнительных доз промотируют поддержку лютеиновой фазы. В некоторых вариантах реализации одну или несколько начальных доз, вторую дозу, третью дозу, или от одной до пяти дополнительных доз вводят путем инъекции. В определенных таких вариантах реализации, инъекция представляет собой внутримышечную или подкожную инъекцию. В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, любая из одной или нескольких начальных доз, второй дозы, третьей дозы, или от одной до пяти дополнительных доз составляет от примерно 0,0003 до примерно 0,03 мг.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, способ или применение дополнительно включают введение одной или нескольких доз прогестогена. В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, способ или применение не включают введения одной или нескольких доз прогестогена.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, способ или применение дополнительно включают извлечение ооцитов.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, гипофиз женщины десенсибилизируют по отношению к ГнРГ перед введением начальной дозы.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, способ или применение дополнительно включают имплантацию эмбриона. В некоторых вариантах реализации имплантация происходит в течение от примерно 2 до примерно 10 дней после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации имплантация происходит в течение от примерно 1 до примерно 7 дней после извлечения ооцитов. В некоторых вариантах реализации эмбрион не замораживают. В некоторых вариантах реализации эмбрион имплантируют в том же менструальном цикле, в котором проводят извлечение ооцитов.

В определенных вариантах реализации, из описанных выше или ниже, способ или применение индуцируют овуляцию.

В определенных вариантах реализации, из описанных выше или ниже, женщина беременеет посредством полового акта или ВМИ после введения по меньшей мере начальной дозы. В некоторых вариантах реализации после введения по меньшей мере начальной дозы, женщина беременеет и/или рожает.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, женщине проводят КСЯ. В некоторых вариантах реализации женщина имеет что-то одно или несколько из СПЯ, сывороточного антимюллерова гормона (АМГ) выше 15 пмоль/л, общего числа антральных фолликулов (ЧАФ) более 23 по УЗИ, эстрадиола Е2 сыворотки выше 3000 пг/мл, или перенесла один или несколько предшествующих эпизодов СГЯ. В некоторых вариантах реализации женщина характеризуется чем-то одним или несколькими из ановуляторных циклов, или старшим репродуктивным возрастом, или испытывает вторичную яичниковую недостаточность, олигоменорею, аменорею, эндометриоз или СПЯ.

В определенных вариантах реализации, из описанных выше или ниже, ВРТ-терапию выбирают из группы, состоящей из донорства ооцитов, создания банка ооцитов, внутрицитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), ЭКО, процесса переноса эмбриона (ПЭ), индукции овуляции и ВМИ.

Один аспект изобретения относится к способу индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у нуждающейся в этом женщины, причем указанная женщина проходит процедуры ВРТ, подверглась десенсибилизации гипофиза и предварительно получала фолликулостимулирующие гормоны в рамках ВРТ, включающему введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг соединения 1, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, и после введения начальной дозы уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Другой аспект изобретения относится к способу индуцирования овуляции у нуждающейся в этом женщины, причем указанная женщина является ановуляторно бесплодной и указанное бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников, включающему введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 до примерно 0,030 мг соединения 1, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, и после введения начальной дозы уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Другой аспект изобретения относится к 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамиду или фармацевтически приемлемой соли для использования в способе индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у женщины, проходящей процедуры ВРТ, подвергшейся десенсибилизации гипофиза и предварительно получавшей фолликулостимулирующие гормоны в рамках ВРТ, причем указанный способ включает введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

Один аспект изобретения относится к 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамиду или фармацевтически приемлемой соли для использования в способе индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем указанное бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников, где указанный способ включает введение женщине начальной дозы от 0,00003 до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, женщина имеет риск СГЯ.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, женщина испытывает ановуляторное бесплодие, не вызванное первичным нарушением функции яичников.

В определенных вариантах реализации из описанных выше или ниже, способы и применения включают введение женщине начальной дозы от примерно 0,001 до примерно 0,003 мг, от примерно 0,001 до примерно 0,030 мг или от примерно 0,0003 до примерно 0,003 мг соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

Один аспект изобретения относится к использованию 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-

пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или его фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для повышения уровня эндогенного ЛГ у женщины, проходящей процедуры ВРТ и имеющей риск СГЯ.

Другой аспект изобретения относится к использованию 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или его фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для повышения уровня эндогенного ЛГ у женщины, проходящей процедуры ВРТ.

Один аспект изобретения относится к использованию 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или его фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у женщины, проходящей процедуры ВРТ, подвергшейся десенсибилизации гипофиза и предварительно получавшей фолликулостимулирующие гормоны в рамках ВРТ.

Другой аспект изобретения относится к использованию 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или его фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем указанное бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников.

Дополнительные варианты реализации данного изобретения описаны ниже, где проиллюстрированы некоторые, но не все, варианты реализации изобретения.

Каждый вариант реализации, раскрытый в данном документе, может быть использован отдельно или в сочетании с любым другим вариантом реализации, раскрытым в данном документе.

Публикации, патенты и опубликованные патентные заявки, упоминаемые в данной заявке, прямо включены в данный документ посредством ссылок.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 изображает наглядную схему протокола ВРТ. Эта схема не должна рассматриваться как ограничительная.

На фиг. 2 приведены графики, изображающие средние концентрации в плазме соединения 1 моноацетата (АФИ-МА) до 72 часов по экспериментальным группам при введении здоровым мужчинам европейской расы (European men), как описано в примере 5.

Фиг. 3 представляет собой график, изображающий среднюю (± стандартное отклонение [СО]) концентрацию соединения 1 моноацетата (АФИ-МА) в профилях зависимости концентрации в плазме от времени (plasma-time profiles) после 2-часового подкожного (ПК) введения 0,5 и 1,0 мг/день АФИ-МА в течение 14 дней здоровым мужчинам европейской расы, как описано в примере 6.

Фиг. 4 представляет собой график, изображающий кривые зависимости средней концентрации в плазме от времени по группам дозирования: день 1 до 12 часов мужчинам европейской расы с раком предстательной железы, как описано в примере 7, с использованием подкожной (ПК) депо-инъекции.

Фиг. 5 представляет собой график, изображающий кривые зависимости средней концентрации в плазме от времени по группам дозирования: от дня 2 месяца 1 до конца месяца 3 мужчинам европейской расы с раком предстательной железы, как описано в примере 7, с использованием подкожной депо-инъекции.

Фиг. 6 представляет собой график, изображающий средние (± стандартное отклонение (СО)) концентрации ЛГ в сыворотке после одноразового подкожного болюса АФИ-МА мужчинам европейской расы с раком предстательной железы, как описано в примере 7.

Фиг. 7 представляет собой график, изображающий средние (± стандартное отклонение (СО)) концентрации ФСГ в сыворотке после одноразового подкожного болюса АФИ-МА, как описано в примере 7.

Фиг. 8 представляет собой график, изображающий профили средняя концентрация в сыворотке-время для ЛГ, как описано в примере 7.

Фиг. 9 представляет собой график, изображающий профили зависимости средней концентрации в сыворотке от времени для ФСГ, как описано в примере 7.

Фиг. 10 представляет собой график, изображающий среднюю концентрацию ЛГ в сыворотке после введения АФИ-МА с помощью подкожного болюса (день 1) и непрерывной подкожной инфузии (дни 2-14), как описано в примере 8.

Фиг. 11 представляет собой график, изображающий среднюю концентрацию ФСГ в сыворотке после введения АФИ-МА с помощью подкожного болюса (день 1) и непрерывной подкожной инфузии (ПК ИНФ) (дни 2-14), как описано в примере 8.

Фиг. 12 представляет собой график, изображающий ЛГ по субъектам (N=3) в группе 0,5 мг/день АФИ-МА, как описано в примере 8.

Фиг. 13 представляет собой график, изображающий ФСГ по субъектам (N=3) в группе 0,5 мг/день АФИ-МА как описано в примере 8.

Фиг. 14 иллюстрирует план исследований, описанный в примере 11, часть 1.

Фиг. 15A, B и C иллюстрируют изменения ЛГ, ФСГ, эстрадиола и прогестерона на протяжении 48 часов после введения 9,6 нмоль/кг кисспептина-54 (kisspeptin-54, KP54), 0,003 нмоль/кг соединения 1 и 0,03 нмоль/кг соединения 1 здоровым женщинам в возрасте 18-35 лет, как описано в примере 11.

Фиг. 16A, B и C иллюстрируют изменения ЛГ на протяжении 48 часов после введения 9,6 нмоль/кг кисспептина-54 (KP54), 0,003 нмоль/кг соединения 1 и 0,03 нмоль/кг соединения 1 здоровым женщинам в возрасте 18-35 лет, как описано в примере 11.

Фиг. 17 иллюстрирует средние изменения ЛГ для всех субъектов на протяжении 48 часов после введения 9,6 нмоль/кг кисспептина-54 (KP54), 0,003 нмоль/кг соединения 1 и 0,03 нмоль/кг соединения 1 здоровым женщинам в возрасте 18-35 лет, как описано в примере 11.

Фиг. 18 иллюстрирует средние изменения ЛГ для всех субъектов на протяжении 48 часов после введения 0,003 нмоль/кг соединения 1 здоровым женщинам в возрасте 18-35 лет, как описано в примере 11.

Фиг. 19 иллюстрирует средние изменения ЛГ для всех субъектов на протяжении 48 часов после введения 0,03 нмоль/кг соединения 1 здоровым женщинам в возрасте 18-35 лет, как описано в примере 11.

Фиг. 20A и B иллюстрируют изменения ФСГ и эстрадиола на протяжении 48 часов после введения 9,6 нмоль/кг кисспептина-54 (KP54), 0,003 нмоль/кг соединения 1 и 0,03 нмоль/кг соединения 1 здоровым женщинам в возрасте 18-35 лет, как описано в примере 11.

Детальное описание

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) представляют собой комплекс, причем каждый цикл вспомогательных репродуктивных технологий состоит из нескольких тщательно организованных стадий. Если любые из таких стадий будут выполнены ненадлежащим образом, возможны неудача оплодотворения яйцеклетки или патология беременности. Дополнительно, успех протоколов ВРТ сильно различается для разных женщин, что увеличивает сложность. Типичные фазы ВРТ включают начальную фазу КСЯ для промотирования и стимуляции контролируемого роста и развития фолликулов яичников, с последующим использованием так называемого "триггерного" агента для промотирования/индукции окончательного созревания ооцитов. В некоторых схемах ВРТ, зрелые ооциты могут затем быть извлечены из фолликулов яичников, оплодотворены in vitro или путем ИКСИ, и эмбрион(ы) перенесены в матку или, вместо извлечения яйцеклеток из фолликулов яичников, происходит овуляция и зрелые ооциты могут быть оплодотворены посредством полового акта или ВМИ. В общем виде типичная схема ВРТ представлена на фиг. 1. Поскольку процедуры ВРТ являются инвазивными, дорогими, и могут иметь отрицательные побочные эффекты, важно предотвращение или уменьшение возможности неудачи оплодотворения яйцеклетки или патологии беременности.

Например, как схематически изображено на фиг. 1, проведение длительного курса лечения агонистом ГнРГ, для подавления выброса ЛГ, начинается в менструальном цикле перед менструальным циклом, в котором будет введен триггерный агент. Введение агониста ГнРГ может проводиться в комбинации с курсом лечения ФСГ или ФСГ/чМГ для стимуляции фолликулов или, в отсутствие длительного курса лечения агонистом ГнРГ, протокол лечения ВРТ может начинаться с курса лечения ФСГ или ФСГ/чМГ. Альтернативно, антагонист ГнРГ может быть использован вместо агониста ГнРГ для подавления выброса ЛГ и используется в комбинации с курсом лечения ФСГ или ФСГ/чМГ. В этом случае, антагонист ГнРГ вводят в этом же менструальном цикле и после начала курса лечения ФСГ или комбинации ФСГ/чМГ. Курс лечения может быть затем продолжен введением триггера, типично агониста ГнРГ, чХГ или, как указано в данном описании, соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. Человеческий хорионический гонадотропин (чХГ) обладает ЛГ-подобной активностью, которая воздействует на рецепторы ЛГ и вызывает овуляцию. Типично через 30-62 часа после введения триггера проводится извлечение ооцитов или происходит овуляция. Женщине, проходящей процедуры ВРТ, может быть затем проведена ВМИ, или она может провести половой акт для достижения беременности. После триггера и на протяжении периода проведения ПЭ, ВМИ или полового акта, женщина может получать или не получать поддержку лютеиновой фазы, включая, без ограничений, введение низкой дозы чХГ, прогестогена, эстрадиола или соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

В данном документе раскрыты способы и применения ВРТ, включающие введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В используемом в данном документе значении, соединение 1 представляет собой 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)-гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид. Соединение 2 является метаболитом соединения 1. Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного может имитировать природную физиологию путем индуцирования высвобождения эндогенного ЛГ в ходе вспомогательной репродукции, тем самым, возможно, повышая вероятность успешного созревания яйцеклетки (ооцита) и, в некоторых случаях, овуляции в нужный момент цикла без возможных серьезных побочных эффектов, связанных с современными вариантами лечения путем гормонального стимулирования, такими как чХГ. Предшествующие исследования соединения 1 проводились на людях или животных, таких как крысы, собаки и обезьяны, с целью оценки фармакокинетических свойств соединения 1 или его эффективности при лечении рака предстательной железы. Биодоступность соединения 1 у крыс (66,3%) существенно

отличалась от показателя для собак (92,4%). Усиление подкожного пресистемного метаболизма вызывало нелинейную фармакокинетику соединения 1 после разового подкожного (ПК) введения крысам. Соединение 1 продемонстрировало субпропорциональную дозе нелинейную фармакокинетику со снижением AUC (площадь под кривой) после подкожного введения в диапазоне доз 1 и 10 мг/кг у крыс. Субпропорциональную дозе нелинейную фармакокинетику наблюдали после подкожного введения с ограниченной абсорбцией соединения 1 при наивысшем уровне дозы, в отличие от линейной фармакокинетики после внутривенного (ВВ) введения дозы, что указывает на усиление подкожного метаболизма с эскалацией дозы. Системная абсорбция соединения 1 восстанавливалась при совместном введении подкожно ингибиторов протеазы, что позволяет предположить вовлечение протеаз подкожно в пресистемный метаболизм. Верхняя доза для людей, вводившаяся мужчинам путем болюса подкожно, составляла всего лишь приблизительно 0,008 мг/кг и экспозиция была дозопропорциональной до этой дозы. Подкожные инфузии также были пропорциональны до приблизительно 0,1 мг/кг. Композиция депо давала субпропорциональную экспозицию в диапазоне значений приблизительно от 0,1 до 0,4 мг/кг. Данное изобретение описывает использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, у женщин в качестве вспомогательного средства при ВРТ. Дозы соединения 1, используемые в данном изобретении, значительно ниже тестировавшихся у крыс и у мужчин, с максимальной дозой, равной 30 мкг или 0,25 мкг/кг, по сравнению с 1 и 10 мг/кг у крыс, и 8 мкг/кг и от 0,1 до 0,4 мг/кг у мужчин.

Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, может не только способствовать созреванию, высвобождению (овуляции), и извлечению свежих зрелых ооцитов (или яйцеклеток, как используется взаимозаменяемо в данном документе) из яичников, приводя к уровням беременности, аналогичным или улучшенным по сравнению с использованием в качестве триггера чХГ, но также может в значительной степени уменьшать риск основных побочных эффектов, таких как СГЯ, по сравнению с чХГ и агонистами ГнРГ. Дополнительно, по сравнению с доступными в настоящее время триггерными агентами (в частности, триггерными агентами на основе чХГ), соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, может обеспечивать преимущество значительного снижения заболеваемости СГЯ для всех пациентов, включая имеющих повышенные уровни АМГ, или пациентов с восприимчивостью к мутациям рецепторов ФСГ и ЛГ. Кроме того, соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, может обеспечивать поддержку лютеиновой фазы путем активации выброса ЛГ до природного пика и с большой длительностью (>20 часов, имитируя природный выброс ЛГ продолжительностью 48 часов) с низким риском СГЯ. Такой полезный эффект соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соль любого из вышеперечисленного, может устранять необходимость в дополнительной поддержке лютеиновой фазы, такой как ежедневные внутримышечные (ВМ) инъекции прогестерона или дополнительная добавка чХГ, упрощая протоколы ВРТ и также позволяя проводить имплантацию "свежих" эмбрионов в течение того же менструального цикла, потенциально уменьшая время наступления беременности.

По сравнению с доступными в настоящее время триггерными агентами, соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, может обеспечивать преимущество более короткого времени наступления беременности. Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут обеспечить повышенные показатели переноса свежего эмбриона, снижение потребности в сегментации (замораживании яйцеклетки или эмбриона между извлечением и имплантацией). Благодаря способу действия соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, может наблюдаться менее отрицательное воздействие на эндометрий по сравнению с современными способами. Таким образом, эндометрий может быть готов к имплантации (более высокая восприимчивость эндометрия) немедленно после извлечения яйцеклетки (ооцита). Это может позволить проводить имплантацию в том же менструальном цикле, что и инициирование и извлечение ооцитов. По сравнению с триггерными агентами на основе чХГ (включая двойные триггеры с агонистами ГнРГ), соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, может приводить к меньшей потребности в сегментированном протоколе с криоконсервацией, тем самым уменьшая число циклов ЭКО; сокращая время наступления беременности, при сохранении приемлемой частоты наступления беременности; снижению затрат; и уменьшению побочных эффектов, таких как макросомия (крупный для гестационного возраста размер), приросшая плацента и преэклампсия, все со значительно более низкой частотой СГЯ. Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, может обеспечивать атрибуты безопасности и эффективности, являющиеся преимуществом по сравнению с существующими способами лечения, требующими сегментации.

Данное изобретение также относится к способам и применениям, включающим введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для повышения уровней эндогенного ЛГ у женщины, проходящей процедуры ВРТ, такие как ЭКО, ИКСИ, донорство и консервация ооцитов, регуляция менструального цикла таким образом, чтобы женщина могла забеременеть посредством полового акта или ВМИ, индукция овуляции, и/или в процессе ПЭ. Повыше-

ние уровней эндогенного ЛГ может помочь как при созревании ооцитов, так и при поддержке лютеиновой фазы.

Данное изобретение дополнительно относится к способам и применениям, включающим введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для ингибирования овуляции и преждевременного высвобождения ооцитов во время начальной фазы КСЯ. Такие способы и применения могут быть применимыми к протоколам ВРТ, которые используют агонист или антагонист гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) на начальной фазе КСЯ.

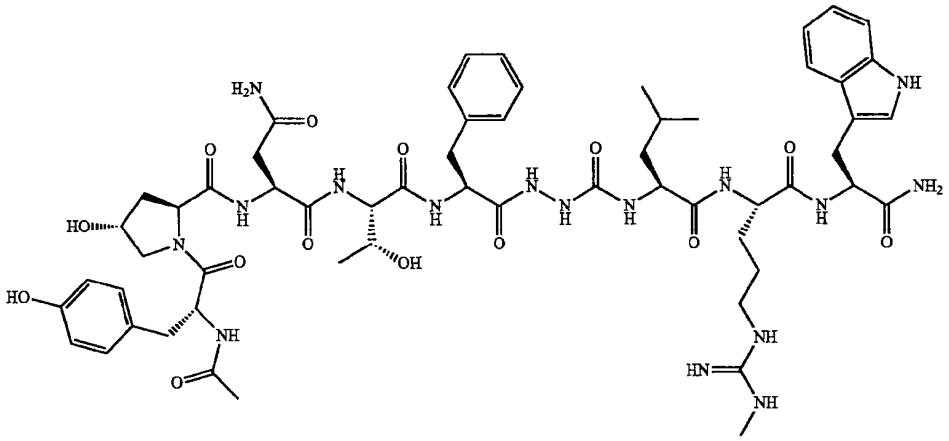
В данном документе предусматривается использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в производстве лекарственного средства для лечения в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе. Также предусматривается соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, для использования в любом из способов, описанных в данном документе.

Соединения по изобретению

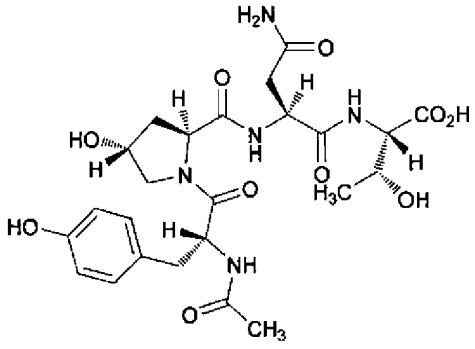
В используемом в данном документе значении, соединение 1 представляет собой 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид. Молекулярная формула - $C_{58}H_{80}N_{16}O_{14}$ и молекулярный вес - 1225,35. Соединение 1 находится в свободной форме и представлено последовательностью

Ac-D-Tyr-Hyp-Asn-Thr-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH_2 (SEQ ID № 1),

и структурной формулой



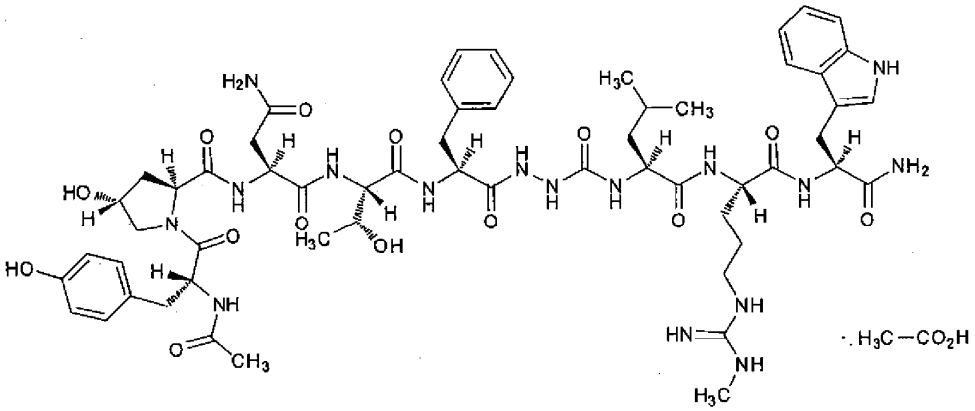
В некоторых вариантах реализации соединение по изобретению является метаболитом соединения 1. В определенных таких вариантах реализации метаболит представляет собой соединение 2, представленное следующей структурной формулой:



В некоторых вариантах реализации используется фармацевтически приемлемая соль соединения 1 и/или его метаболита. "Физиологически приемлемые", "фармацевтически приемлемые" или "фармакологически приемлемые" соединения и композиции могут включать материалы, не являющиеся биологически, или иначе, нежелательными. Например, материал может быть введен индивидууму, не вызывая каких-либо существенно нежелательных биологических эффектов или вредных взаимодействий с любыми компонентами содержащей их композиции. В определенных вариантах реализации, фармацевтически приемлемая соль соединения 1 и/или его метаболита представляет собой фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль. Такие соли включают, без ограничений, соли с неорганическими кислотами (например, хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой и т.п.) и соли с органическими кислотами (например, муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и т.п.). В опреде-

ленных вариантах реализации, фармацевтически приемлемая соль соединения 1 и/или его метаболита представляет собой фармацевтически приемлемую соль присоединения основания. Такие соли включают, без ограничений, неорганическое основание (например, щелочные металлы и щелочноземельные металлы, такие как натрий, калий, кальций, магний, аммиак и т.п.) или органическое основание (например, триметиламин, триэтиламин, пиридин, пиколин, этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, дициклогексиламин, N,N'-дибензилэтилендиамин и т.п.).

В используемом в данном документе значении, соединение 1 находится в форме 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида моноацетата. Для моноацетатной соли, молекулярная формула имеет вид $C_{58}H_{80}N_{16}O_{14}\cdot C_2H_4O_2$ и молекулярный вес равен 1285,41. Структурная формула имеет такой вид:



В описании данного изобретения количества соединения 1 или его метаболита относятся к количеству свободной формы соединения 1, присутствующей в композиции. Термин "соответствующее количество", в используемом в данном документе значении, относится к количеству фармацевтически приемлемой соли соединения 1, или его метаболита, необходимому для получения количества свободной формы соединения 1, или его метаболита, указанного в рецептуре композиции. Специалисту в данной области техники понятно, как рассчитать "соответствующее количество" соли соединения, такое как соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли соединения 1, учитывая разницу в молекулярном весе между свободной формой соединения и солевой формой. Например, 10,0 мг свободной формы соединения будут соответствовать 10,5 мг моноацетатной соли.

Соединение 1 или фармацевтически приемлемая соль и фармацевтические композиции, содержащие соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть получены способами, описанными в патентах США №№ 7960348 и 8404643, описания которых включены в данный документ посредством ссылок.

Соединение 1 было описано как аналог кисспептина. Кисспептин (kisspeptin), гипоталамический нейропептид, кодируемый геном KISS1, является центральным регулятором секреции ГнРГ и недавно открытым гормоном, жизненно важным для нормального полового созревания. Кисспептин представляет собой пептидный лиганд-агонист человеческого G-белок-сопряженного рецептора 54 (GPR54)/рецептора KISS1 (KISS1R) (ранее известен как OT7T175/GPR54). Мутации или нокаут гена KISS1R приводят к нарушениям полового развития. В гипоталамусе, кисспептин играет ключевую роль в регуляции количества и пульсатильности секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Введение кисспептина млекопитающим, включая людей, индуцирует высвобождение ГнРГ и гонадотропина, и этот эффект является, наиболее вероятно, прямым воздействием пептида на нейроны ГнРГ. ГнРГ является ключевым компонентом оси гипоталамус-гипофиз-гонады и контролирует репродуктивные функции, такие как сперматогенез, фолликулярное созревание и овуляцию, и стероидогенез. Таким образом, кисспептин является критическим регулятором оси гипоталамус-гипофиз-гонады посредством контроля нейронов ГнРГ. Существует два режима секреции ГнРГ. Одним режимом является импульсная секреция ГнРГ, которая главным образом регулирует сперматогенез, фолликулогенез и стероидогенез, который регулируется по обратной связи (отрицательно) стероидными гормонами. Другим режимом является выброс ГнРГ, приводящий к выбросу ЛГ, наблюдающемуся только у женщин, и индуцирующий окончательное созревание ооцитов и, в конечном счете, овуляцию. Нейроны кисспептина в гипоталамусе могут регулировать оба режима секреции ГнРГ. Фармакологически, у многих видов, включая людей, острая экспозиция кисспептином может стимулировать секрецию ГнРГ-гонадотропина, в то время как хроническая (высокодозовая) экспозиция кисспептином пожет подавлять секрецию ГнРГ и ось гипоталамус-гипофиз-гонады благодаря потенциальным механизмам супрессии, таким как десенсибилизация рецепторов ГнРГ и/или истощение резервов ГнРГ. Хроническое введение аналогов кисспептина подавляет естественные (intrinsic) импульсы ГнРГ и снижает гонадные функции гипофиза. Это может быть вызвано ослаблением чувстви-

тельности нейронов ГнРГ к стимуляции эндогенным кисспептином и стимуляцией нейронов ГнРГ к непрерывному высвобождению низких уровней ГнРГ.

Кисспептин-54 имеет период полувыведения 32 мин и стимулирует высвобождение эндогенного ГнРГ, который затем стимулирует высвобождение гонадотропина и, впоследствии, половых гормонов. Было продемонстрировано, что введение кисспептина здоровым добровольцам мужского и женского пола значительно повышает концентрации ЛГ, ФСГ и тестостерона в плазме, и подкожное введение кисспептина добровольцам-женщинам повышает ЛГ плазмы во всех фазах менструального цикла. Эффект кисспептина был наибольшим в предовуляторной фазе, когда обычно вводят триггерные агенты, и наименьшим в фолликулярной фазе цикла. Кисспептин был также испытан экспериментально в качестве триггера в протоколе ВРТ, включающем антагонист ГнРГ и ФСГ как в популяции женщин, проходящих ЭКО, так и в популяции ЭКО с высоким риском СГЯ. Кисспептин использовался в качестве триггера только в циклах ВРТ, использующих протокол антагониста ГнРГ. Соответственно повышенная недостаточность лютеиновой фазы может наблюдаться при протоколах ВРТ с использованием кисспептина, поскольку протоколы с антагонистом ГнРГ типично приводят к недостаточности лютеиновой фазы, когда чХГ не является триггером. Было обнаружено, что кисспептин стимулирует уровни эндогенного ЛГ, однако продолжительность выброса ЛГ была значительно более короткой, чем у выброса, наблюдаемого для чХГ или триггеров-агонистов ГнРГ, вызывая необходимость в дополнительной поддержке экзогенной лютеиновой фазы. В случае кисспептина-54, выброс ЛГ рассасывался в течение 36 часов. У некоторых женщин, полный выброс ЛГ не наблюдался, что снижало выход ооцитов. Кроме того, более высокие дозы кисспептина приводили к пониженной частоте наступления беременности, и идеальная доза пока не определена. Дополнительные исследования, описанные в примере 11 (фиг. 15А и 16А), показывают, что женщины, получавшие кисспептин-54 во время фолликулярной фазы (когда уровни ЛГ в наименьшей степени зависят от триггерных агентов), испытывали повышение ЛГ с пиком примерно через 4-6 ч после введения кисспептина в качестве триггера, причем выброс ЛГ продолжался менее 14 ч. Несмотря на его недостатки, исследования кисспептина-54 показывают, что перенос незамороженного эмбриона (перенос в том же менструальном цикле) является возможным у женщин с высоким риском СГЯ.

Соединение 1, или фармацевтически приемлемая соль, имеет период полувыведения до четырех часов. Как показано в примере 11 (фиг. 16В, 17, и 18), после введения дозы 0,003 нмоль/кг соединения 1 (приблизительно 0,00022 мг) во время фолликулярной фазы у женщин (когда уровни ЛГ в наименьшей степени зависят от триггерных агентов), пиковые уровни ЛГ сыворотки, по оценкам, наблюдаются в период 14-36 ч после введения дозы, и выброс ЛГ продолжался по меньшей мере примерно 48 часов, что соответствует продолжительности естественного выброса ЛГ. Таким образом, введение соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, потенциально может позволять не только инициировать окончательное созревание ооцитов, но также обеспечивать лютеиновую поддержку и, таким образом, повышать вероятность успешной имплантации. Неожиданно, выброс ЛГ, наблюдаемый для соединения 1, имеет кривую, схожую с естественным выбросом ЛГ, более широкой формы, чем при выбросах ЛГ, индуцированных триггерами-агонистами ГнРГ, и потенциально с большей продолжительностью. Также неожиданным было то, что соединение 1 имело такое сильное воздействие на уровни ЛГ во время фолликулярной фазы у женщин. Поскольку его действие было более сильным, чем у кисспептина-54, это указывает на то, что соединение 1 должно также вызывать резкое повышение уровней ЛГ в предовуляторной фазе, потенциально превышающее как по амплитуде, так и по продолжительности, наблюдаемое для кисспептина-54 в предовуляторной фазе. В используемом в данном документе значении, предовуляторная фаза может относиться к периоду времени за 15-16 дней до начала следующей прогнозируемой менструации женщины.

Вследствие характера выброса ЛГ, наблюдаемого для соединения 1, который более точно имитирует естественный выброс, оно, или его метаболит, могут быть идеальным агентом для включения в протоколы ВРТ. Введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в качестве триггера может ограничить потребность в поддержке лютеиновой фазы. Оно может также обеспечить возможность переноса незамороженных эмбрионов, значительно сокращая время наступления беременности и затраты, связанные с многократными циклами ВРТ.

Дополнительное преимущество соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного над современными курсами лечения заключается в том, что его эффект будет зависеть от эндогенного высвобождения пула ГнРГ женщины. Это может приводить к более физиологической стимуляции гонадотропинов и предотвращать чрезмерную стимуляцию, которая является ограничением современных репродуктивных технологий. Поскольку соединение 1, или его метаболит, стимулирует высвобождение эндогенного ЛГ в кровообращение женщины, существует значительно меньшая вероятность потенциально опасного для жизни СГЯ.

Способы лечения и применения соединений по изобретению

Данное изобретение предусматривает способы и применения с целью повышения уровня эндогенного ЛГ у нуждающейся в этом женщины, включающие введение женщине начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации женщина проходит процедуры ВРТ и имеет риск СГЯ. В определенных таких ва-

риантах реализации после введения начальной дозы уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

В описании данного изобретения, дозы или количества соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного (например, от примерно 0,00003 до примерно 0,030 мг, от примерно 0,0003 до примерно 0,003 мг, от примерно 0,001 до примерно 0,003 мг или от примерно 0,001 до примерно 0,03 мг соединения 1, или соответствующие количества его фармацевтически приемлемой соли), используемые в любом из способов или применений, раскрытых в данном документе, могут быть любыми из доз или количеств, раскрытых в данном документе ниже. Дополнительно, составы или фармацевтические композиции, содержащие соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, используемые в любом из способов и применений, раскрытых в данном документе, могут быть любыми из составов или фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе ниже. Дозы и количества соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, и составы или фармацевтические композиции, содержащие соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, раскрытые в данном документе, могут быть введены любыми способами введения, раскрытыми в данном документе.

В данном изобретении уровень эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы может быть рассчитан как среднее пяти значений ЛГ, непосредственно предшествующих назначенному дню начала выброса ЛГ (т.е. 5 дней, предшествующих введению соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного). Повышение будет увеличением по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. Конец повышения наступает, когда уровни ЛГ возвращаются к уровню эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В используемом в данном документе значении, пик ЛГ представляет собой наивысшее значение ЛГ, амплитуда ЛГ представляет собой разницу между пиковым значением ЛГ и значением эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы, и кратность прироста выброса ЛГ представляет собой пиковое значение ЛГ, деленное на значение эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В условиях КСЯ, значение эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы находится в диапазоне значений 2-10 МЕ/л (IU/л), с диапазоном пиковых значений при выбросе ЛГ от 20 до 120 МЕ/л, (Амплитуда = пиковое значение - уровень эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы). Кратность прироста типично составляет от 2-кратной до 60-кратной. У большинства женщин ожидается прирост ЛГ от 2-кратного до 11-кратного (при проведении в условиях КСЯ или в предовуляторной фазе).

Как будет понятно квалифицированному специалисту, успех схем ВРТ может зависеть как от выбора времени, так и от дозировки введения различных агентов на протяжении курса лечения и в различных фазах менструального цикла женщины. Как описано в данном документе, различные схемы зависят от точного введения агентов, включая ФСГ или ФСГ/чМГ для индукции созревания ооцитов, а также введения дополнительных агентов (например, агонистов или антагонистов ГнРГ) в определенные моменты менструального цикла и в определенных дозах для обеспечения созревания множества ооцитов в течение аналогичного периода, так чтобы после введения триггерного агента, ооциты, подвергшиеся окончательному созреванию, были доступны для извлечения перед преждевременной овуляцией для использования, например, для создания банка ооцитов, донорства ооцитов, ЭКО, ИКСИ и т.д., или подвергаются овуляции и впоследствии оплодотворению посредством ВМИ или полового акта в течение определенного периода времени после планируемой овуляции. Для всех таких аспектов ВРТ важен контроль уровней ЛГ. Например, должно присутствовать достаточное количество ЛГ для стимуляции ("инициирования") окончательного созревания многочисленных ооцитов за данный период времени и в достаточном количестве для получения выхода ооцитов, достаточно высокого для успешного извлечения ооцитов (например, достаточного выхода ооцитов) и, таким образом, пригодного для ИКСИ или ЭКО. Дополнительно, в тех случаях, когда предусматривается ПЭ, в частности, в этом же менструальном цикле, должен существовать повышенный уровень ЛГ, достаточный для продолжения продуцирования прогестерона из желтого тела, чтобы помочь обеспечить поддержку эндометрия (также называемую лютеиновой поддержкой) и тем самым повысить вероятность успешной имплантации эмбриона, приводя таким образом к успешной беременности и рождению живого ребенка. Аналогично, в тех случаях, когда происходит овуляция с последующей ВМИ или половым актом, лютеиновая поддержка и восприимчивый эндометрий также важны по этим же причинам. Основываясь на контроле времени введения и введеной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, с целью повышения уровней эндогенного ЛГ женщины до нужного количества и в нужное время, Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут быть безопасно использованы в различных схемах ВРТ, описанных в данном документе. Как описано в данном документе, использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, повышает уровень эндогенного ЛГ в крови. Поскольку источником ЛГ является собственный гипофиз женщины, а не экзогенный ЛГ или агент, агонизирующий рецептор ЛГ, риск стимуляции сверхфизиологических количеств ЛГ (например, чрезмерная стимуляция), которые могут приводить к

СГЯ или другим осложнениям, зничительно снижается, в то же время также позволяя получить высокий выход ооцитов при извлечении ооцитов и поддержку успешной имплантации при ПЭ.

Данное изобретение включает способы и применения, включающие введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, во вспомогательных репродуктивных технологиях, таких как ЭКО, ИКСИ, донорство и консервация ооцитов, регуляция менструального цикла таким образом, чтобы женщина могла зачать посредством полового акта или внутриматочной инсеминации (ВМИ), индукция овуляции, и/или в процессе ПЭ.

В используемом в данном документе значении, "оплодотворение in vitro" (ЭКО) может относиться к способу, включающему извлечение зрелой яйцеклетки, оплодотворение яйцеклетки in vitro сперматозоидом и, после прохождения дробления в определенной степени, введение яйцеклетки в полость матки. Таким образом, оно может включать процессы индукции овуляции, взятия яйцеклетки, ЭКО и культивации, и переноса эмбриона. При ЭКО, индукция окончательного созревания может позволять извлечение яйцеклетки (ооцита), когда яйцеклетки (ооциты) полностью созреют. Кроме того, в ЭКО индукции окончательного созревания может предшествовать КСЯ.

"Перенос эмбриона" может относиться, в процессах ЭКО к процессу имплантации эмбриона в полость матки. От одного до нескольких эмбрионов, введенных в полость матки, могут быть имплантированы в матку, тем самым, возможно, приводя к беременности. Этот термин может также охватывать перенос замороженного эмбриона и перенос эмбрионов в фаллопиевые трубы (GIFT), не связанные с in vitro оплодотворением. "Процесс переноса эмбриона" может относиться ко всему периоду, на протяжении которого проводятся введение эмбриона или гаметы в полость матки, последовательность процессов имплантации эмбриона или гаметы в матку и беременность, введение лекарственных средств до и после переноса эмбриона для достижения беременности и т.п.

"Внутрицитоплазматической инъекция сперматозоида" (ИКСИ) может относиться к лабораторной процедуре, при которой отбирают отдельный сперматозоид (single sperm) с помощью тонкой стеклянной иглы и вводят путем инъекции непосредственно в каждую яйцеклетку. При обычном ЭКО, яйцеклетки и сперму смешивают на чашке и сперма "естественным образом" оплодотворяет яйцеклетку. Однако для получения шанса достижения этого требуется большое количество активно плавающих нормальных сперматозоидов. Для многих пар, доступное количество пригодной спермы может быть очень ограниченным или могут существовать другие факторы, препятствующие оплодотворению, поэтому обычное ЭКО не является вариантом, но может быть использована ИКСИ. ИКСИ относится к лабораторной процедуре, при которой отдельный сперматозоид отбирают с помощью тонкой стеклянной иглы и вводят путем инъекции непосредственно в каждую яйцеклетку. Это делается в лаборатории опытными эмбриологами с помощью специального оборудования. При этом требуется очень небольшое количество сперматозоидов, и способность сперматозоидов проникать в яйцеклетку не имеет значения, поскольку для этого используется методика ИКСИ. ИКСИ не гарантирует наступления оплодотворения, потому что после помещения сперматозоида в яйцеклетку все равно должны произойти нормальные клеточные события оплодотворения.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, ВРТ представляют собой донорство ооцитов. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, ВРТ представляют собой консервацию ооцитов. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, ВРТ представляют собой ИКСИ. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, ВРТ представляют собой ЭКО. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, ВРТ представляют собой процесс ПЭ. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, ВРТ представляют собой индукцию овуляции. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, ВРТ представляют собой ВМИ. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, ВРТ представляют собой регуляцию менструального цикла таким образом, чтобы женщина могла зачать посредством полового акта.

Женщины в способах и применениях, описанных в данном документе, могут включать женщин, стремящихся забеременеть. Женщины в способах и применениях, описанных в данном документе, могут включать женщин, стремящихся овулировать. Женщины в способах и применениях, описанных в данном документе, могут включать женщин, стремящихся выступать донорами или консервировать ооциты (например, доноры яйцеклеток). Женщины в способах и применениях, описанных в данном документе, могут включать женщин, стремящихся выступать в качестве суррогатных матерей. Женщины в способах и применениях, описанных в данном документе, могут включать женщин, подвергающихся КСЯ. Женщины в способах и применениях, описанных в данном документе, могут также включать женщин с риском СГЯ. Женщины в способах и применениях, описанных в данном документе, могут также включать женщин, являющихся бесплодными; ановуляторными; относящихся к старшему репродуктивному возрасту (т.е. старше 35 лет); или испытывающих вторичную яичниковую недостаточность, олигоменорею, аменорею, эндометриоз или синдром поликистоза яичников (СПЯ); или комбинации любых из вышеперечисленного. Женщины в способах и применениях, описанных в данном документе, могут включать

женщин, испытывающих ановуляторное бесплодие, не вызванное первичным нарушением функции яичников. Женщины в способах и применениях, описанных в данном документе, могут включать женщин, испытывающих ановуляторное бесплодие вследствие первичного нарушения функции яичников (например, когда женщина неспособна к окончательному созреванию ооцитов или овуляции даже в условиях КСЯ). Женщины в способах и применениях, описанных в данном документе, могут включать женщин, испытывающих ановуляторное бесплодие вследствие вторичной яичниковой недостаточности. Человеческий субъект (субъекты) женского пола и женщина (женщины) используются в данном документе взаимозаменяемо.

Женщины с риском СГЯ могут включать, без ограничений, женщин с чем-то одним или несколькими из СПЯ, АМГ сыворотки выше 15 пмоль/л, общего ЧАФ более 23 по УЗИ, эстрадиола сыворотки (Е2) выше 3000 пг/мл или женщин, испытавших один или несколько предшествующих эпизодов СГЯ. В некоторых вариантах реализации женщины с риском СГЯ имеют АМГ выше 30 пмоль/л, в некоторых вариантах реализации - выше 40 пмоль/л. В некоторых вариантах реализации женщины с риском СГЯ имеют эстрадиол Е2 сыворотки выше 3500 пг/мл. В других вариантах реализации, Е2 сыворотки имеет значение выше 4000 пг/мл, или выше 5000 пг/мл. В других вариантах реализации, женщины с риском СГЯ имеют эстрадиол Е2 сыворотки выше 6000 пг/мл. Женщины с риском СГЯ могут включать, без ограничений, женщин в возрасте до 30 лет, женщин с низким весом тела (худых) или низким ИМТ (индексом массы тела), женщин с быстро растущими уровнями Е2, женщин с большим числом фолликулов и комбинации вышеперечисленного.

Контролируемая стимуляция яичников (КСЯ) и контролируемая гиперстимуляция яичников (КГЯ) используются в данном документе взаимозаменяемо и могут относиться к медицинскому лечению с целью индуцирования развития множества фолликулов яичников для получения множества ооцитов при аспирации фолликулов. КСЯ может включать три базовых элемента: 1. экзогенные гонадотропины для стимуляции мультифолликулярного развития; 2. совместное введение агониста или антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) для подавления функции гипофиза и предотвращения преждевременной овуляции; и 3. инициирование окончательного созревания ооцитов перед извлечением ооцитов.

Использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в качестве триггерного агента при ВРТ или для поддержки лютеиновой фазы может приводить к более короткому времени наступления беременности, в частности, по сравнению с триггерными агентами на основе чХГ, поскольку должна снижаться необходимость в сегментированных протоколах замораживания, которые приводят к необходимости большего числа циклов ЭКО. "Инициирование", в используемом в данном документе значении, может означать индукцию, посредством выброса ЛГ, прогрессирования от профазы I ко второй задержке в метафазе II, которая сохранятся до оплодотворения. Эта индукция окончательного созревания инициирует механизмы, которые в конечном счете приводят к овуляции, и тем самым предопределяют овуляцию ооцитов, если до того не будет проведено искусственное извлечение ооцитов. В используемом в данном документе значении, "лютеиновая фаза" представляет собой период между овуляцией и или наступлением беременности, или началом менструального цикла 2 неделями позже. Лютеиновая фаза характеризуется формированием желтого тела, секреция которым стероидных гормонов эстрогена и прогестерона зависит от стимуляции рецептора ЛГ с помощью ЛГ или чХГ. После имплантации развивающаяся бластоциста секретирует чХГ для поддержания функции желтого тела. Вмешательство во время ВРТ, такое как введение агонистов ГнРГ, может приводить к пониженным уровням ЛГ, вызывая недостаточное продуцирование прогестерона, недостаточность лютеиновой фазы и возможную потерю беременности. "Поддержка лютеиновой фазы" помогает противодействовать недостаточности лютеиновой фазы путем повышения уровней ЛГ и/или стимуляции рецептора ЛГ, тем самым поддерживая функцию желтого тела, и/или повышая прогестерон и промотируя имплантацию эмбриона.

Изобретение также включает способы и применения, включающие введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для снижения частоты СГЯ. В определенных таких вариантах реализации, введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного обеспечивает сопоставимую или улучшенную частоту наступления беременности, уменьшенное время наступления беременности и ингибирование преждевременной овуляции. "Ингибирование преждевременной овуляции" может относиться к ингибированию преждевременного высвобождения (овуляции) фолликула/ооцита (т.е. ранее созревание ооцитов и время забора яйцеклетки для ЭКО или другой схемы ВРТ) вследствие естественного выброса ЛГ, индуцирующего овуляцию. При естественной овуляции забор яйцеклетки после воздействия экзогенными средствами (exogenous collection) может быть затруднен, и ЭКО или другие методики оплодотворения не могут быть проведены, поэтому в таких обстоятельствах следует избегать естественной овуляции.

Как описано выше, СГЯ представляет собой синдром, характеризующийся увеличением яичников и острым перемещением жидкости во внесосудистое пространство. Симптомы могут включать, без ограничений, вздутие живота и дискомфорт, гидроторакс, сниженную почечную перфузию, отек, локализованный в яичниках, диаметр яичника >5 см или >8 см, свободную жидкость в брюшной полости, гематокрит >45%, лейкоциты $>15*10^9$/л, ALT (аланинаминотрансфераза) или AST (аспартатаминотрансфера-

за) >2x ULN (верхний предел нормы), общий белок >80 г/л, креатинин >110 мкмоль/л (mol/L), или, в более тяжелых случаях, асцит и/или плевральный выпот и их последствия, возникающие вследствие повышенной сосудистой проницаемости. Осложнения СГЯ могут включать, без ограничений, гемоконцентрацию, гиповолемию и электролитные дисбалансы. Слабый СГЯ можно классифицировать следующим образом: степень 1 - растяжение живота и дискомфорт, боль в животе от слабой до умеренной, вздутие живота или увеличенный размер талии, чувствительность в области яичников и внезапное увеличение веса более чем на 3 кг (6,6 фунтов); и степень 2 - заболевание степени 1 плюс тошнота, рвота и/или диарея, а также увеличение яичников до 5-12 см. Умеренный СГЯ можно классифицировать следующим образом: степень 3 - признаки слабого СГЯ плюс ультрасонографическое подтверждение асцита и сниженная почечная перфузия и функция. Тяжелый СГЯ можно классифицировать следующим образом: степень 4 - признаки умеренного СГЯ плюс клинические свидетельства асцита и/или гидроторакса, затрудненное дыхание или одышка, тяжелая боль в животе, тяжелая тошнота и рвота, тромбы в ногах, уменьшенное мочеиспускание и напряженный или увеличенный живот; и степень 5 - все вышеперечисленное плюс изменение объема крови, повышенная вязкость крови вследствие гемоконцентрации, нарушения свертывания и быстрый набор веса, такой как от 15 до 20 килограмм (33-44 фунтов) за период от пяти до 10 дней. В тяжелых случаях СГЯ может привести к смерти. СГЯ может возникать вследствие повышенной сосудистой проницаемости, обычно вызываемой эффектами экзогенного чХГ. Способы и применения, описанные в данном документе, включающие введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного могут быть использованы для лечения или предотвращения СГЯ или для лечения или предотвращения одного или нескольких симптомов СГЯ. В используемом в данном документе значении, "лечить" или "лечение" состояния, такого как определенное заболевание или расстройство, могут включать лечение одного или нескольких симптомов состояния и/или предотвращение возникновения состояния. Лечение может включать ослабление одного или нескольких симптомов (например, боли), или предотвращение одного или нескольких симптомов, такое как облегчение или предотвращени вздутия живота и дискомфорта, связанных с СГЯ.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, женщина может не испытывать одного или нескольких симптомов СГЯ после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, лечение одного или нескольких симптомов СГЯ может проводиться после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, женщина может не испытывать ухудшения одного или нескольких симптомов СГЯ.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, один или несколько симптомов СГЯ могут ослабевать.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, женщина может не испытывать одного или нескольких симптомов, выбранных из группы, состоящей из асцита, плеврального выпота и сниженной почечной перфузии.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, может проводиться лечение одного или нескольких симптомов, выбранных из группы, состоящей из асцита, плеврального выпота и сниженной почечной перфузии.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, размер яичника увеличивается до не более чем 5 см в диаметре. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, размер яичника увеличивается до не более чем 8 см в диаметре.

Использование чХГ вызывает экстенсивную лютеинизацию яичника, при которой высвобождаются большие количества эстрогенов, прогестерона и местных цитокинов. Продуцирование VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) фолликулами под воздействием чХГ может повышать сосудистую гиперпроницаемость, лежащую в основе СГЯ. В способах и применениях, описанных в данном документе, использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, может ингибировать или снижать VEGF и, таким образом, уменьшать сосудистую проницаемость, связанную с СГЯ. Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, может обладать способностью индуцировать овуляцию в КСЯ без увеличения уровней чХГ или VEGF. Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, может также обладать способностью обеспечивать поддержку лютеиновой фазы

без увеличения уровней VEGF.

Хотя агонисты ГнРГ, при использовании в качестве триггерных агентов, связаны с более низким риском СГЯ, они также приводят к значительно меньшей частоте наступления беременности. Использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в качестве триггерного агента может приводить к более высокой частоте наступления беременности по сравнению с триггер-агонистами ГнРГ. В некоторых вариантах реализации использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в качестве триггерного агента может приводить к более высокой частоте наступления беременности по сравнению с триггерами чХГ. В некоторых вариантах реализации использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в качестве триггерного агента может приводить к частоте наступления биохимической беременности более 40%. Биохимическая беременность может относиться к чХГ сыворотки >10 мМЕ/мл через 11 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах реализации использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в качестве триггерного агента может приводить к частоте наступления клинической беременности более 40%. Клиническая беременность может относиться к внутриматочному гестационному мешку с сердцебиением на УЗИ на 6 неделе беременности. В некоторых вариантах реализации использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в качестве триггерного агента может приводить к показателям частоты родов живыми детьми более 40%. Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут индуцировать овуляцию, без продуцирования избыточного VEGF в фолликулах, без устойчивого повышения чХГ и сверхстимуляции рецепторов ЛГ, и без избыточного количества эстрогенов, прогестерона или местных цитокинов, таким образом, возможно, снижая риск СГЯ. Созревание ооцитов и индукция овуляции соединением 1, его метаболитом или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного, в качестве триггерного агента может в конечном счете приводить к частоте наступления беременности, сопоставимой с или более высокой, чем наблюдаемая для доступных в настоящее время триггерных агентов. Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, может также ослаблять симптомы синдрома поликистоза яичников (СПЯ), поскольку они могут стимулировать нормализацию овуляции у пациентов с дисфункцией яичников.

В некоторых вариантах реализации использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного для поддержки лютеиновой фазы при ВРТ может значительно снижать риск СГЯ по сравнению с обычной терапией (т.е. поддержка лютеиновой фазы с помощью чХГ). Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного может обеспечивать поддержку лютеиновой фазы, без продуцирования избыточного VEGF в фолликулах и без избыточного количества эстрогенов, прогестерона или местных цитокинов, тем самым, возможно, снижая риск СГЯ. Использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для поддержки лютеиновой фазы может также в конечном счете приводить к частоте наступления беременности, сопоставимой с, или более высокой, чем наблюдаемая для доступных в настоящее время средств для поддержки лютеиновой фазы. В некоторых вариантах реализации использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для поддержки лютеиновой фазы может приводить к частоте наступления биохимической беременности более 40%. В некоторых вариантах реализации использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для поддержки лютеиновой фазы может приводить к частоте наступления клинической беременности более 40%. В некоторых вариантах реализации использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для поддержки лютеиновой фазы, может приводить к показателям частоты родов живыми детьми более 40%.

Данное изобретение предусматривает способы и применения для увеличения частоты наступления беременности после стимулирования овуляции соединением 1, его метаболитом или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного, вместо триггерных агентов чХГ или агонистов ГнРГ. В некоторых вариантах реализации соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, вводят женщине в качестве триггерного агента, причем введение следует за фазой КСЯ. В некоторых вариантах реализации соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут эффективно промотировать созревание фолликулов и индуцировать овуляцию (i) без повышения общего уровня концентрации VEGF в крови или (ii) путем повышения общего уровня VEGF на период менее 24 часов после введения. В некоторых вариантах реализации соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного, используются для поддержки лютеиновой фазы с целью увеличения частоты наступления беременности.

Данное изобретение также предусматривает способы и применения для увеличения частоты наступления беременности после стимулирования овуляции триггерным агентом, включающего введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для

поддержки лютеиновой фазы. В некоторых вариантах реализации введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, следует за или происходит по существу в то же самое время, что и инициирование. В определенных таких вариантах реализации, Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут обеспечивать поддержку лютеиновой фазы (i) без повышения общего уровня концентрации VEGF в крови, или (ii) путем повышения общего уровня VEGF на период менее 24 часов после введения.

Прогестогены, такие как прогестерон, могут вводиться или не вводиться в связи со способами и применениями, описанными в данном документе. В некоторых вариантах реализации прогестерон не вводят в способах и применениях, описанных в данном документе. Действительно, одним возможным преимуществом введения многократных доз соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, является то, что прогестоген может не требоваться для поддержки лютеиновой фазы. Это в значительной степени упрощает протоколы ВРТ, поскольку многие из них требуют ежедневного введения прогестогена, такого как прогестерон, часто путем инъекции. Иногда, введение прогестогена, такого как прогестерон, требуется на протяжении 3 месяцев или больше, после извлечения яйцеклетки. Исключение или уменьшение потребности в прогестогене, таком как прогестерон, посредством введения соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, будет облегчать нагрузку, создаваемую ВРТ, и упрощать протоколы.

Данное изобретение дополнительно предусматривает способы и применения для снижения вероятности развития СГЯ после стимулирования овуляции соединением 1, его метаболитом или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного, вместо схемы лечения с использованием чХГ-триггера. В некоторых вариантах реализации способ или применение следуют за фазой КСЯ и предусматривают введение женщине соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в качестве триггерного агента, который может эффективно промотировать созревание фолликулов и индуцировать овуляцию. В некоторых вариантах реализации использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в качестве триггерного агента (i) не повышает общий уровень концентрации VEGF в крови, или (ii) повышает общий уровень VEGF на период менее 24 часов после введения.

Данное изобретение дополнительно предусматривает снижение вероятности развития СГЯ после стимулирования овуляции путем использования соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для поддержки лютеиновой фазы. В определенных таких вариантах реализации, введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, следует за или происходит по существу в то же самое время, что и инициирование. В некоторых вариантах реализации использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного для поддержки лютеиновой фазы (i) не повышает общий уровень концентрации VEGF в крови или (ii) повышает общий уровень VEGF на период менее 24 часов после введения.

Изобретение предусматривает способы использования соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного для повышения уровня эндогенного ЛГ у нуждающейся в этом женщины, проходящей процедуры ВРТ, в которых уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по меньшей мере примерно 36 часов после введения начальной дозы, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по меньшей мере примерно 24 ч после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере примерно 40 ч после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере примерно 44 ч после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере примерно 48 часов после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере примерно 52 часа после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Изобретение также предусматривает способы использования соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для повышения уровня эндогенного ЛГ у нуждающейся в этом женщины, проходящей процедуры ВРТ, в которых максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается через по меньшей мере примерно 12 часов после введения началь-

ной дозы. В некоторых вариантах реализации после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается между примерно 12 часами и примерно 48 часами после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается между примерно 12 часами и примерно 36 часами после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается между примерно 12 часами и примерно 24 часами после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается между примерно 12 часами и примерно 18 часами после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается через примерно 14 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается через примерно 16 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается через примерно 18 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается через примерно 20 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается через примерно 22 часа после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается через примерно 24 часа после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается через примерно 28 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается через примерно 32 часа после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается через примерно 36 часов после введения начальной дозы.

Изобретение предусматривает способы и применения для повышения уровня эндогенного ЛГ у женщины, проходящей процедуры ВРТ и нуждающейся в поддержке лютеиновой фазы, включающие введение женщине начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, после получения указанной женщиной триггерной дозы агента созревания ооцитов в рамках схемы ВРТ. Агент созревания ооцитов, или триггерный агент, может быть использован для промотирования окончательного созревания ооцитов в схемах ВРТ перед извлечением ооцитов (например, ЭКО, ИКСИ) или перед овуляцией в рамках лечения, например, СПЯ, когда, после овуляции, ВМИ или половой акт приурочены к определенному времени для максимизации шанса оплодотворения яйцеклетки. Агенты созревания ооцитов могут включать, например, соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, чХГ, рекомбинантный лютеинизирующий гормон (рЛГ), или агонист ГнРГ. В некоторых вариантах реализации агонист ГнРГ выбирают из группы, состоящей из лейпрорелина ацетата, гонадорелина, бусерелина, трипторелина, госерелина, нафарелина, гистрелина, дислорелина, метерелина, лецирелина, или фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации одна или несколько доз соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, могут быть введены женщине, нуждающейся в поддержке лютеиновой фазы перед извлечением ооцитов, после извлечения ооцитов, или как перед, так и после извлечения ооцитов. Аналогично для схем ВРТ, не включающих извлечение ооцита, одна или несколько доз соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, могут быть введены женщине, нуждающейся в поддержке лютеиновой фазы, перед овуляцией, после овуляции, или как перед, так и после овуляции.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 12 часами и примерно 96 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введени-

ем начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 12 часами и примерно 84 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 12 часами и примерно 72 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 12 часами и примерно 60 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 12 часами и примерно 48 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 14 часами и примерно 84 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 14 часами и примерно 72 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 14 часами и примерно 60 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 14 часами и примерно 48 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 24 часами и примерно 84 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 24 часами и примерно 72 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 24 часами и примерно 60 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 24 часами и примерно 48 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении по меньшей мере примерно 36 часов после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении по меньшей мере примерно 48 часов после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. Одним потенциальным преимуществом способов и применений, описанных в данном документе, по сравнению с современными триггерами, является удобство повышения уровня ЛГ на протяжении более 36 часов. Если овуляция с большой вероятностью происходит приблизительно через 48 часов после начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевти-

чески приемлемой соли любого из вышеперечисленного, способы и применения, описанные в данном документе будут полезны для составления графика (logistics of scheduling) назначений ВРТ по сравнению с современным стандартом лечения. В настоящее время, если триггер вводят примерно в 8 часов вечера, то забор яйцеклетки производится через 36 часов (8 часов утра). Если забор яйцеклетки может с большой степенью вероятности проводиться через примерно 48 часов, как предусматривается данным изобретением, получение триггера пациентами и забор яйцеклетки могут проводиться в нормальное рабочее время. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении по меньшей мере примерно 48 часов после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 16 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 12 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 11 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 10 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 9 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 8 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 7 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 6 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 5 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 4 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 3 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 2 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уро-

вень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 48 часов до примерно 16 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 48 часов до примерно 12 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 48 часов до примерно 11 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 48 часов до примерно 10 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 48 часов до примерно 9 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 48 часов до примерно 8 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 48 часов до примерно 7 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 48 часов до примерно 6 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 48 часов до примерно 5 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 48 часов до примерно 4 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 48 часов до примерно 3 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 24 часов до примерно 16 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 24 часов до примерно 12 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 24 часов до примерно 11 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 24 часов до примерно 10 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечислен-

ного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 24 часов до примерно 9 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 24 часов до примерно 8 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 24 часов до примерно 7 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 24 часов до примерно 6 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 24 часов до примерно 5 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 24 часов до примерно 4 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 24 часов до примерно 3 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении от примерно 24 часов до примерно 2 дней после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут быть использованы для промотирования созревания яйцеклеток или яйцеклетки, которые могут быть затем последовательно извлечены и оплодотворены путем ЭКО или ИКСИ и затем трансплантированы в матку (ПЭ). Альтернативно, яйцеклетки или яйцеклетка могут быть высвобождены из яичников (индуцированная овуляция) и впоследствии оплодотворены посредством полового акта или ВМИ. Для надлежащего и успешного извлечения ооцитов, сначала должны произойти созревание ооцитов и индукция этих ооцитов в нужный момент времени. Фаза КСЯ может помочь предотвратить преждевременную овуляцию, и использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в качестве триггерного агента может способствовать созреванию ооцитов и позволить провести извлечение, оплодотворение in vitro и перенос эмбриона, или индуцировать высвобождение ооцитов (овуляцию) и позволить провести оплодотворение посредством полового акта или ВМИ. По существу, введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, может приводить к частоте наступления беременности, близкой к или более высокой, чем текущие показатели, более короткому времени наступления беременности и пониженному риску развития СГЯ.

Данное изобретение предусматривает способы и применения, включающие введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для промотирования созревания ооцитов и инициирования овуляции во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ). Способы и применения, описанные в данном документе, могут позволить использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для промотирования созревания ооцитов и инициирования овуляции при ВРТ без введения другого инициирующего агента, такого как чХГ, экзогенный ЛГ и/или агонист ГнРГ. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, начальная доза соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, промотирует созревание ооцитов. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, созревание ооцитов происходит без введения экзогенного чХГ или экзогенного ЛГ. В определенных таких вариантах реализации, выход зрелых ооцитов составляет по меньшей мере 50%. В определенных таких

вариантах реализации, выход зрелых ооцитов составляет по меньшей мере 75%. Выход ооцитов может относиться к проценту зрелых (метафаза 2; M2) ооцитов, полученных из числа фолликулов, имеющих размер 14 мм при последнем ультразвуковом сканировании перед введением триггера. Ооциты могут быть независимо классифицированы как относящиеся к M2 по присутствию первого направительного тельца и округлой ооплазмы. В некоторых вариантах реализации введение триггера, содержащего соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, дает повышенное количество зрелых ооцитов по сравнению с инициированием чХГ.

В используемом в данном документе значении, "зрелым" является ооцит, достигший II стадии метафазы (M2). Ооциты классифицируются как относящиеся к M2 по присутствию первого направительного тельца и округлой ооплазмы. Ооциты возобновляют мейотическое созревание в ответ на промежуточный (midcycle) выброс ЛГ. Такое окончательное созревание ооцитов может быть индуцировано медицинскими средствами с помощью чХГ или агониста ГнРГ. Первый связывает рецептор ЛГ, тогда как агонист ГнРГ промотирует высвобождение запасов эндогенного гонадотропина гипофизом. Возобновление мейоза (т.н. ядерное созревание) происходит через 14-18 часов после начала выброса ЛГ; мейоз I завершается в течение 35 часов, и ооциты достигают стадии II метафазы (M2). В то же время, в ответ на выброс ЛГ, кумулюсные клетки демонстрируют почти полную экспансию к 20 ч; затем зрелый комплекс кумулюс-ооцит отсоединяется от стенки фолликула перед овуляцией. Хотя ядерное созревание и экспансия кумулюса тесно связаны, остается неясным, необходимы ли разные уровни ЛГ для регуляции этих двух процессов.

В соответствии с данным изобретением, в некоторых вариантах реализации введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, промотирует созревание ооцитов и индуцирует (инициирует) овуляцию у женщины (i) без повышения уровня VEGF, или (ii) повышая такой уровень на период менее 24 часов.

Данное изобретение предусматривает способы и применения для индуцирования овуляции с использованием соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В определенных таких вариантах реализации, способ или применение могут включать стадии введения женщине некоторого количества ФСГ или его аналога, в сочетании с агонистом или антагонистом ГнРГ для содействия начальной фазе КСЯ ВРТ. В некоторых вариантах реализации за начальной фазой КСЯ может следовать введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в качестве триггерного агента, который эффективно промотирует созревание ооцитов и индуцирует овуляцию. В некоторых вариантах реализации введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в качестве триггерного агента, который эффективно промотирует созревание ооцитов и индуцирует овуляцию (i) без повышения общего уровня концентрации VEGF в крови, или (ii) путем повышения общего уровня VEGF на период менее 24 часов. В некоторых вариантах реализации в фазе КСЯ, антагонист ГнРГ или агонист ГнРГ может быть введен в количестве и на период времени, достаточный для воздействия с целью подавления овуляции контролируемым образом, и вводится в сочетании с ФСГ или аналогами ФСГ. В некоторых вариантах реализации антагонистом ГнРГ является релуголикс.

Данное изобретение также предусматривает способы и применения, включающие введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для индуцирования овуляции у женщины с ановуляторными циклами, страдающей от вторичной яичниковой недостаточности. Причины вторичной яичниковой недостаточности возникают в гипоталамусе и гипофизе при их неспособности гормонально стимулировать яичники и последующую овариальную функцию. В некоторых вариантах реализации способ или применение включает стадии (1) предварительного введения субъекту человеческих гонадотропинов и (2) введения субъекту соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

Данное изобретение также предусматривает способы и применения, включающие введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для обеспечения поддержки лютеиновой фазы у женщины с ановуляторными циклами, страдающей от первичного нарушения функции яичников. Первичное нарушение функции яичников представляет собой истощение или дисфункцию фолликулов яичников с прекращением менструаций до достижения возраста 40 лет. "Первичная недостаточность яичников" является предпочтительным термином для первичного нарушения функции яичников, рекомендуемым Национальными институтами здравоохранения (National Institutes of Health), потому что функция яичников во многих случаях является нерегулярной или непредсказуемой. Поскольку у 5-10% женщин с первичной недостаточностью яичников происходят спонтанное оплодотворение яйцеклетки и роды, первичную недостаточность яичников можно отличить от естественной менопаузы, и можно также описать как пониженный овариальный резерв. В некоторых вариантах реализации способы и применения могут дополнительно включать процесс ПЭ.

Данное изобретение предусматривает способы и применения, включающие введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у женщины, проходящей процедуры ВРТ, причем указанная женщина подверглась десенсибилизации гипофиза и предварительно полу-

чала фолликулостимулирующие гормоны. В определенных таких вариантах реализации, после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у женщины, проходящей процедуры ВРТ, и указанная женщина подверглась десенсибилизации гипофиза и предварительно получала фолликулостимулирующие гормоны, женщина имеет риск СГЯ. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у женщины, проходящей процедуры ВРТ, и указанная женщина подверглась десенсибилизации гипофиза и предварительно получала фолликулостимулирующие гормоны, по меньшей мере примерно 36 часов после введения уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у женщины, проходящей процедуры ВРТ, и указанная женщина подверглась десенсибилизации гипофиза и предварительно получала фолликулостимулирующие гормоны, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается через по меньшей мере примерно 12 часов после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у женщины, проходящей процедуры ВРТ, и указанная женщина подверглась десенсибилизации гипофиза и предварительно получала фолликулостимулирующие гормоны, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается между примерно 12 часами и примерно 48 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у женщины, проходящей процедуры ВРТ, и указанная женщина подверглась десенсибилизации гипофиза и предварительно получала фолликулостимулирующие гормоны, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 12 часами и примерно 96 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у женщины, проходящей процедуры ВРТ, и указанная женщина подверглась десенсибилизации гипофиза и предварительно получала фолликулостимулирующие гормоны, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении по меньшей мере примерно 36 часов после введения по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у женщины, проходящей процедуры ВРТ, и указанная женщина подверглась десенсибилизации гипофиза и предварительно получала фолликулостимулирующие гормоны, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении по меньшей мере примерно 24 часов после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у женщины, проходящей процедуры ВРТ, и указанная женщина подверглась десенсибилизации гипофиза и предварительно получала фолликулостимулирующие гормоны, уровень эндогенного ЛГ в крови повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 16 дней после начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования окончательного созревания

фолликулов и ранней лютеинизации у женщины, проходящей процедуры ВРТ, и указанная женщина подверглась десенсибилизации гипофиза и предварительно получала фолликулостимулирующие гормоны, уровень эндогенного ЛГ в крови повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 12 дней после начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у женщины, проходящей процедуры ВРТ, и указанная женщина подверглась десенсибилизации гипофиза и предварительно получала фолликулостимулирующие гормоны, уровень эндогенного ЛГ в крови повышен на протяжении от примерно 24 часов до примерно 16 дней после начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у женщины, проходящей процедуры ВРТ, и указанная женщина подверглась десенсибилизации гипофиза и предварительно получала фолликулостимулирующие гормоны, уровень эндогенного ЛГ в крови повышен на протяжении от примерно 24 часов до примерно 12 дней после начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

Данное изобретение предусматривает способы и применения, включающие введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников. В определенных таких вариантах реализации, после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников, женщина имеет риск СГЯ. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников, по меньшей мере примерно 36 часов после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников, по меньшей мере примерно 24 часа после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается через по меньшей мере примерно 12 часов после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников, максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается между примерно 12 часами и примерно 48 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 12 часами и примерно 96 часами после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из выше-

перечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении по меньшей мере примерно 36 часов после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников, уровень эндогенного ЛГ в крови повышен на протяжении по меньшей мере от примерно 36 часов до примерно 16 дней после начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников, уровень эндогенного ЛГ в крови повышен на протяжении по меньшей мере от примерно 36 часов до примерно 12 дней после начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников, уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении по меньшей мере примерно 24 часов после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников, уровень эндогенного ЛГ в крови повышен на протяжении по меньшей мере от примерно 24 часов до примерно 16 дней после начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, в которых введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, предназначено для индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников, уровень эндогенного ЛГ в крови повышен на протяжении по меньшей мере от примерно 24 часов до примерно 12 дней после начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

Больший размер фолликулов во время инициирования может улучшать выход зрелых ооцитов. Изобретение предусматривает введение доз соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, причем начальную дозу вводят, когда по меньшей мере три фолликула яичников размером по меньшей мере примерно 14 мм наблюдаются с помощью УЗИ. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, начальные дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, вводят, когда по меньшей мере три фолликула яичников размером по меньшей мере примерно 18 мм наблюдаются с помощью УЗИ.

Изобретение также предусматривает введение доз соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, причем начальную дозу вводят после овуляции. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, начальную дозу соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, вводят перед овуляцией

В некоторых вариантах реализации способы и применения, описанные в данном документе, включают извлечение ооцитов. Изобретение предусматривает введение доз соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, причем начальную дозу вводят после извлечения ооцитов. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, начальную дозу соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, вводят перед извлечением ооцитов.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, перед введением начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, гипофиз женщины десенсибилизируют по отношению к ГнРГ перед введением

начальной дозы. В определенных вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, начальную дозу соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, вводят, когда концентрация эстрадиола сыворотки составляет по меньшей мере примерно 0,49 нмоль/л. В определенных вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, начальную дозу соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, вводят, когда концентрация эстрадиола сыворотки составляет по меньшей мере примерно 0,91 нмоль/л.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, эмбрион имплантируют после введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В определенных таких вариантах реализации, имплантация происходит в течение от примерно 2 до примерно 10 дней после введения начальной дозы, например, примерно 2 дней, примерно 3 дней, примерно 4 дней, примерно 5 дней, примерно 6 дней, примерно 7 дней, примерно 8 дней, примерно 9 дней, или примерно 10 дней. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, имплантация эмбриона происходит в течение от примерно 1 до примерно 7 дней после извлечения ооцитов, например, примерно 1 дня, примерно 2 дней, примерно 3 дней, примерно 4 дней, примерно 5 дней, примерно 6 дней, или примерно 7 дней. В определенных вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, эмбрион является свежим (т.е. эмбрион не замораживают). В определенных таких вариантах реализации, эмбрион имплантируют в том же менструальном цикле, в котором проводят извлечение ооцитов. Благодаря способу действия соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, может наблюдаться меньшее отрицательное воздействие на эндометрий по сравнению с современными способами лечения. Таким образом, эндометрий может быть готов к имплантации (более высокая восприимчивость эндометрия) немедленно после извлечения яйцеклетки. За счет того, что не используются триггерные агенты на основе чХГ или агонистов ГнРГ (включая двойные триггеры с агонистами ГнРГ), Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут приводить к меньшей потребности в сегментированном протоколе с криоконсервацией, тем самым снижая число циклов ЭКО; сокращая время наступления беременности, при поддержании приемлемой частоты наступления беременности; снижая затраты; и уменьшая побочные эффекты, такие как макросомия (большой размер для гестационного возраста), риск приросшей плаценты, и риск преэклампсии, со значительно более низкими показателями СГЯ. Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут обеспечивать атрибуты безопасности и эффективности, являющиеся преимуществом по сравнению с современными методами лечения, требующими сегментации.

Поскольку в применениях и способах на данному изобретению могут быть использованы незамороженные эмбрионы, изобретение также предусматривает снижение времени наступления беременности после стимулирования овуляции соединением 1, его метаболитом или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного, вместо использования в качестве триггерного агента чХГ или агониста ГнРГ. В некоторых вариантах реализации соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, вводят женщине в качестве триггерного агента, и введение следует за фазой КСЯ. В определенных таких вариантах реализации, Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут эффективно промотировать созревание фолликулов и индуцировать овуляцию (i) без повышения общего уровня концентрации VEGF в крови или (ii) путем повышения общего уровня VEGF на период менее 24 часов после введения.

Данное изобретение также предусматривает способы и применения с целью снижения времени наступления беременности после стимулирования овуляции триггерным агентом, включающего введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для поддержки лютеиновой фазы. В некоторых вариантах реализации введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, следует за или происходит по существу в то же самое время, что и инициирование. В определенных таких вариантах реализации, Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут обеспечивать поддержку лютеиновой фазы (i) без повышения общего уровня концентрации VEGF в крови или (ii) путем повышения общего уровня VEGF на период менее 24 часов после введения.

Изобретение предусматривает способы и применения, включающие введение доз соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, причем способ или применение индуцируют овуляцию. В определенных таких вариантах реализации, женщина зачинает посредством полового акта или ВМИ после введения по меньшей мере начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. Введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, для инициирования высвобождения ооцита без извлечения ооцитов может приводить к предсказуемому времени овуляции, с интервалом от введения до овуляции в диапазоне от 30 до 62 часов после введения или от 36 до 48 часов после введения. Это может позволить удобно спланировать половой акт или ВМИ в момент овуляции, что максимально увеличивает шансы оплодотворения яйцеклетки. Введение соединения 1, его

метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, может также помочь женщинам, имеющим проблемы с овуляцией, овулировать и зачинать посредством полового акта или ВМИ. В некоторых вариантах реализации инициирование высвобождения ооцита с использованием соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, может быть запасным вариантом для женщин, нуждающихся в ВМИ, у которых контроль ЛГ оказался трудным или ненадежным. В некоторых вариантах реализации инициирование высвобождения ооцита с использованием соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, может быть использовано, когда контроль ЛГ не выявляет выброса ЛГ к дню 18 цикла (где день 1 цикла является первым днем предшествующей менструации) и имеется фолликул яичников размером более 20 мм.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, после введения по меньшей мере начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, женщина зачинает или рожает. В некоторых вариантах реализации женщина рожает посредством кесарева сечения. В некоторых вариантах реализации женщина рожает вагинально.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,001 мг до примерно 0,030 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,001 мг до примерно 0,003 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00003 мг до примерно 0,0003 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00003 мг до примерно 0,003 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00003 мг до примерно 0,00006 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00003 мг до примерно 0,00009 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00003 мг до примерно 0,00015 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00003 мг до примерно 0,0006 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00003 мг до примерно 0,0009 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00003 мг до примерно 0,0015 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00003 мг до примерно 0,006 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, составляет от примерно 0,00003 мг до примерно 0,009 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00003 мг до примерно 0,015 мг.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,0003 мг до примерно 0,030 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном доку-

менте, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,0003 мг до примерно 0,0006 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,0003 мг до примерно 0,0009 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,0003 мг до примерно 0,0015 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,0003 мг до примерно 0,006 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,0003 мг до примерно 0,009 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,0003 мг до примерно 0,015 мг.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,003 мг до примерно 0,030 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,003 мг до примерно 0,006 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,003 мг до примерно 0,009 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,003 мг до примерно 0,015 мг.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,0003 мг до примерно 0,003 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,0006 мг до примерно 0,003 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,0009 мг до примерно 0,003 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,0015 мг до примерно 0,003 мг.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00006 мг до примерно 0,030 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00009 мг до примерно 0,030 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза соединения 1, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00015 мг до примерно 0,030 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,0006 мг до примерно 0,030 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,0009 мг до примерно 0,030 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,0015 мг

до примерно 0,030 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,006 мг до примерно 0,030 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,009 мг до примерно 0,030 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,015 мг до примерно 0,030 мг.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 0,00003 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 0,030 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 0,0003 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 0,003 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 0,00005 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 0,0005 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 0,005 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 0,010 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 0,0001 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза, такая как начальная доза, соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 0,001 мг.

Дозы соединения 1 или соответствующие количества фармацевтически приемлемой соли, таким образом, могут также быть выражены, например, в нмоль/кг (например, как выражено в примере 11), или в мкг/кг. Например, 0,003 нмоль/кг и 0,03 нмоль/кг приблизительно соответствуют 0,0037 мкг/кг и 0,037 мкг/кг свободной формы соединения 1 соответственно. Для женщины весом 60 кг, доза 0,003 нмоль/кг будет составлять приблизительно 0,22 мкг, или 0,00022 мг, и доза 0,03 нмоль/кг будет составлять 2,2 мкг, или 0,0022 мг.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза метаболита соединения 1, такого как соединение 2, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00002 мг до примерно 0,020 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза метаболита соединения 1, такого как соединение 2, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,001 мг до примерно 5 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза метаболита соединения 1, такого как соединение 2, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00002 мг до примерно 0,002 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза метаболита соединения 1, такого как соединение 2, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 0,0002 мг до примерно 0,002 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или доза метаболита соединения 1, такого как соединение 2, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 0,00002 мг до примерно 5 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, вводимое или используемое количество или

доза метаболита соединения 1, такого как соединение 2, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли составляет примерно 0,0002 мг до примерно 0,020 мг.

Комбинированные терапии

Как вкратце описано выше, Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут быть введены в комбинации с другими агентами, используемыми в ВРТ. Такие агенты могут включать агенты, используемые на фазе КСЯ (например, ФСГ, чМГ, агонисты или антагонисты ГнРГ, и их комбинации); инициирующие агенты, такие как агонисты ГнРГ, чХГ, и их комбинации; и чХГ, эстрадиол, прогестоген, такой как прогестерон, и их комбинации для поддержки лютеиновой фазы перед переносом эмбриона, ВМИ, или половым актом. Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут также быть введены в комбинации друг с другом. В некоторых вариантах реализации многократные последовательные дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, могут быть введены в способах и применениях, описанных в данном документе. Терапевтически эффективные количества агентов, используемых в комбинациях, могут меняться в зависимости от способа введения, выбранного агента и состояния женщины. В используемом в данном документе значении, "терапевтически эффективное количество" может относиться к количеству соединения, достаточному для того, чтобы вызвать определенный эффект (например, инициирование окончательного созревания ооцита, поддержка эндометрия и т.д.).

Введение таких агентов в комбинации типично проводится на протяжении определенного периода времени (обычно минут, часов, дней или недель, в зависимости от выбранной комбинации). В определенных вариантах реализации, агенты вводят последовательно, то есть, каждый агент вводят в разное время, а также введение таких агентов, или по меньшей мере двух из агентов, (выполняют) по существу одновременно. По существу одновременное введение может быть произведено, например, путем введения женщине одной инъекции, имеющей заданное соотношение каждого агента, или нескольких отдельных инъекций каждого из агентов. Последовательное или по существу одновременное введение каждого агента может быть проведено любым пригодным путем, включая, без ограничений, пероральные, внутривенные, подкожный, внутримышечные пути, и прямое всасывание через ткани слизистых оболочек. Агенты могут быть введены одним и тем же путем или разными путями. Альтернативно, например, все терапевтические агенты могут быть введены внутривенной инъекцией. В случае введения инъекцией, Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут быть объединены с другими агентами, используемыми в ВРТ, для уменьшения числа инъекций, которые делают пациенту.

Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут быть использованы в комбинации с рядом терапий, включенных в ВРТ. Такие терапии включают, без ограничений, используемые в фазе КСЯ процесса ВРТ (например, ростовые агенты фолликулов, такие как ФСГ, чМГ и т.п., которые используются для стимуляции развития и роста ооцитов, и агонисты или антагонисты ГнРГ, которые используются для контроля стимуляции яичников и предотвращения преждевременной овуляции, или комбинации любых из вышеперечисленного).

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, ФСГ вводят перед введением начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, ФСГ вводят в период от примерно 5 дней до примерно 12 дней перед введением начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В определенных таких вариантах реализации, введение ФСГ проводят за примерно 5 дней, примерно 6 дней, примерно 7 дней, примерно 8 дней, примерно 9 дней, примерно 10 дней, примерно 11 дней, или примерно 12 дней перед введением начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

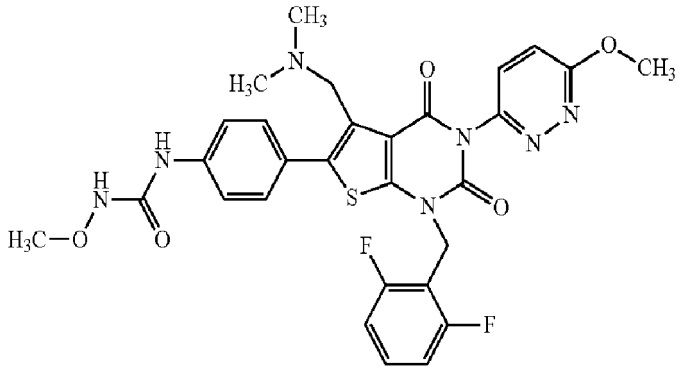
В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, антагонист ГнРГ вводят перед введением начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, антагонист ГнРГ вводят в период от примерно 2 дней до примерно 10 дней перед введением начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, такой как от примерно 3 дней до примерно 5 дней перед введением начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В определенных таких вариантах реализации, введение антагониста ГнРГ проводят за примерно 2 дня, примерно 3 дня, примерно 4 дня, примерно 5 дней, примерно 6 дней, примерно 7 дней, примерно 8 дней, примерно 9 дней, или примерно 10 дней, до введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, агонист ГнРГ вводят перед введением начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, агонист ГнРГ вводят в период от примерно 14 дней до при-

мерно 28 дней перед введением начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, такой как от примерно 14 дней до примерно 17 дней перед введением начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В определенных таких вариантах реализации, введение агониста ГнРГ проводят за примерно 14 дней, примерно 15 дней, примерно 16 дней, примерно 17 дней, примерно 18 дней, примерно 19 дней, примерно 20 дней, примерно 21 день, примерно 22 дня, примерно 23 дня, примерно 24 дня, примерно 25 дней, примерно 26 дней, примерно 27 дней, или примерно 28 дней до введения начальной дозы соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

Что касается агонистов ГнРГ, ранее упомянутых как такие, которые могут быть использованы в комбинации с соединением 1, его метаболитом или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного, при ВРТ в фазе КСЯ для предотвращения преждевременной овуляции, то такие агенты включают следующие: суперактивный агонист ГнРГ (гонадотропин-рилизинг гормона), такой как лейпрорелина ацетат, гонадорелин, бусерелин, трипторелин, госерелин, нафарелин, гистрелин, деслорелин, метерелин, лецирелин, или фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленных и т.п.; или антагонист ГнРГ, такой как цетрореликс, ганиреликс, абареликс, нал-блу, антид, азалин В, дегареликс, D63153 (озареликс), OBE2109, тевереликс, элаголикс, релуголикс, или фармацевтически приемлемые соли любого из вышеперечисленных и т.п. В некоторых вариантах реализации агонистом ГнРГ для предотвращения преждевременной овуляции в фазе КСЯ является лейпрорелина ацетат.

В некоторых вариантах реализации антагонистом ГнРГ для предотвращения преждевременной овуляции в фазе КСЯ может быть релуголикс, или его фармацевтически приемлемая соль. Релуголикс представляет собой N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину и представлен формулой



Релуголикс является активным при пероральном введении и антагонизирует ГнРГ через рецепторы ГнРГ, присутствующие в базофилах (секреторных клетках) передней доли гипофиза, и ингибирует ГнРГ-стимулированную секрецию ЛГ и ФСГ этими клетками. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, доза релуголикса, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, составляет от примерно 20 мг до примерно 120 мг, например 80 мг. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, доза релуголикса, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, составляет менее примерно 20 мг, менее примерно 40 мг, менее примерно 80 мг или менее примерно 120 мг.

Релуголикс, или фармацевтически приемлемая соль, представляет собой доступный при пероральном введении антагонист ГнРГ, который может быть полезным в фазе КСЯ ВРТ при использовании с ФСГ или ФСГ/чМГ, для предотвращения преждевременной овуляции путем подавления естественного выброса ЛГ. Это может затем позволить использовать соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соли любого из вышеперечисленного в качестве триггера для промотирования созревания ооцитов для последующего извлечения, оплодотворения (in vitro), ПЭ, ИКСИ, донорства и создания банка ооцитов, полового акта, или ВМИ, или индукции овуляции.

Релуголикс, при использовании в комбинации с соединением 1, его метаболитом или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного (в качестве триггерного агента), может снижать частоту СГЯ, увеличивать частоту наступления беременности, и сокращать время наступления беременности по сравнению с введением вместо релуголикса агонистов ГнРГ. Дополнительно, в некоторых вариантах реализации композиция для инъекции, содержащая соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, может быть использована с ФСГ перорально и антагонистом ГнРГ перорально, таким как релуголикс, возможно, позволяя обеспечить цикл ВРТ преимущественно средствами для перорального введения (making the ART cycle predominantly oral),

в отличие от современного протокола, включающего большое количество инъекций.

Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут также использоваться с другими инициирующими агентами для созревания ооцитов (т.е. агентами созревания ооцитов). В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, начальная доза соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного может быть введена после введения агониста ГнРГ в качестве агента созревания ооцитов. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, начальная доза соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного может быть введена одновременно с введением агониста ГнРГ в качестве агента созревания ооцитов. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, начальная доза соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного может быть введена до введения агониста ГнРГ в качестве агента созревания ооцитов. В некоторых вариантах реализации агонист ГнРГ выбирают из группы, состоящей из лейпрорелина ацетата, гонадорелина, бусерелина, трипторелина, госерелина, нафарелина, гистрелина, деслорелина, метерелина, лецирелина, или фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации созревание ооцитов происходит после введения агониста ГнРГ. В определенных таких вариантах реализации, выход зрелых ооцитов составляет по меньшей мере 50%. В определенных таких вариантах реализации, выход зрелых ооцитов составляет по меньшей мере 75%. Как отмечено выше, выход ооцитов может относиться к проценту собранных зрелых ооцитов от числа фолликулов размером 14 мм при последнем ультразвуковом сканировании перед введением триггера. Данное изобретение предусматривает, что при введении соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в комбинации с агонистом ГнРГ в качестве агента созревания ооцитов, женщина может не испытывать ухудшения одного или нескольких симптомов СГЯ. Изобретение также предусматривает, что при введении соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в комбинации с агонистом ГнРГ в качестве агента созревания ооцитов, может проводиться лечение одного или нескольких симптомов СГЯ.

Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут быть использованы с чХГ в качестве агента созревания ооцитов. В некоторых вариантах реализации чХГ вводят одновременно с введением соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации чХГ вводят до введения соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации чХГ вводят после введения соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации чХГ вводят в пределах 24 часов от введения соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации чХГ вводят в пределах 48 часов от введения соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. Овуляция будет происходить в период между 38 и 40 часами после разовой инъекции чХГ, и трансвагинальное извлечение ооцитов типично проводится в период между 34 и 36 часами после инъекции чХГ, непосредственно перед моментом разрыва фолликулов. В определенных вариантах реализации, созревание ооцитов происходит после введения экзогенного чХГ. В определенных таких вариантах реализации, выход зрелых ооцитов составляет по меньшей мере 50%. В определенных таких вариантах реализации, выход зрелых ооцитов составляет по меньшей мере 75%. Как отмечено выше, выход ооцитов может относиться к проценту собранных зрелых ооцитов от числа фолликулов размером 14 мм при последнем ультразвуковом сканировании перед введением триггера. Данное изобретение предусматривает, что при введении соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в комбинации с чХГ в качестве агента созревания ооцитов, женщина может не испытывать ухудшения одного или нескольких симптомов СГЯ. Изобретение также предусматривает, что при введении соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, в комбинации с чХГ в качестве агента созревания ооцитов, может проводиться лечение одного или нескольких симптомов СГЯ. В некоторых вариантах реализации используемый в ВРТ чХГ может быть рекомбинантным или выделенным из мочи.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, рекомбинантный лютеинизирующий гормон (рЛГ) может быть использован для достижения созревания ооцитов. В определенных таких вариантах реализации, рЛГ вводят одновременно с соединением 1, его метаболитом или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации рЛГ вводят после соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации рЛГ вводят перед соединением 1, его метаболитом или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного.

Изобретение предусматривает использование соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, с комбинацией обоих агониста ГнРГ и чХГ в качестве агентов созревания ооцитов. В некоторых вариантах реализации соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного вводят одновременно с агонистом ГнРГ

и чХГ. В некоторых вариантах реализации соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, вводят до агониста ГнРГ и чХГ. В некоторых вариантах реализации соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного вводят после агониста ГнРГ и чХГ.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с метаболитом соединения 1, таким как соединение 2, или его фармацевтически приемлемая соль в качестве агентов созревания ооцитов. В определенных вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, для созревания ооцитов используют многократные дозы соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, например две дозы. В определенных вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе для созревания ооцитов используют многократные дозы метаболита соединения 1, такого как соединение 2, или его фармацевтически приемлемая соль, например две дозы.

Кроме того, соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут быть использованы в процессе ПЭ, с половым актом, или ВМИ, или при индукции овуляции, в комбинации с промотором имплантации или беременности, таким как поддержка лютеиновой фазы с помощью эстрадиола, прогестогена, такого как прогестерон, низкой дозы чХГ или их комбинации. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, комбинацию эстрадиола и прогестогена, такого как прогестерон, вводят для поддержки лютеиновой фазы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, прогестоген, такой как прогестерон, вводят в комбинации с соединением 1, его метаболитом или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного, для поддержки лютеиновой фазы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, эстрадиол вводят в комбинации с соединением 1, его метаболитом или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного, для поддержки лютеиновой фазы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, эстрадиол и прогестоген, такой как прогестерон, вводят в комбинации с соединением 1, его метаболитом или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного, для поддержки лютеиновой фазы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, одну или несколько доз прогестогена, такого как прогестерон, вводят для поддержки лютеиновой фазы. В определенных вариантах реализации, прогестоген, такой как прогестерон, может быть введен в период времени от момента извлечения ооцитов до 12 недель после извлечения. В некоторых вариантах реализации прогестоген, такой как прогестерон, может быть введен при извлечении ооцитов. В некоторых вариантах реализации прогестоген, такой как прогестерон, может быть введен в период от момента извлечения ооцитов до одной недели после извлечения. В некоторых вариантах реализации прогестоген, такой как прогестерон, может быть введен в период от момента извлечения ооцитов до двух недель после извлечения. В некоторых вариантах реализации прогестоген, такой как прогестерон, может быть введен в период от момента извлечения ооцитов до трех недель после извлечения. В некоторых вариантах реализации прогестоген, такой как прогестерон, может быть введен в период от момента извлечения ооцитов до четырех недель после извлечения. В некоторых вариантах реализации прогестоген, такой как прогестерон, может быть введен в период от момента извлечения ооцитов до пяти недель после извлечения. В некоторых вариантах реализации прогестоген, такой как прогестерон, может быть введен в период от момента извлечения ооцитов до шести недель после извлечения. В некоторых вариантах реализации прогестоген, такой как прогестерон, может быть введен в период от момента извлечения ооцитов до семи недель после извлечения. В некоторых вариантах реализации прогестоген, такой как прогестерон, может быть введен в период от момента извлечения ооцитов до восьми недель после извлечения. В некоторых вариантах реализации прогестоген, такой как прогестерон, может быть введен в период от момента извлечения ооцитов до девяти недель после извлечения. В некоторых вариантах реализации прогестоген, такой как прогестерон, может быть введен в период от момента извлечения ооцитов до десяти недель после извлечения. В некоторых вариантах реализации прогестоген, такой как прогестерон, может быть введен в период от момента извлечения ооцитов до одиннадцати недель после извлечения.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, прогестоген, такой как прогестерон, вводят для поддержки лютеиновой фазы после введения триггера на основе соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, эстрадиол вводят для поддержки лютеиновой фазы после введения триггера на основе соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, прогестоген, такой как прогестерон, и эстрадиол вводят для поддержки лютеиновой фазы после введения триггера на основе соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

Для поддержки лютеиновой фазы, в некоторых вариантах реализации способы и применения, описанные в данном документе, предусматривают использование природных препаратов прогестерона (Р4), включая дидрогестерон, медрогестерон и собственно прогестерон. В некоторых вариантах реализации

способов и применений, описанных в данном документе, Р4 может быть введен перорально, внутримышечно (ВМ) или вагинально. Прогестоген внутримышечно, такой как прогестерон, может быть приготовлен в кунжутном масле, кокосовом масле или арахисовом масле, и дозировка составляет 50 мг один раз в день. Существует несколько вагинальных композиций прогестогена, такого как прогестерон, включая гели, суппозитории и вкладыши. Прометриум (Prometrium®) может быть использован в качестве вагинального препарата, с рекомендуемой дозой 200 мг для введения вагинально 3 раза в день. Вагинальный гель крайнон (Crinone®) 8% (Columbia Laboratories Inc.; Livingston, New Jersey) может наноситься один раз в день и содержит 90 мг прогестогена, такого как прогестерон. Сто миллиграмм эндометрина (Endometrin®) (Ferring Pharmaceuticals Inc.; Suffern, New York) может вводиться вагинально 2 или 3 раза в день.

В определенных вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, низкую дозу чХГ вводят для поддержки лютеиновой фазы. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, низкую дозу чХГ вводят для поддержки лютеиновой фазы после триггера на основе соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В определенных вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, низкую дозу чХГ вводят в комбинации с прогестогеном, таким как прогестерон, для поддержки лютеиновой фазы после триггера на основе соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В определенных вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, низкую дозу чХГ вводят в комбинации с эстрадиолом для поддержки лютеиновой фазы после триггера на основе соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В определенных вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, низкую дозу чХГ вводят в комбинации с прогестогеном, таким как прогестерон, и эстрадиолом для поддержки лютеиновой фазы после триггера на основе соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, низкую дозу чХГ вводят в комбинации с соединением 1, его метаболитом или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного, для поддержки лютеиновой фазы. В определенных вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, низкую дозу чХГ вводят в комбинации с соединением 1, его метаболитом или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного, и прогестогеном, таким как прогестерон, для поддержки лютеиновой фазы. В определенных вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, низкую дозу чХГ вводят в комбинации с соединением 1, его метаболитом или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного, и эстрадиолом для поддержки лютеиновой фазы. В определенных вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, низкую дозу чХГ вводят в комбинации с соединением 1, его метаболитом или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеперечисленного, прогестогеном, таким как прогестерон, и эстрадиолом для поддержки лютеиновой фазы.

В некоторых вариантах реализации соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного вводят для поддержки лютеиновой фазы после получения женщиной триггера на основе чХГ. В некоторых вариантах реализации соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, вводят для поддержки лютеиновой фазы после получения женщиной триггера-агониста ГнРГ. В некоторых вариантах реализации соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, вводят для поддержки лютеиновой фазы после получения женщиной как чХГ, так и триггера-агониста ГнРГ. В некоторых вариантах реализации соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного вводят для поддержки лютеиновой фазы после получения женщиной триггера на основе соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного вводят для поддержки лютеиновой фазы после получения женщиной как триггера-агониста ГнРГ, так и триггера на основе соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного вводят для поддержки лютеиновой фазы после получения женщиной как триггера на основе чХГ, так и триггера на основе соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах реализации соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного вводят для поддержки лютеиновой фазы после получения женщиной триггера на основе чХГ, триггера-агониста ГнРГ и триггера на основе соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, соединение 1, или его фармацевтически приемлемую соль, используют в комбинации с метаболитом соединения 1, таким как соединение 2, или его фармацевтически приемлемую соль, для поддержки лютеиновой фазы. В определенных вариантах реализации способов и применений, описанных в данном доку-

менте, многократные дозы соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, например две дозы, используются для поддержки лютеиновой фазы. В определенных вариантах реализации способов и применений, описанных в данном документе, многократные дозы метаболита соединения 1, такого как соединения 2, или его фармацевтически приемлемой соли, например две дозы, используются для поддержки лютеиновой фазы.

Преимущество соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, заключается в том, что оно может быть использовано не только в качестве триггера овуляции, но может быть повторно введено один или несколько раз для обеспечения дополнительного ЛГ для поддержки лютеиновой фазы. Это может снизить потребность в инъекциях прогестерона и добавок. Современные протоколы ВРТ типично используют триггер-агонист ГнРГ с последующей низкой дозой чХГ для поддержки лютеиновой фазы, но это увеличивает риск СГЯ. Введение одной или нескольких доз соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, может снижать риск СГЯ, присутствующий в современных протоколах ВРТ, и выступать в качестве триггера созревания ооцитов и/или поддержки лютеиновой фазы. Многократные дозы соединения 1, или его фармацевтически приемлемой соли, могут снижать риск СГЯ путем предотвращения повышения VEGF сыворотки, тем самым снижая сосудистую проницаемость.

В некоторых вариантах реализации соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного вводят в комбинации с ингибитором протеазы. В определенных таких вариантах реализации, введение соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного в комбинации с ингибитором протеазы предназначено для поддержки лютеиновой фазы. В определенных таких вариантах реализации вводимая композиция содержит как соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, так и ингибитор протеазы. В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая как соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, так и ингибитор протеазы, предназначена для немедленного высвобождения, замедленного или пролонгированного высвобождения, или задержанного высвобождения. В определенных таких вариантах реализации, композиция может демонстрировать профиль немедленного высвобождения. В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая как соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, так и ингибитор протеазы, может демонстрировать профиль замедленного или пролонгированного высвобождения. В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая как соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, так и ингибитор протеазы, может демонстрировать профиль задержанного высвобождения. В некоторых вариантах реализации композицию, содержащую соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, вводят отдельно от композиции, содержащей ингибитор протеазы. Возможные ингибиторы протеазы, которые могут быть использованы в способах и применениях по изобретению, включают, без ограничений, 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонила фторида гидрохлорид (AEBSF), ЭДТА, бестатин, E-64, лейпептин, такой как лейпептина гемисульфата моногидрат, апротинин, (2S,3S)-3-карбоксиоксиран-2-карбонил]-L-лейцин-(4-гуанидинобутил)амида гемигидрат, и соли любого из вышеперечисленного.

Композиции, дозирование и введение

Данное изобретение предусматривает составы или фармацевтические композиции, содержащие соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель для использования в способах и применениях, раскрытых в данном документе. При ВРТ соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут быть введены в виде состава или фармацевтической композиции с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами. Количество введеного соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного может меняться в соответствии с весом, возрастом и медицинским состоянием женщины. Терапевтически эффективные количества соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, используемые в данном документе, могут меняться в зависимости от способа введения, выбранного агента и состояния женщины.

Соединение 1, или его фармацевтически приемлемая соль, является стабильным и может храниться при 4°C, в отличие от многих пептидных препаратов, которые должны храниться и восстанавливаться при -20°C.

Композиции по изобретению могут быть составлены с целью обеспечения различных скоростей высвобождения, таких как немедленное высвобождение, замедленное или пролонгированное высвобождение, или задержанное высвобождение. В некоторых вариантах реализации композиции могут демонстрировать профиль немедленного высвобождения. В некоторых вариантах реализации композиции могут демонстрировать профиль замедленного или пролонгированного высвобождения. В некоторых вариантах реализации композиции могут демонстрировать профиль задержанного высвобождения.

Носитель или эксципиенты композиций по изобретению могут быть смесью эксципиентов, в количествах, которые могут оптимизировать эффективность композиции. Эксципиенты включают, например, различные органические или неорганические эксципиенты или вещества-носители.

Композиции, содержащие соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, могут быть введены путем инъекции, например внутривенно (ВВ), внутримышечно (ВМ) или подкожно (ПК). В некоторых вариантах реализации инъекция является внутримышечной (IM). В других вариантах реализации, инъекция является подкожной (ПК). В некоторых вариантах реализации подкожная инъекция представляет собой болюс. В некоторых вариантах реализации подкожная инъекция представляет собой инфузию. Инъекция типично предусматривает доставку определенного количества жидкой композиции с помощью иглы для подкожных инъекций и шприца или других инъекционных устройств, известных специалистам. Примеры инъекций могут также включать инфузию и устройства для внутривенного введения. Инъекция может производиться немедленно или на протяжении определенного периода времени.

Лекарственная форма для инъекций, содержащая соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного может быть основана на воде или масле в качестве разбавителя или носителя. Примеры разбавителей или носителей включают, без ограничений, воду для инъекций, спирт, пропиленгликоль, макрогол, кунжутное масло, кукурузное масло, оливковое масло, растительное масло, хлопковое масло, кукурузное масло и т.д. В некоторых вариантах реализации разбавитель или носитель представляет собой воду для инъекций. Альтернативно лекарственная форма для инъекций может иметь форму эмульсии, суспензии или раствора. Лекарственная форма для инъекций может содержать другие ингредиенты, такие как диспергирующие агенты, средства, улучшающие растворение, суспендирующие агенты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, поверхностно-активные вещества, буферные агенты, средства для обеспечения изотоничности, регуляторы pH и успокаивающие средства. Пригодные диспергирующие агенты включают, без ограничений, Tween 80® (Atlas Powder Company USA), HCO 60™ (Nikko Chemicals Co., Ltd.), полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу, альгинат натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу, декстрозу и декстрин. В некоторых вариантах реализации диспергирующий агент представляет собой декстрозу. Пригодные стабилизаторы включают, без ограничений, аскорбиновую кислоту и пиросульфит натрия. Пригодные поверхностно-активные вещества включают, без ограничений, полисорбат 80 и макрогол. Пригодные солюбилизаторы включают, без ограничений, глицерин и этанол. Пригодные буферные агенты включают, без ограничений, фосфорную кислоту или ее соли щелочных металлов, лимонную кислоту или ее соли щелочных металлов, ацетаты и карбонаты. Пригодные средства для обеспечения изотоничности включают, без ограничений, хлорид натрия, глицерин (glycerine), хлорид калия, маннит, сорбит, глицерин (glycerol), и глюкозу. В некоторых вариантах реализации агент обеспечения изотоничности представляет собой маннит. Пригодные регуляторы pH включают, без ограничений, хлористоводородную кислоту, уксусную кислоту и гидроксид натрия. В некоторых вариантах реализации регулятор pH представляет собой уксусную кислоту. Пригодные консерванты включают, без ограничений, этил-п-оксибензоат, бензойную кислоту, метилпарабен, пропилпарабен и бензиловый спирт. Пригодные солюбилизаторы включают, без ограничений, концентрированный глицерин и меглумин. Пригодные средства, улучшающие растворение, включают, без ограничений, пропиленгликоль и сахарозу. Пригодные успокаивающие средства включают, без ограничений, глюкозу и бензиловый спирт. Примеры средств, улучшающих растворение, включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, бензилбензоат, этанол, трисаминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия и т.д. Примеры суспендирующих агентов включают поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтаноламин, лаурилсульфат натрия, лауриламинопропионат, лецитин, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, глицеринмоностеарат и т.д.; гидрофильные полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и т.д. Другие эксципиенты, которые могут быть использованы, включают, например, лактозу, сахарозу, крахмал, кукурузный крахмал, кристаллическую целлюлозу, кремневый ангидрид, легкую безводную кремнекислоту и т.п.

Могут также использоваться другие добавки, такие как консерванты, антиоксиданты и красящие агенты. Возможные консерванты включают, без ограничений, сложный эфир параоксибензойной кислоты, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенетиловый спирт, дегидрацетовую кислоту, сорбиновую кислоту и т.п. Возможные антиоксиданты включают, без ограничений, сульфит, аскорбиновую кислоту и т.п. Возможные красящие агенты включают, без ограничений, оксиды железа (3) (ferric oxide).

В некоторых вариантах реализации композиция для инъекций по изобретению содержит соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного, маннит, уксусную кислоту, и воду для инъекции. В определенных таких вариантах реализации, композиция дополнительно включает глюкозу и/или декстрозу.

В некоторых вариантах реализации композиция для инъекций по изобретению может быть доведена до pH от 2 до 12, предпочтительно, от 2,5 до 8,0, путем добавления агента регулировки pH.

Количество, вводимое с лекарственной формой для инъекций, может быть эффективным для промотирования созревания яйцеклетки в ВРТ, таких как ЭКО, ИКСИ, донорство и консервация ооцитов, регуляция менструального цикла таким образом, чтобы женщина могла зачать посредством полового акта или ВМИ, индукция овуляции, и/или процесс ПЭ. В некоторых вариантах реализации композиции

для инъекций по изобретению могут быть введены в виде разовой дозы. В некоторых вариантах реализации инъекции могут быть выполнены, когда высвобождение и извлечение зрелых ооцитов является желательным, например в триггерной фазе, перед извлечением ооцитов из яичников, ЭКО, ИКСИ, донорством и консервацией ооцитов, регуляцией менструального цикла таким образом, чтобы женщина могла зачать посредством полового акта или ВМИ, и имплантацией оплодотворенного эмбриона в матку. В некоторых вариантах реализации композиции для инъекций по изобретению могут быть введены в виде разовой дозы. В некоторых вариантах реализации композиции для инъекций по изобретению могут быть введены в виде дробной дозы. В некоторых вариантах реализации могут быть введены две дозы инъецируемой композиции по изобретению. В некоторых вариантах реализации вторую инъецируемую дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации могут быть введены три дозы инъецируемой композиции по изобретению. В некоторых вариантах реализации третью инъецируемую дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации вводят третью инъецируемую дозу с последующим введением от одной до пяти дополнительных инъецируемых доз. В некоторых вариантах реализации в которых вводят третью инъецируемую дозу с последующим введением от одной до пяти дополнительных инъецируемых доз, введение от одной до пяти дополнительных доз проводится на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения предшествующей дозы.

Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут также быть введены в композиции депо. Формы инъецируемого депо могут быть приготовлены путем формирования микроинкапсулированных матриц лекарственного средства в биодеградируемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид, поли(ортоэфиры), поли(ангидриды), и (поли)гликоли, такие как ПЭГ. В зависимости от соотношения лекарственного средства к полимеру и природы конкретного используемого полимера, можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Композиции инъецируемого депо можно также приготовить путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Композиции для инъекций по изобретению могут быть стерилизованы, например путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в формы стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением.

Соединение 1, его метаболит или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного могут также быть введены в интраназальной композиции. Композиция может иметь форму жидкости, так чтобы ее можно было впрыскивать в ноздри, хотя возможна полутвердая композиция, такая как интраназальный крем. Жидкие интраназальные композиции могут иметь форму раствора, суспензии или эмульсии, и могут быть водными или неводными. Ингредиенты, перечисленные выше для инъецируемой лекарственной формы, могут быть также использованы в соответствии со способами, известными специалистам, для приготовления интраназальной композиции.

Количество соединения 1, его метаболита или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного, вводимое интраназально, может быть эффективным для промотирования созревания яйцеклетки в ВРТ, таких как ЭКО, ИКСИ, донорство и консервация ооцитов, регуляция менструального цикла таким образом, чтобы женщина могла зачать посредством полового акта или ВМИ, индукция овуляции, и/или процесс ПЭ. В некоторых вариантах реализации интраназальные композиции по изобретению могут быть введены в виде разовой дозы. В некоторых вариантах реализации интраназальное введение может быть проведено, когда будет желательным высвобождение и извлечение зрелых ооцитов, например, на триггерной фазе, перед извлечением ооцитов из яичников, ЭКО, ИКСИ, донорством и консервацией ооцитов, регуляцией менструального цикла таким образом, чтобы женщина могла зачать посредством полового акта или ВМИ и имплантацией оплодотворенного эмбриона в матку. В некоторых вариантах реализации интраназальные композиции по изобретению могут быть введены в виде разовой дозы. В некоторых вариантах реализации интраназальные композиции по изобретению могут быть введены в виде дробной дозы. В некоторых вариантах реализации могут быть введены две дозы интраназальной композиции по изобретению. В некоторых вариантах реализации вторую интраназальную дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации могут быть введены три дозы интраназальной композиции по изобретению. В некоторых вариантах реализации третью интраназальную дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации вводят третью интраназальную дозу, с последующим введением от одной до пяти дополнительных интраназальных доз. В некоторых вариантах реализации в которых вводят третью интраназальную дозу, с последующим введением от одной до пяти дополнительных интраназальных доз, введение от одной до пяти дополнительных доз проводится на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения предшествующей дозы.

Кроме того, обычные добавки, такие как консервант, антиоксидант, красящее вещество, подсластитель, адсорбент, смачивающий агент и т.д., могут быть соответствующим образом использованы в при-

годных количествах, во всех лекарственных формах, при необходимости. Возможные консерванты включают, например, п-гидроксибензоаты, сложный эфир параоксибензойной кислоты, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенетиловый спирт, дегидроацетовую кислоту, сорбиновую кислоту, этил-п-оксибензоат, бензойную кислоту, метилпарабен, пропилпарабен и т.п. Возможные антиоксиданты включают, например, сульфит, аскорбиновую кислоту, α-токоферол и т.п.

Лекарственные формы, содержащие соединение 1 и его фармацевтически приемлемые соли, раскрыты, например, в публикациях патентных заявок США №№ 2012/0302508, 2013/0210742, 2011/0312898 и 2011/0212890, описания которых включены в данный документ посредством ссылок. Публикации также раскрывают различные показания и конечные назначения соединения 1.

В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,001 мг до примерно 0,030 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,001 мг до примерно 0,003 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00003 мг до примерно 0,0003 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00003 мг до примерно 0,003 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00003 мг до примерно 0,00006 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00003 мг до примерно 0,00009 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00003 мг до примерно 0,00015 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00003 мг до примерно 0,0006 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00003 мг до примерно 0,0009 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00003 мг до примерно 0,0015 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00003 мг до примерно 0,006 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00003 мг до примерно 0,009 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00003 мг до примерно 0,015 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,0003 мг до примерно 0,030 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,0003 мг до примерно 0,0006 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,0003 мг до примерно 0,0009 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,0003 мг до примерно 0,0015 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,0003 мг до примерно 0,006 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,0003 мг до примерно 0,009 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,0003 мг до примерно 0,015 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,003 мг до примерно 0,030 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические

композиции по изобретению содержат от примерно 0,003 мг до примерно 0,006 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,003 мг до примерно 0,009 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,003 мг до примерно 0,015 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,0003 мг до примерно 0,003 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,0006 мг до примерно 0,003 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,0009 мг до примерно 0,003 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,0015 мг до примерно 0,003 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00006 мг до примерно 0,030 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00009 мг до примерно 0,030 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00015 мг до примерно 0,030 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,0006 мг до примерно 0,030 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,0009 мг до примерно 0,030 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,0015 мг до примерно 0,030 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,006 мг до примерно 0,030 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,009 мг до примерно 0,030 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,015 мг до примерно 0,030 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат примерно 0,00003 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат примерно 0,030 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат примерно 0,0003 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат примерно 0,003 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат примерно 0,00005 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат примерно 0,0005 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат примерно 0,005 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат примерно 0,010 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат примерно 0,0001 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат примерно 0,001 мг соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00002 мг до примерно 0,020 мг метаболита соединения 1, такого как соединение 2, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реа-

лизации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,001 мг до примерно 5 мг метаболита соединения 1, такого как соединение 2, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00002 мг до примерно 0,002 мг метаболита соединения 1, такого как соединение 2, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,0002 мг до примерно 0,002 мг метаболита соединения 1, такого как соединение 2, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,00002 мг до примерно 5 мг метаболита соединения 1, такого как соединение 2, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации составы или фармацевтические композиции по изобретению содержат от примерно 0,0002 мг до примерно 0,020 мг метаболита соединения 1, такого как соединение 2, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации состав или фармацевтическая композиция по изобретению могут быть введены в виде разовой дозы. В некоторых вариантах реализации состав или фармацевтическая композиция по изобретению могут быть введены в виде дробной дозы. В некоторых вариантах реализации начальная доза состава или фармацевтической композиции по изобретению обеспечивает поддержку лютеиновой фазы. В некоторых вариантах реализации начальная доза состава или фармацевтической композиции по изобретению является триггером для созревания ооцитов. В некоторых вариантах реализации могут быть введены две дозы состава или фармацевтической композиции по изобретению. Вторая доза состава или фармацевтической композиции по изобретению может приводить к более жизнеспособным ооцитам и лучшей частоте наступления беременности для некоторых женщин. Кроме того, вторая доза может быть необходима для достижения полного выброса ЛГ и для получения зрелых ооцитов, и может вводиться как для донорства и создания банка ооцитов, так и в циклах ЭКО/ИКСИ. В некоторых вариантах реализации вторая доза может быть необходима для поддержки лютеиновой фазы. В определенных таких вариантах реализации, вторая доза может быть необходима в протоколе ВРТ с переносом незамороженного эмбриона. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения начальной дозы. В определенных таких вариантах реализации, вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 12 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 16 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 24 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 32 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 40 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 48 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 54 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 16 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 24 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 32 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 40 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 48 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 54 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 24 до примерно 36 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 24 до примерно 48 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 24 до примерно 60 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 36 до примерно 48 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 36 до примерно 60 часов после введения начальной дозы. В некоторых вариантах реализации вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 48 до примерно 60 часов после введения начальной дозы.

В некоторых вариантах реализации могут быть введены три дозы состава или фармацевтической композиции по изобретению. В некоторых вариантах реализации третья доза состава или фармацевтической композиции по изобретению обеспечивает поддержку лютеиновой фазы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения второй дозы. В определенных таких вариантах реализации, третью дозу вводят на протяжении пе-

риода от примерно 8 до примерно 12 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 16 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 24 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 32 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 40 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 48 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 54 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 16 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 24 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 32 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 40 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 48 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 54 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 24 до примерно 36 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 24 до примерно 48 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 24 до примерно 60 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 36 до примерно 48 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 36 до примерно 60 часов после введения второй дозы. В некоторых вариантах реализации третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 48 до примерно 60 часов после введения второй дозы.

В некоторых вариантах реализации вводят третью дозу состава или фармацевтической композиции по изобретению с последующим введением от одной до пяти дополнительных доз. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз состава или фармацевтической композиции по изобретению, вводимые после третьей дозы состава или фармацевтической композиции по изобретению, обеспечивают поддержку лютеиновой фазы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз состава или фармацевтической композиции по изобретению, вводимые после третьей дозы состава или фармацевтической композиции по изобретению, вводят после извлечения ооцитов. В некоторых вариантах реализации в которых вводят третью дозу состава или фармацевтической композиции по изобретению с последующим введением от одной до пяти дополнительных доз, введение от одной до пяти дополнительных доз проводится на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения предшествующей дозы. В определенных таких вариантах реализации, от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 12 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 16 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 24 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 32 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 40 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 48 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 54 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 16 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 24 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 32 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 40 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 48 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 12 до примерно 54 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 24 до примерно 36 часов после введения пред-

шествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 24 до примерно 48 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 24 до примерно 60 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 36 до примерно 48 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 36 до примерно 60 часов после введения предшествующей дозы. В некоторых вариантах реализации от одной до пяти дополнительных доз вводят на протяжении периода от примерно 48 до примерно 60 часов после введения предшествующей дозы.

Далее приведены примеры вариантов реализации изобретения, которые не должны рассматриваться как ограничительные.

Примеры

На фигурах и в примерах, термин "API-FB" (активный фармацевтический ингредиент - свободное основание) используется по отношению к свободной форме соединения 1. Термин "АФИ-МА" (активный фармацевтический ингредиент -моноацетат) используется по отношению к форме моноацетатной соли соединения 1.

Дополнительно, на фигурах и в примерах, величины дозировок относятся к количеству API-FB, присутствующему в композиции. Специалисту в данной области техники понятно, как рассчитать количество API-FB, с учетом разницы в молекулярном весее между API-FB и АФИ-МА. Например, 10,0 мг API-FB будет соответствовать 10,5 мг АФИ-МА.

Базовые уровни, указанные в примерах, относятся к уровням гормона у индивидуума перед введением одной или нескольких доз соединения по изобретению.

Активность АФИ-МА изучали in vitro и in vivo в серии фармакологических исследований.

In vitro исследования связывания с рецептором продемонстрировали, что АФИ-МА обладает высокой аффинностью к человеческому KISS1R, со средним значением IC_{50}, равным 230 пмоль/л. В анализе мобилизации кальция человеческого GPR54, агонистическая активность АФИ-МА имела концентрацию, создающую полумаксимальную эффективную концентрацию (EC_{50}), составляющую 266 пмоль/л. EC_{50} кисспептина (45-54) была равна 314 пмоль/л.

Пример 1. In vitro фармакология.

Аффинность связывания АФИ-МА с KISS1R.

Аффинность связывания АФИ-МА с мембранными фракциями экспрессирующих KISS1R рекомбинантных клеток анализировали путем анализа конкурентного связывания. Различные концентрации АФИ-МА и ^{125}I-кисспептина (45-54) инкубировали с мембранными фракциями экспрессирующих KISS1R рекомбинантных клеток крысы, собаки, обезьяны и человека.

Результаты исследований связывания с рецептором показали, что аффинность связывания АФИ-МА с KISS1R для исследованных видов различалась со значениями IC_{50} в диапазоне от 230 до 870 пмоль/л. Для рекомбинантных клеток яичника китайского хомячка (клеточная линия h175-KB34), экспрессирующих человеческий KISS1R, значение IC_{50} для АФИ-МА было приблизительно в 2,5 раза выше, чем для кисспептина (45-54), представляющего собой пептид, состоящий из 10 С-концевых аминокислотных остатков кисспептина, со значением IC_{50}, равным 230 пмоль/л для АФИ-МА, против 93 пмоль/л для кисспептина (45-54).

Пример 2. Влияние АФИ-МА на уровни внутриклеточного Ca^{2+} в клетках яичника китайского хомячка, экспрессирующих KISS1R.

Эффект АФИ-МА на мобилизацию внутриклеточного Ca^{2+} в экспрессирующих KISS1R рекомбинантных клетках оценивали путем проведения анализа с использованием планшет-ридера с флюорометрической визуализацией. АФИ-МА повышал внутриклеточные уровни Ca^{2+} в отрицательных по дигидрофолатредуктазе клетках яичника китайского хомячка, экспрессирующих KISS1R крысы, собаки, обезьяны или человека, зависимым от концентрации образом. Значения EC_{50} для АФИ-МА в клетках, экспрессирующих рецептор крысиного, собачьего, обезьяньего или человеческого типа, составляли 632, 2010, 74,0 и 266 пмоль/л соответственно. Референсное соединение, кисспептин (45-54), продемонстрировало значения EC_{50}, равные 310, 1680, 78,7, и 314 пмоль/л, соответственно. Соотношения значений EC_{50} для АФИ-МА и кисспептина (45-54) составляли 2,0, 1,2, 0,94, и 0,85 для клеток, экспрессирующих каждый тип рецептора, соответственно. Эти результаты позволяют предположить, что агонистическая активность АФИ-МА по отношению к KISS1R является такой же сильной, как и кисспептина (45-54).

Вторичная фармакодинамика.

В серии анализов связывания с использованием 127 ферментов и радиолигандов, АФИ-МА, в концентрации 10 мкмоль/л, не продемонстрировал сколько-либо значительного ингибирующего эффекта в указанных анализах связывания ферментов и рецепторов.

Пример 3. Фармакокинетика и метаболизм лекарственного препарата у животных.

Фармакокинетику (РК) АФИ-МА изучали на крысах, собаках и обезьянах. После подкожного (ПК) введения, АФИ-МА быстро всасывался, и биодоступность АФИ-МА была хорошей у разных видов (>55%).

Исследования распределения in vitro и метаболизма.

Коэффициенты распределения in vitro [^{14}C]АФИ-МА в клетках крови в концентрациях 0,01, 0,1, 1 и 10 мкг/мл для API-FB (свободная форма) были равны 7,8%, 8,0%, 7,1%, и 4,8% для крыс, 2,4%, 2,0%, 1,6% и 1,2% для собак, и 2,0%, 0,0%, 0,0%, и 0,5% для людей соответственно. Эти результаты указывают, что коэффициенты распределения API-FB в клетках крови были низкими и почти постоянными в диапазоне концентраций от 0,01 до 10 мкг/мл в виде API-FB у крыс, собак и людей. In vitro коэффициенты связывания белка плазмы для [^{14}C]API-FB у крыс, собак, обезьян и людей определяли методом ультрацентрифугирования. Кроме того, исследовали связывание белка с человеческим сывороточным альбумином (HSA), α_1-кислотным гликопротеином (AGP), и HSA/AGP. Результаты этих исследований показали, что связывание белков плазмы с API-FB было умеренным для всех исследованных видов (в пределах от 55,3% до 73,3%). У крыс и собак наблюдалось незначительное снижение коэффициента связывания в диапазоне концентраций между 0,1 и 1,0 мкг/мл API-FB. У обезьян и людей, связывание было независимым от концентрации лекарственного средства в диапазоне от 0,01 до 10 мкг/мл API-FB. Коэффициент связывания в смеси HSA/AGP был ниже, чем в человеческой плазме и, в отличие от человеческой плазмы, коэффициент имел тенденцию к снижению зависимым от концентрации образом, что позволяет предположить, что API-FB связывается не только с альбумином и сн-кислотным гликопротеином, но также и с другим белком (белками) человеческой плазмы.

Ингибирование CYP с помощью АФИ-МА оценивали in vitro с использованием рекомбинантных CYP; данные (значения IC_{50}>10 мкг/л) показывают, что АФИ-МА вряд ли является ингибитором CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4.

Фармакокинетика у крыс.

Фармакокинетику (PK) АФИ-МА исследовали у крыс после подкожного (ПК) и внутривенного (ВВ) введения. Фармакокинетический профиль АФИ-МА у крыс представлен в табл. 1.

После подкожного введения АФИ-МА в дозах 1 и 10 мг/кг, увеличение максимальной наблюдаемой концентрации в плазме (C_{max}) для API-FB в плазме было субпропорционально дозе (увеличение примерно в 2,3 раза). Средние значения составляли 381,3 и 284,6 нг/мл соответственно. С другой стороны, увеличение площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в период от 0 до 24 часов ($AUC_{(0-24)}$) для API-FB после подкожного введения 10 мг/кг было в >2,5 раз меньшим, чем наблюдаемое при 1 мг/кг. Средние значения для доз 10 и 1 мг/кг составляли 309 и 804 нг·ч/мл, соответственно. Причина того, почему значения C_{max} и AUC у крыс не были пропорциональны дозе, остается неизвестной. Однако время до достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме (T_{max}) было примерно постоянным для всех исследованных доз; значения находились в диапазоне от 0,3 до 0,9 часа. Конечный элиминационный период полувыведения ($T_{1/2}$) не был определен из-за ограниченного числа точек данных.

После внутривенного (ВВ) введения АФИ-МА в дозе 1 мг/кг, концентрация в плазме через 5 мин (C_{5min}) составляла 2672,3 нг/мл. Концентрация затем снижается бифазно, со значением $T_{1/2}$, равным 0,5 ч, для альфа-фазы. $T_{1/2}$ для бета-фазы не было рассчитано из-за ограниченного числа точек данных. Значение $AUC_{(0-24)}$ было равно 1457 нг·ч/мл.

Биодоступность подкожной (ПК) дозы 1 мг/кг АФИ-МА у крыс была хорошей (55,3%).

Линейность фармакокинетики для АФИ-МА также исследовали у крыс после внутривенного введения. Значения C_{5min} плазмы и $AUC_{(0-24)}$ возрастали пропорционально дозе. Значения C_{5min} плазмы составляли 24,1, 250,0 и 2577,8 нг/мл, и значения $AUC_{(0-24)}$ составляли 14, 140 и 1390 нг·ч/мл для доз 0,01, 0,1 и 1 мг/кг, соответственно. Значения $T_{1/2}$ элиминации были равны 0,4 часа при 0,01 и 0,1 мг/кг, и 0,5 часа при 1 мг/кг. Эти результаты показывают, что фармакокинетика API-FB была линейной у крыс после разового внутривенного введения в диапазоне доз от 0,01 до 1 мг/кг. Сверхпропорциональное дозе увеличение пресистемной элиминации (first-pass kinetics) при подкожном (ПК) введении будет указывать на нелинейную фармакокинетику у крыс после подкожного введения.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры API-FB у крыс

Путь введения дозы	Доза (a) (мг/кг)	Tmax (ч)	Cmax (нг/мл)	AUC(0-24) (нг·ч/мл)	AUC/дозу (10^{-6} кг·ч/мл)	BA (b) (%)
Подкожный (ПК)	0,1	0,5±0,0	90,0±12,5	123±9	1234±92	--
	1	0,9±0,2	381,3±75,5	804±133	804±133	55,3±8,6
	10	0,3±0,0	284,6±58,6	309±70	31±7	--
Внутривенный (ВВ)	1	--	2672,3±234,3 (c)	1457±143	--	--

-- = не оценивалось;
BA = биодоступность
Среднее значение ± стандартное отклонение (СО) (n=5)
(a) Носитель представляет собой смесь диметилацетамида и 5% раствора глюкозы (1:9, об./об.)
(b) BA = (AUC ПК/AUC ВВ)×(Доза ВВ/Доза ПК)×100
(c) C_{5min}

Исследовали концентрации радиоактивности в тканях самцов альбиносных и пигментированных крыс после разового внутривенного (ВВ) введения [^{14}C]АФИ-МА в дозе 1,049 мг/кг (1 мг/кг API-FB). Результаты этого исследования показали, что родственные с АФИ-МА соединения имели широкое распределение в тканях, с более низкими концентрациями, по сравнению с плазмой, в большинстве тканей, за исключением почек и мочевого пузыря. Радиоактивность, измеренная у альбиносных крыс, быстро элиминировалась из всех тканей после внутривенного введения АФИ-МА. Было также определено, что родственные с АФИ-МА соединения имели незначительную аффинность к меланину in vivo.

Экскрецию введенной радиоактивности с мочой, калом, желчью и дыханием исследовали после разового подкожного или внутривенного введения [^{14}C]АФИ-МА в дозе 1,049 мг/кг (1 мг/кг API-FB) самцам крыс Sprague-Dawley в двух исследованиях.

В первых исследованиях изучали экскрецию с мочой, калом и желчью. После подкожного (ПК) или внутривенного (ВВ) введения, АФИ-МА выводился преимущественно с мочой (84,7% и 76,6% соответственно), и в меньшей степени с желчью (15,5% и 20,7% соответственно) и калом (0,2% и 0,3% соответственно) в момент времени 24 часа после введения дозы.

Во вторых исследованиях изучали экскрецию с мочой, калом и дыханием. После подкожного или внутривенного введения, АФИ-МА выводился преимущественно с мочой (78,1% и 70,0%, соответственно) и калом (20,4% и 28,2%, соответственно) на момент времени через 48 часов после введения дозы. Экскреция с дыханием была минимальной. Результаты этого исследования также показывают, что экскреция почти завершалась к моменту времени 48 часов после введения дозы при подкожном или внутривенном введении [^{14}C]АФИ-МА крысам.

Фармакокинетика у собак.

Фармакокинетику АФИ-МА исследовали у собак после подкожного и внутривенного введения. Фармакокинетический профиль АФИ-МА у собак представлен в табл. 2 ниже.

После подкожного введения АФИ-МА собакам значения C_{max} плазмы и $AUC_{(0-24)}$ возрастали пропорционально дозе в диапазоне доз от 0,1 до 10 мг/кг. Значения C_{max} плазмы составляли 86,6, 882,7, и 8842,5 нг/мл, и значения $AUC_{(0-24)}$ плазмы составляли 252, 2596, и 28626 нг·ч/мл для доз 0,1, 1 и 10 мг/кг соответственно. Величины T_{max} плазмы имели значения от 0,8 до 1,0 часа для исследованных доз.

После болюсного внутривенного введения АФИ-МА в дозе 1 мг/кг, значение C_{5min} плазмы было равно 4254,4 нг/мл, и концентрация снижалась с трехфазной динамикой. Значение $T_{1/2}$ элиминации было равно 3,0 ч. Значение $AUC_{(0-24)}$ было равно 3093 нг·ч/мл.

Биодоступность АФИ-МА после подкожного введения была хорошей, с расчетными значениями, равными 81,5%, 84,0%, и 92,7% при дозах 0,1, 1 и 10 мг/кг соответственно.

На основании таких результатов, хотя вводимый подкожно АФИ-МА подвергался незначительной пресистемной элиминации (first-pass kinetics) перед всасыванием, АФИ-МА хорошо всасывался у собак, и фармакокинетика (PK) АФИ-МА продемонстрировала пропорциональное дозе увеличение в диапазоне доз от 0,1 до 10 мг/кг.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры API-FB у собак

Путь введения дозы	Доза (a) (мг/кг)	Tmax (ч)	Cmax (нг/мл)	T1/2 (ч) α	T1/2 (ч) β	T1/2 (ч) γ	AUC(0-24) (нг·ч/мл)	AUC/доза (10^{-6} кг·ч/мл)	BA (b) (%)
Под-кожный (ПК)	0,1	0,8±0,3	86,6±19,0	ND	1,4±0,2	NC	252±34	2518±339	81,5±11,5
	1	0,8±0,3	882,7±251,3	ND	1,4±0,3	2,6±0,2	2596±219	2596±219	84,0±8,1
	10	1,0±0,0	8842,5±1202,1	ND	1,5±0,4	2,6±0,1	28626±1814	2863±181	92,7±7,7
Внутри-венный (ВВ)	1	--	4254,4±543,4 (c)	0,2±0,0	1,1±0,0	3,0±0,1	30093±80	--	--

-- = не оценивалось;
BA = биодоступность;
NC = не рассчитывалось;
ND = не детектировалось
Среднее значение ± стандартное отклонение (СО) (n=4)
(a) Носитель представляет собой смесь диметилацетамида и 5% раствора глюкозы (1:9, об./об.)
(b) BA = (AUC ПК/AUC ВВ)×(Доза ВВ/Доза ПК)×100
(c) C_{5min}

Фармакокинетика у обезьян.

Фармакокинетику АФИ-МА у обезьян изучали после подкожного (ПК) и внутривенного (ВВ) введения. Фармакокинетический профиль АФИ-МА у обезьян представлен в табл. 3 ниже.

После подкожного введения обезьянам, значения C_{max} и $AUC_{(0-24)}$ увеличивались пропорционально дозе в диапазоне доз от 0,1 до 10 мг/кг. Значения C_{max} плазмы составляли 122,6, 1323,4 и 12089,6 нг/мл, и значения $AUC_{(0-24)}$ для плазмы составляли 295, 2791 и 31576 нг·ч/мл, при дозах 0,1, 1, и 10 мг/кг, соответственно. Величины T_{max} находились в пределах от 0,3 до 0,4 часа для исследуемых доз. После достижения C_{max} концентрации снижались. После внутривенного введения наблюдалось мультиэкспоненциальное снижение со средним конечным элиминационным $T_{1/2}$ приблизительно 2,6 часа, которое было близким к полученному после внутривенного введения. Крутая фаза распределения не была очевидной после введения подкожной дозы из-за медленного всасывания АФИ-МА из места подкожной инъекции, частично маскируемого фазой распределения.

После болюсного внутривенного введения АФИ-МА в дозе 1 мг/кг, значение C_{5min} плазмы было равно 5027,0 нг/мл, и концентрация снижалась с трехфазной динамикой. Значение $T_{1/2}$ элиминации составляло 3,2 ч. Значение $AUC_{(0-24)}$ было равно 3160 нг·ч/мл.

Биодоступность АФИ-МА при подкожном введении была хорошей, со значениями, равными 94,9%, 90,1% и 101,9%, для доз 0,1, 1,0 и 1,0 мг/кг соответственно.

Эти результаты показывают, что АФИ-МА хорошо всасывался у обезьян, и что при введении подкожно, АФИ-МА подвергался минимальной пресистемной элиминации или демонстрировал отсутствие эффекта первого прохождения до всасывания. Фармакокинетика АФИ-МА продемонстрировала пропорциональное дозе увеличение у обезьян в диапазоне доз от 0,1 до 10 мг/кг.

Таблица 3. Фармакокинетические параметры API-FB у собак

Путь введения дозы	Доза (а) (мг/кг)	Tmax (ч)	Cmax (нг/мл)	T1/2 (ч) α	β	γ	AUC(0-24) (нг·ч/мл)	AUC/доза (10^{-6} кг·ч/мл)	BA (b) (%)
Под-кожный (ПК)	0,1	0,4±0,1	122,6±27,3	ND	1,6±0,3	NC	295±27	2950±266	94,9±12,4
	1	0,3±0,0	1323,4±316,1	ND	1,4±0,2	2,5±0,2	2791±262	2791±262	90,1±15,4
	10	0,4±0,1	12089,6±2370,2	ND	1,5±0,3	2,6±0,3	31576±1396	3157±140	101,9±14,3
Внутри-венный (ВВ)	1	--	5027,0±786,7 (с)	0,3±0,0	1,2±0,1	3,2±0,1	3160±594	NE	NE

BA = биодоступность;
NC = не рассчитывалось;
ND = не детектировалось;
NE = не оценивалось
Среднее значение ± стандартное отклонение (СО) (n=4)
(a) Носитель представляет собой смесь диметилацетамида и 5% раствора глюкозы (1:9, об./об.)
(b) BA = (AUC ПК/AUC ВВ)×(Доза ВВ/Доза ПК)×100
(c) C_{5min}

Фармакокинетика и метаболизм продукта.

Были обобщены следующие фармакокинетические (РК) параметры для АФИ-МА в плазме и моче, в зависимости от ситуации, после введения АФИ-МА:

C_{max}, максимальная наблюдаемая концентрация в плазме;

T_{max}, время до достижения C_{max};

C_{ss}, равновесная концентрация в плазме;

$AUC_{(0-24)}$, площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) за период от 0 до 24 часов;

$AUC_{(0-inf)}$, AUC за период времени от 0 до бесконечности;

$T_{1/2}$, конечный элиминационный период полувыведения;

CL/F, кажущийся клиренс (после подкожного [ПК] введения дозы);

Fe, фракция дозы, выводимая с мочой.

Пример 4. Резюме исследований.

Фармакокинетика (РК) разовой дозы. Резюме.

У японских мужчин, системная экспозиция АФИ-МА, измеренная как C_{max} и $AUC_{(0-inf)}$, возрастала пропорционально дозе в исследованном диапазоне доз, от 0,001 до 0,5 мг. Среднее значение CL/F находилось в пределах от 13,7 до 19,8 л/ч. Медианное T_{max} для подкожного болюсного введения АФИ-МА составляло от 0,375 до 0,750 часа, что позволяет предположить быстрое системное всасывание АФИ-МА из места подкожного введения дозы. В общем, средние значения $T_{1/2}$ возрастают с увеличением дозы. Это можно объяснить концентрациями АФИ-МА ниже предела количественного определения анализа, что приводит к заниженной оценке $T_{1/2}$ и кажущейся зависимости этого параметра от дозы после введения низких доз АФИ-МА. При наивысших исследованных дозах, 0,25 и 0,5 мг, средние $T_{1/2}$ имели значения от 3,77 до 4,27 часов. Средние Fe имели значения от 4,24% до 7,10% от введенной дозы для доз от 0,004 до 0,5 мг.

На основании фармакокинетических данных исследований АФИ-МА фазы 1, проведенных у мужчин европейской расы, $AUC_{(0-inf)}$ увеличивалась пропорционально дозе после введения подкожно разовой дозы от 0,001 до 0,3, и 2-часовой подкожной инфузии 1, 3 и 6 мг. Величины CL/F имели значения в диапазоне от 18,9 до 27,1 л/ч после разовой подкожной болюсной инъекции и 2-часовой инфузии дозы АФИ-МА. Медианное T_{max} для подкожного болюсного введения АФИ-МА составляло от 0,5 до 0,750 часа, что указывает на быстрое системное всасывание АФИ-МА из места подкожного введения дозы, которое не было дозазависимым в диапазоне подкожных доз, оцениваемых в этом исследовании. При наивысших исследованных дозах, 3 и 6 мг, среднее $T_{1/2}$ составляло приблизительно 5,2 часов и как

правило возрастало с увеличением дозы. Fe имело значение в диапазоне от 3,09% до 5,40% от введенной дозы для доз от 0,003 до 6 мг.

Фармакокинетика многократных доз. Резюме.

В исследованиях фазы 1 пролонгированной (непрерывной на протяжении 13 дней) подкожной инфузии (ПК ИНФ) АФИ-МА, величина C_{ss} АФИ-МА возрастала кажущимся пропорциональным дозе образом и средние значения CL/F составляли от 17,7 до 20,6 л/ч в анализируемом диапазоне доз (0,01-1 мг). В исследованиях гормон-наивных японских пациентов с раком простаты, АФИ-МА вводили в дозах 0,5 или 1,0 мг/день путем 2-часовой подкожной инфузии в течение 14 дней. Концентрации АФИ-МА в плазме возрастали и достигали C_{max} немедленно после завершения инфузии, а затем снижались со средними значениями $T_{1/2}$ примерно 3-4 часа в дни 1 и 14 при обоих дозах. Наблюдалось приблизительно пропорциональное дозе увеличение экспозиции дозами АФИ-МА 0,5 и 1,0 мг/день путем подкожной инфузии. Накопление АФИ-МА не наблюдалось после многократного подкожного введения в течение 14 дней.

Резюме для 1-месячного депо.

В других исследованиях, пациенты с раком предстательной железы, получающие терапию агонистами ГнРГ или являющиеся потенциальными будущими кандидатами на терапию агонистами ГнРГ, получали 6, 12 или 24 мг в виде разовой инъекции 1-месячного депо (N=3 на группу дозирования). Высокая интенсивность (high-burst) высвобождения лекарственного средства АФИ-МА наблюдалась на протяжении нескольких часов после введения депо-инъекции. Величина $AUC_{(0-24)}$ составляла более 60% от площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени с момента времени 0 до времени последней количественно определяемой концентрации ($AUC_{(0-tlqc)}$), что указывает на значительное высвобождение лекарственного средства из композиции на протяжении фазы выброса. Очень низкие уровни концентраци лекарственного средства наблюдались на протяжении следующих нескольких дней с последующим медленным повышением, что согласуется с предполагаемым задержанным и медленным высвобождением из композиции. Во всех случаях, АФИ-МА не детектировался через 8 недель после введения дозы.

Фармакокинетика разовой дозы АФИ-МА.

Эти исследования проводились в Японии в виде рандомизированных, двойных слепых исследований с контролем по плацебо, с параллельными группами, с восходящими дозами, с целью оценки безопасности АФИ-МА, фармакокинетики в плазме и моче, и эндокринных фармакодинамических (PD) эффектов после введения подкожно разовой болюсной дозы (0,001-0,5 мг) или 2-часовой подкожной инфузии (0,25 и 0,5 мг), которые, как ожидалось, должны стимулировать уровни тестостерона. Тридцать семь здоровых мужчин-японцев в возрасте от 50 до 74 лет были включены в девять когорт. Субъекты, включенные в первые семь когорт, получали 0,001, 0,004, 0,01, 0,04, 0,1, 0,25 или 0,5 мг АФИ-МА или плацебо в виде разового подкожного болюса. В когорте 0,001 мг, 3 субъекта получали АФИ-МА и два получали плацебо. В остальных когортах, 3 субъекта получали АФИ-МА и один получал плацебо. Субъекты, включенные в восьмую и девятую когорты, получали 0,25 или 0,5 мг АФИ-МА или плацебо разовой 2-часовой подкожной инфузией. В обоих когортах 3 субъекта получали АФИ-МА и один получал плацебо. Анализируемая популяция фармакокинетики плазмы состояла из 31 субъекта (болюсные когорты: 25; инфузионные когорты: 6), и анализируемая популяция фармакокинетики мочи состояла из 35 субъектов (болюсные когорты: 27; инфузионные когорты: 8).

Для измерения концентраций АФИ-МА в плазме субъектов когорт подкожного болюса, образцы крови брали в следующие номинальные моменты времени: перед введением дозы, 0,083, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48 и 72 часа после введения препарата. Для измерения экскреции АФИ-МА с мочой, образцы мочи брали в следующие номинальные моменты времени: перед введением дозы, от 0 до 4, от 4 до 8, от 8 до 12, от 12 до 24, от 24 до 36, от 36 до 48 и от 48 до 72 часов после введения препарата.

Для измерения концентраций АФИ-МА в плазме субъектов в когортах подкожной инфузии, образцы крови брали в следующие номинальные моменты времени: перед введением препарата и через 0,25, 0,5, 1, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 24, 36, 48 и 72 часа после начала инфузии. Для измерения экскреции АФИ-МА с мочой, образцы мочи брали в следующие номинальные моменты времени: перед введением препарата и через период времени от 0 до 4, от 4 до 8, от 8 до 12, от 12 до 24, от 24 до 36, от 36 до 48 и от 48 до 72 часов после начала инфузии.

Средние значения фармакокинетических параметров плазмы и мочи для разовой дозы АФИ-МА, введенной подкожным болюсом, и для разовой дозы АФИ-МА, введенной 2-часовой подкожной инфузией, приведены в табл. 4 ниже.

Таблица 4. Средние фармакокинетические параметры для разового подкожного болюса и разовой 2-часовой подкожной инфузии

Параметр	Доза (мг)								
	Разовый подкожный болюс							Разовая 2-часовая подкожная инфузия	
	0,001	0,004	0,01	0,04	0,1	0,25	0,5	0,25	0,5
Плазма									
N	2	3	3	3	2	2	3	1	3
Cmax (пг/мл)	20,1 (3,3)	61,7 (9,1)	221 (28)	966 (230)	2415 (318)	5895 (247)	9050 (1429)	4020 (NC)	8230 (1500)
Tmax (а) (ч)	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,5-0,75)	0,5 (0,5-0,75)	0,5 (0,25-0,5)	0,375 (0,25-0,5)	0,75 (0,75-0,75)	0,5 (0,5-0,75)	2,25 (2,25-2,25)	2,5 (2,5-2,75)
AUC(0-inf) (ч·пг/мл)	54,1 (3,7)	205 (33)	671 (49)	2606 (868)	5785 (1463)	18320 (1713)	29970 (3950)	13280 (NC)	34650 (4181)
T1/2 (ч)	1,59 (0,08)	1,91 (0,25)	1,82 (0,13)	3,35 (1,00)	3,58 (0,88)	4,09 (0,33)	4,27 (0,56)	3,77 (NC)	4,02 (0,45)
CL/F (л/ч)	18,6 (1,3)	19,8 (3,3)	15,0 (1,1)	16,7 (6,1)	17,9 (4,5)	13,7 (1,3)	16,9 (2,4)	18,8 (NC)	14,6 (1,8)
Моча									
N	2	3	3	3	3	3	3	3	3
Fe (%)	0 (0)	6,16 (1,48)	5,40 (1,16)	4,24 (1,51)	5,20 (1,19)	7,10 (0,46)	6,33 (0,54)	6,21 (1,94)	5,22 (2,04)

NC = не рассчитывалось

(а) Медиана (диапазон значений)

После одноразового подкожного болюса АФИ-МА, системная экспозиция АФИ-МА, измеренная как C_{max} и $AUC_{(0\text{-}inf)}$, увеличивалась пропорционально дозе в исследованном диапазоне доз, от 0,001 до 0,5 мг. Пропорциональность дозе оценивали формально, путем аппроксимации данных степенной моделью. Точечная оценка показателя степени составляла 1,023 для C_{max} (95% доверительный интервал [CI], 0,970-1,076) и 1,027 для $AUC_{(0\text{-}inf)}$ (95% CI, 0,979-1,075). Средние значения C_{max} и $AUC_{(0\text{-}inf)}$ после 2-часовой подкожной инфузии 0,5 мг АФИ-МА были близки к средним значениям после подкожной болюсной инъекции (8230 против 9050 пг/мл и 34650 против 29970 чпг/мл соответственно). Следует отметить, что в когорте 0,25 мг инфузии был только один субъект. Средние CL/F имели значения в диапазоне от 13,7 до 19,8 л/ч после введения разового болюса и 2-часовой подкожной инфузии дозы АФИ-МА.

Медианное T_{max} для подкожного болюсного введения АФИ-МА имело значения в диапазоне от 0,375 до 0,750 часа, что позволяет предположить быстрое системное всасывание АФИ-МА из места подкожного введения дозы. Быстрое всасывание АФИ-МА, по-видимому, не зависело от дозы.

В общем, средние значения $T_{1/2}$ возрастают с увеличением дозы. Это может быть объяснено значениями концентраций АФИ-МА ниже предела количественного определения анализа, приводящими к заниженной оценке $T_{1/2}$ и кажущейся зависимости от дозы этого параметра после введения низких доз АФИ-МА. При наивысших исследованных дозах (0,25 и 0,5 мг), средние $T_{1/2}$ составляли от 3,77 до 4,27 часов.

АФИ-МА не детектировался в моче после одноразовой подкожной болюсной инъекции 0,001 мг АФИ-МА. В болюсных и инфузионных когортах с более высокими дозами (от 0,004 до 0,5 мг), среднее значение Fe для разовой дозы составляло от 4,24% до 7,10% от введенной дозы АФИ-МА. Графики кумулятивной экскреции АФИ-МА с мочой показывают, что экскреция по существу завершалась за 24 часа.

Пример 5. Фармакодинамические эффекты АФИ-МА, введенного в виде подкожного болюса.

Другие исследования представляли собой рандомизированные двойные слепые исследования фазы 1 с контролем по плацебо, с параллельными группами, с восходящими дозами, для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики плазмы и мочи, и эндокринных фармакодинамических эффектов АФИ-МА, введенного в виде подкожного болюса (0,001-0,3 мг) или 2-часовой подкожной инфузии (1-6 мг), которые, как ожидалось, будут стимулировать тестостерон. Эти исследования были проведены во Франции.

Восемьдесят два здоровых мужчины европейской расы в возрасте от 50 до 76 лет были включены в девять когорт. 81/82 субъектов (98,8%) были белыми и 1/82 субъектов (1,2%) были черными/афроамериканцами. Субъекты, включенные в первые шесть когорт, получали 0,001, 0,003, 0,01, 0,03, 0,1 или 0,3 мг АФИ-МА или плацебо путем разовой подкожной болюсной инъекции. В когорте 0,3 мг, 6 субъектов получали АФИ-МА и два получали плацебо. В остальных когортах, 7 субъектов получали АФИ-МА и три получали плацебо. Субъекты, включенные в седьмую, восьмую и девятую когорты, получали 1, 3 или 6 мг АФИ-МА или плацебо путем разовой 2-часовой подкожной инфузии. В этих когортах, 6 субъектов получали АФИ-МА и два получали плацебо.

Для измерения концентраций АФИ-МА в плазме субъектов в когортах подкожного болюса, образцы крови брали в следующие номинальные моменты времени: перед введением препарата и через 0,083, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48 и 72 ч после введения препарата. Для измерения экскреции АФИ-МА с мочой, образцы мочи брали в следующие номинальные моменты времени: от 12 часов до введения препарата до момента введения, и от 0 до 6, от 6 до 12, от 12 до 24, от 24 до 48 и от 48 до 72 часов после введения препарата.

Для измерения концентраций АФИ-МА в плазме субъектов в когортах подкожной инфузии, образцы крови брали в следующие номинальные моменты времени: перед введением препарата и через 0,5, 1, 1,5, 2, 2,25, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 26, 50 и 74 часа после начала инфузии. Для измерения экскреции АФИ-МА с мочой, образцы мочи брали в следующие номинальные моменты времени: от 12 ч до введения препарата до момента введения, и от 0 до 6, от 6 до 12, от 12 до 24, от 24 до 48, и от 48 до 72 часов после начала инфузии.

Кривые зависимости средней концентрации АФИ-МА в плазме от времени после разового подкожного введения АФИ-МА в дозах от 0,001 до 6 мг показаны на фиг. 2. Средние процентные коэффициенты вариации (%CV) значений фармакокинетических параметров плазмы и мочи для разовой дозы АФИ-МА, введенной подкожным болюсом, и для разовой дозы АФИ-МА, введенной 2-часовой подкожной инфузией, приведены ниже в табл. 5-8.

Таблица 5. Средние (%CV) фармакокинетических параметров плазмы после разового подкожного введения АФИ-МА в дозах от 0,001 до 0,3 мг

Параметр	Геометрическое среднее (%CV) (a)					
	0,001 мг (N=7)	0,003 мг (N=7)	0,01 мг (N=7)	0,03 мг (N=7)	0,1 мг (N=7)	0,3 мг (N=6)
Cmax (пг/мл)	13,253 (19,10)	42,384 (30,36)	140,140 (44,26)	340,182 (17,60)	1382,196 (26,77)	4349,244 (34,08)
AUC(0-inf) (ч·пг/мл)	47,459 (33,78)	122,246 (16,03)	370,975 (26,81)	1108,096 (20,49)	3943,856 (14,92)	13213,549 (25,03)
AUC(0-tlqc) (ч·пг/мл)	26,693 (21,64)	100,915 (20,18)	345,193 (28,87)	1069,885 (20,65)	3887,968 (14,81)	13155,656 (25,06)
T1/2 (ч) (b)	1,796 (1,20-4,58)	1,425 (1,18-2,34)	2,172 (1,82-2,72)	2,610 (1,50-3,11)	3,079 (2,29-3,56)	3,451 (2,98-4,10)
Tmax (ч) (b)	0,500 (0,25-1,00)	0,750 (0,50-1,00)	0,500 (0,25-0,75)	0,500 (0,25-0,75)	0,500 (0,25-0,75)	0,625 (0,25-0,75)
CL/F (л/ч)	21,071 (33,78)	24,541 (16,03)	26,956 (26,81)	27,073 (20,49)	25,356 (14,92)	22,704 (25,03)
Vz/F (л)	63,925 (27,13)	55,862 (34,30)	85,629 (34,48)	95,981 (14,77)	108,017 (21,08)	114,225 (32,60)

Vz/F = кажущийся объем распределения

(a) CV(%) = 100×V(exp(SDlog2)-1), где SDlog - стандартное отклонение логарифмически трансформированных значений

(b) Медианные значения (минимум-максимум)

Таблица 6. Средние (%CV) фармакокинетических параметров плазмы после 2-часовой инфузии АФИ-МА в дозах от 1 до 6 мг

Параметр	Геометрическое среднее (%CV) (a)		
	1 мг (N=6)	3 мг (N=6)	6 мг (N=6)
Cmax (пг/мл)	13050,559 (20,79)	39402,798 (14,80)	82477,820 (22,63)
AUC(0-inf) (ч·пг/мл)	43825,188 (25,51)	141488,720 (11,42)	317753,435 (25,60)
AUC(0-tlqc) (ч·пг/мл)	43656,011 (25,51)	141392,642 (11,41)	317666,507 (25,60)
T1/2 (ч) (b)	3,643 (3,46-3,83)	5,249 (3,19-5,86)	5,264 (4,56-5,62)
Tmax (ч) (b)	2,250 (2,00-2,25)	2,250 (2,25-2,50)	2,250 (2,00-2,50)
CL/F (л/ч)	22,818 (25,51)	21,203 (11,42)	18,883 (25,60)
Vz/F (л)	119,955 (27,97)	149,910 (28,78)	140,984 (28,67)

Vz/F = кажущийся объем распределения

(a) CV(%) = 100×V(exp(SDlog2)-1), где SDlog - стандартное отклонение логарифмически трансформированных значений

(b) Медианные значения (минимум-максимум)

Таблица 7. Средние (%CV) фармакокинетических параметров мочи после разового подкожного введения АФИ-МА в дозах от 0,001 до 0,3 мг

Параметр	Геометрическое среднее (%CV)					
	0,001 мг (N=7) (a)	0,003 мг (N=7)	0,01 мг (N=7)	0,03 мг (N=7)	0,1 мг (N=7)	0,3 мг (N=6)
CLr (л/ч)	1048,546	1180,964 (15,74)	1073,430 (21,35)	937,560 (30,52)	1048,697 (24,89)	860,937 (41,44)
Ae(0-t) (нг)	34,658	119,177 (17,70)	370,540 (20,69)	1003,082 (31,55)	4077,298 (28,29)	11326,187 (30,17)
Fe (%)	3,466	3,973 (17,70)	3,705 (20,69)	3,344 (31,56)	4,077 (28,29)	3,775 (30,17)

(a) Только 1 субъект с концентрацией выше нижнего предела количественного определения (LLOQ), для 6 субъектов приняты значения, равные 0

Ae(0-t) = количество лекарственного препарата, выводимого с мочой, с момента времени 0 до времени t

CLr = печеночный клиренс

Таблица 8. Средние (%CV) фармакокинетических параметров мочи после 2-часовой инфузии АФИ-МА в дозах от 1 до 6 мг

Параметр	Геометрическое среднее (%CV)		
	1 мг (N=6)	3 мг (N=6)	6 мг (N=6)
CLr (л/ч)	686,544 (29,02)	835,762 (45,31)	1016,230 (27,70)
Ae(0-t) (нг)	29971,789 (27,97)	118170,544 (41,46)	322822,342 (10,34)
Fe (%)	2,997 (27,97)	3,939 (41,46)	5,380 (10,34)

Ae(0-t) = количество лекарственного препарата, выводимого с мочой, с момента времени 0 до времени t

CLr = печеночный клиренс

Пиковая концентрация АФИ-МА (C_{max}) увеличивалась пропорционально дозе после введения разовых подкожных болюсных доз в диапазоне от 0,001 до 0,3 мг. Системная экспозиция АФИ-МА, измеренная как $AUC_{(0\text{-}inf)}$, увеличивалась пропорционально дозе после введения подкожно разовой дозы от 0,001 до 0,3 и 2-часовой подкожной инфузии 1, 3 и 6 мг. Расчетные показатели степени для степенного уравнения были равны 1,003 для C_{max} (95% Cl, 0,956-1,050) и 1,019 для $AUC_{(0\text{-}inf)}$ (95% Cl, 0,997-1,040). Значения CL/F составляли от 18,9 до 27,1 л/ч после разового подкожного болюса и 2-часовой инфузии дозы АФИ-МА.

Медианное T_{max} для подкожного болюсного введения АФИ-МА составляло от 0,5 до 0,750 часа, что указывает на быстрое системное всасывание АФИ-МА из места подкожного введения дозы. Быстрое всасывание АФИ-МА при подкожном введении не было дозазависимым в диапазоне подкожных доз, про-

анализированном в данном исследовании.

В общем, средние значения $T_{1/2}$ возрастают с увеличением дозы. Анализ фиг. 2 позволяет предположить, что вероятной причиной более длительных $T_{1/2}$ потенциально может быть чувствительность анализа и включение измеримых концентраций АФИ-МА на конечном участке кривой при оценке $T_{1/2}$ для более высоких доз. Поэтому наблюдаемая зависимость этого параметра от дозы не является свидетельством нелинейной фармакокинетики АФИ-МА. При наивысших исследованных дозах, 3 и 6 мг, среднее $T_{1/2}$ составляет приблизительно 5,2 часов.

Лишь небольшое количество АФИ-МА было детектировано в моче после одноразового подкожного болюса 0,001 мг АФИ-МА. Среднее (CV%) Fe для этой когорты было равно 3,466%. Для других когорт болюсных и инфузионных доз (от 0,003 до 6 мг), средние Fe разовой дозы составляли от 2,997% до 5,380% от введенной дозы АФИ-МА.

Пример 6. Фармакокинетика многократных доз АФИ-МА.

Другие исследования представляли собой клинические исследования фазы 1 многократного введения АФИ-МА. Эти исследования проводили во Франции. Они представляли собой рандомизированные двойные слепые, с контролем по плацебо, с параллельными группами, с восходящими дозами, исследования безопасности, переносимости, фармакокинетики плазмы и эндокринных фармакодинамических эффектов АФИ-МА, вводимого в виде подкожного болюса (0,1 мг) в день 1 с последующей непрерывной подкожной инфузией (т.е. 24 ч/день) с дня 2 до дня 14 (0,01, 0,1, 0,3 или 1,0 мг/день), что, как ожидалось, будет подавлять тестостерон. Тридцть здоровых мужчин европейской расы в возрасте от 50 до 78 лет были включены в четыре когорты; 29/30 субъектов (96,7%) были белыми и один субъект (3,3%) был черным.

Для измерения концентраций АФИ-МА в плазме после подкожного болюсного введения, образцы крови брали в следующие номинальные моменты времени: перед введением препарата и через 0,083, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 12, 16 и 24 часа после введения препарата. В время проведения подкожной инфузии, брали образцы крови в следующие номинальные моменты времени: 6, 12, 24, 54, 60, 72, 150, 156, 168, 222, 228, 240, 294, 300 и 312 часов после начала инфузии.

Средние значения фармакокинетических параметров плазмы для разовой дозы АФИ-МА, введенной подкожной болюсной инъекцией, приведены в табл. 9 по дозовым группам для сравнения со значениями после непрерывной 13-дневной подкожной инфузии в дни 2-14, как показано в табл. 7. Поскольку фармакокинетику разовой дозы АФИ-МА можно было оценивать только на протяжении 24 часов до начала инфузии АФИ-МА, из фармакокинетических параметров можно было определить только C_{max}, T_{max} и $AUC_{(0-24)}$. Интериндивидуальная изменчивость фармакокинетических параметров была в целом низкой, с %CV ≤58%.

Таблица 9. Средние (%CV) фармакокинетические параметры по дозовым группам после разовой подкожной болюсной инъекции (0,1 мг) в день 1

Геометрическое среднее (%CV)

Параметр	0,01 мг/день	0,1 мг/день	0,3 мг/день	1,0 мг/день
N	6	6	6	5
C_{max} (пг/мл)	1870 (27)	1590 (31)	1650 (26)	1290 (58)
T_{max} (ч) (a)	0,500 (0,500, 0,750)	0,500 (0,250, 1,000)	0,500 (0,250, 1,033)	0,500 (0,250, 0,750)
AUC(0-tlqc) (ч·пг/мл)	5080 (22)	4280 (12)	4680 (27)	4050 (29)

Примечание: все группы получали подкожную болюсную инъекцию (0,1 мг) в день 1; дозовая группа указывает, какую рандомизированную дозу субъекты получали путем подкожной инфузии с дня 2 по день 14 (0,01-1,0 мг/день)

(a) Медиана (диапазон значений)

(b) $AUC_{(0-tlqc)}$, в этом случае, равна $AUC_{(0-24)}$

Средние значения фармакокинетических параметров плазмы для АФИ-МА, введенного путем непрерывной 13-дневной подкожной инфузии в дни 2-14, приведены в табл. 7. C_{ss} возрастали кажущимся пропорциональным дозе образом в исследованном диапазоне доз, от 0,01 до 1,0 мг. Для всех когорт, CL/F составляет от 17,7 до 20,6 л/ч. Интериндивидуальная изменчивость фармакокинетических параметров была низкой, с CV% ≤40%.

Таблица 10. (%CV) Фармакокинетические параметры в период проведения непрерывной 13-дневной подкожной инфузии АФИ-МА (дни 2-14)

Геометрическое среднее (%CV)

Параметр	0,01 мг/день	0,1 мг/день	0,3 мг/день	1,0 мг/день
N	6	6	6	5
Css (пг/мл)	20,2 (34)	226 (17)	708 (19)	2280 (16)
CL/F (л/ч)	20,6 (40)	18,5 (18)	17,7 (18)	18,3 (16)

C_{ss}=определяли как AUC (день 2-день 14)/фактическое время, прошедшее с момента взятия

образца в день 2, 6 часов, до момента взятия образца в день 14, 24 часа.

Другие исследования представляли собой клинические исследования фазы 1 с многократным введением АФИ-МА. Они проводились как открытые исследования с восходящими дозами АФИ-МА, вводимыми путем 2-часовой подкожной инфузии раз в день в течение 14 дней, что, как ожидалось, будет подавлять тестостерон у японских гормонально-наивных пациентов с раком предстательной железы. Шесть пациентов получали АФИ-МА в дозах 0,5 мг (3 пациента) и 1,0 мг (3 пациента) в день в течение 14 дней.

Для измерения концентраций АФИ-МА в плазме, образцы крови брали в следующие моменты времени: день 1 (до введения дозы и через 2, 4, 6, 10 часов после введения препарата); дни 2, 4, 6, 8, 10 и 12 (до введения дозы); день 14 (до введения дозы и через 2, 4, 6, 10, 24, 48 часов после введения препарата); день 21; и день 28. Для измерения экскреции АФИ-МА с мочой, образцы мочи брали в следующие моменты времени: день 1 (до введения дозы и в периоды времени от 0 до 4, от 4 до 8, от 8 до 12, от 12 до 24 часов после введения препарата) и день 14 (от 0 до 4, от 4 до 8, от 8 до 12, от 12 до 24 часов после введения препарата).

Временные профили средних [±стандартное отклонение] концентраций API-FB в плазме для многократного подкожного введения АФИ-МА по 0,5 и 1,0 мг/день в течение 14 дней изображены на фиг. 3. Сводные данные фармакокинетических параметров в день 1 и день 14 при двух дозах представлены в табл. 11 ниже. Значения C_{max} и AUC в дни 1 и 14 были близкими, что демонстрирует отсутствие накопления пептида. C_{max} и AUC были пропорциональны дозе.

Таблица 11. Сводные данные средних (±стандартное отклонение) фармакокинетических параметров в дни 1 и 14

	0,5		**1,0**	
	День 1	**День 14**	**День 1**	**День 14**
N	3	3	3	3
Tmax (ч)	2,11 (0,0344)	2,08 (0,0165)	2,11 (0,0510)	2,11 (0,0587)
Cmax (пг/мл)	8120 (1420)	8130 (1710)	16000 (1210)	15500 (503)
λz (1/ч)	0,200 (0,0160)	0,198 (0,00349)	0,221 (0,0187)	0,205 (0,0103)
T1/2 (ч)	3,48 (0,290)	3,50 (0,0614)	3,15 (0,260)	3,38 (0,164)
AUC(0-tau) (ч·пг/мл)	36500 (7740)	39100 (8050)	70200 (5840)	71200 (5650)
CL/F (л/ч)	13,4 (3,27)	12,6 (2,86)	13,6 (1,10)	13,4 (1,10)
Vz/F (л)	66,9 (13,3)	63,5 (13,2)	61,6 (6,32)	65,7 (7,83)
AUC(0-inf) (ч·пг/мл)	36800 (7860)	NA	70600 (5990)	NA
MRT (ч)	4,78 (0,522)	NA	4,64 (0,405)	NA
AI(AUC)	NA	1,07 (0,0659)	NA	1,01 (0,112)
AI(T1/2)	NA	1,01 (0,0678)	NA	1,07 (0,0429)
R(AUC)	NA	1,07 (0,0676)	NA	1,02 (0,111)
R(Cmax)	NA	1,00 (0,0916)	NA	0,967 (0,0502)

Все параметры и сводные данные приведены с точностью до трех значащих цифр. λz=кажущаяся константа скорости элиминации, AI=индекс накопления, AUC(0-tau)=площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до момента времени τ (tau) (24 ч), MRT=среднее время пребывания за период времени от 0 до бесконечности, NA=нет данных, R=коэффициент накопления, Vz/F=кажущийся объем распределения.

Примечание: R(AUC) рассчитывают как AUC(0-tau) (день 14)/AUC(0-tau) (день 1).

Примечание: AI(AUC) рассчитывают как AUC(0-tau) (день 14)/AUC(0-inf) (день 1).

После подкожного введения АФИ-МА в дозе 0,5 мг/день, а также 1,0 мг/день, в течение 14 дней, C_{max} определяли немедленно после завершения 2-часовой инфузии в дни 1 и 14, и затем снижалось, со средним значением $T_{1/2}$ примерно от 3 до 4 ч в оба дня 1 и 14 при обоих дозах. При 0,5 мг/день, средние значения CL/F составляли 13,4 и 12,6 л/ч в дни 1 и 14, соответственно, и при 1,0 мг/день - 13,6 и 13,4 л/ч в дни 1 и 14 соответственно, что указывает на то, что кажущийся клиренс API-FB был почти одинаковым для обоих доз. Значения Vz/F для API-FB также были близки при обоих уровнях доз. Расчетные величины индекса накопления (AI), определяемого как соотношение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ после многократного дозирования/$AUC_{(0\text{-}int)}$ после разовой дозы, и R, определяемого как соотношение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ после многократного дозирования/$AUC_{(0\text{-}tau)}$ после разовой дозы, были оба близки к 1, указывая на независимую от времени фармакокинетику API-FB, при минимальном или отсутствии накопления лекарственного препарата после 2-часовой подкожной инфузии доз 0,5 и 1 мг ежедневно в течение 14 дней.

После подкожного введения АФИ-МА в дозе 0,5 или 1,0 мг/день в течение 14 дней, экскреция с мо-

чой API-FB почти завершалась через 8 ч после введения препарата в дни 1 и 14. Средний процент кумулятивной экскреции через 24 часа после введения препарата составлял 6,50% в день 1 и 8,99% в день 14 для дозы 0,5 мг/день, 8,86% в день 1 и 9,41% в день 14 для дозы 1,0 мг/день соответственно. Эти результаты позволяют предположить, что почечная экскреция не вносит значительного вклада в клиренс API-FB.

Пример 7. Фармакокинетика 1-месячного депо АФИ-МА.

Другие исследования охватывали пациентов с раком предстательной железы, которые завершили первичное лечение рака предстательной железы по меньшей мере за 6 месяцев до скрининга и либо получали терапию ГнРГ или либо были потенциальными кандидатами на будущую терапию ГнРГ. Было привлечено девять пациентов, по три в каждой дозовой группе (6, 12 и 24 мг). Все были белыми мужчинами. Пациенты получали АФИ-МА в виде однократной 1-месячной подкожной инъекции-депо в область живота, которая должна была инициировать как высокоинтенсивное высвобождение АФИ-МА, так и быструю стимуляцию оси гипоталамус-гипофиз-гонады и, как ожидалось, подавлять тестостерон. Всего, 4 из 9 пациентов получали сопутствующую терапию ГнРГ. Для измерения концентраций АФИ-МА в плазме, образцы крови брали перед введением дозы и в следующие номинальные моменты времени после инъекции 1-месячного депо: месяц 1 (0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6 и 12 ч, и дни 2, 3, 5, 8, 15, 22 и 29), месяц 2 (дни 8, 15, 22 и 29), и месяц 3.

Фиг. 4 и 5 показывают кривые зависимости средней концентрации в плазме от времени по дозовым группам для дня 1 (до 12 ч) и полный профиль (до месяца 3). Высокая интенсивность высвобождения концентраций лекарственного средства для АФИ-МА наблюдалась через несколько часов после введения инъекции-депо. Величина $AUC_{(0-24)}$ составляет более 60% от наблюдаемой $AUC_{(0-tlqc)}$, демонстрируя значительное высвобождение лекарственного средства из композиции в фазе выброса. Концентрации лекарственного средства были очень низкими на протяжении нескольких следующих дней с последующим медленным подъемом, что позволяет предположить задержанное и медленное высвобождение из композиции, а также начало десенсибилизации после непрерывного введения АФИ-МА. Во всех случаях АФИ-МА не детектировался через 8 недель после введения дозы.

В табл. 12 приведена описательная статистика по группам дозирования, включая фармакокинетические параметры C_{max}, T_{max}, $AUC_{(0-24)}$, площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени с дня 0 по день 29 месяца 1 ($AUC_{(0-29d)}$), $AUC_{(0-tlqc)}$ и время до последней количественно определяемой концентрации (Tlqc). Средние значения, представляющие экспозицию лекарственного средства, в целом возрастают немного субпропорционально дозе.

Таблица 12. Резюме фармакокинетических параметров после инъекции-депо

Параметр	Геометрическое среднее (%CV)		
	6 мг/месяц (N=3)	12 мг/месяц (N=3)	24 мг/месяц (N=3)
Cmax (пг/мл)	16541,7 (45,3)	14408,6 (41,7)	25518,0 (17,5)
Tmax (ч) (a)	2,000 (1,03, 2,12)	2,050 (1,02, 4,07)	2,050 (2,00, 4,00)
AUC(0-24) (день·пг/мл)	3316,6 (28,7)	4979,1 (23,4)	7466,3 (31,9)
AUC(0-29d) (день·пг/мл)	4328,8 (33,1)	5753,2 (30,9)	8701,2 (42,1)
AUC(0-tlqc) (день·пг/мл)	4947,6 (39,0)	6582,9 (43,7)	9948,6 (54,4)
Tlqc (ч)	42,9 (16,2)	41,5 (44,6)	47,2 (21,1)

(a) Медиана (диапазон значений)

В общем, низкие концентрации АФИ-МА в плазме, профиль задержанного высвобождения на протяжении 1 месяца после введения, и высокая межпациентная вариабельность 1-месячной композиции депо сочли неприемлемыми для дальнейшей клинической разработки для пациентов с раком предстательной железы. Кроме того, эти результаты неприменимы к стратегии дозирования, которая будет использоваться для пациентов с гипоталамическим гипогонадизмом, поскольку (для них) желательна стимуляция оси гипоталамус-гипофиз-гонады без супрессии тестостерона.

Резюме фармакодинамики разовой дозы (Pharmacodynamics Single Dose Pharmacodynamics Summary).

После введения разовой дозы АФИ-МА 37 мужчинам-японцам наблюдалось повышение концентраций ЛГ и ФСГ в сыворотке. Концентрации ЛГ и ФСГ достигали пиковых значений между 12 и 24 часами и возвращались к базовой линии через 72 часа. Величины повышения концентраций гормона были схожими во всем диапазоне доз, от 0,001 до 0,5 мг. В исследованиях фазы 1 с однократной дозой АФИ-МА, проводившихся на 82 мужчинах европейской расы, введение АФИ-МА приводило к повышенным концентрациям ЛГ и ФСГ в сыворотке, которые достигали пиковых значений между 6 и 12 часами и возвращались к базовой линии к 72 часам. Величины и продолжительности повышений концентрации гор-

мона были схожими во всем диапазоне доз, от 0,001 до 6 мг.

Резюме фармакодинамики многократных доз.

В двух исследованиях многократных доз, все используемые дозы приводили к постепенному подавлению уровней ЛГ, как и ожидалось. В исследованиях C18001, 30 здоровых мужчин европейской расы получали разовую подкожную инъекцию 0,1 мг с последующей пролонгированной (непрерывной не протяжении 13 дней) подкожной инфузией АФИ-МА в дозах 0,01, 0,1, 0,3 и 1,0 мг/день. Концентрации гонадотропинов достигали пиковых значений через 24 часа после болюса 0,1 мг в день 1, что согласуется с другими исследованиями фазы 1 с разовой дозой. В ходе пролонгированной инфузии АФИ-МА, концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке снижались до значений ниже базовой линии и возвращались к значениям базовой линии через 7 дней после введения дозы. Для большинства субъектов, концентрации ЛГ в сыворотке опускались до низких значений. Все субъекты в когортах 0,1 и 0,3 мг/день имели концентрации ЛГ меньше нижнего предела нормы на протяжении значительной части периода проведения подкожной инфузии. АФИ-МА снижает уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке после преходящего повышения, и такое ингибирование поддерживается на протяжении введения. Уровни PSA (специфический антиген предстательной железы) в сыворотке снижались после введения АФИ-МА, более выражено у пациентов, получавших АФИ-МА 1,0 мг/день.

Фармакодинамические эффекты разовой дозы АФИ-МА.

В клинических исследованиях АФИ-МА фазы 1, субъекты, включенные в первые семь когорт, получали разовую подкожную болюсную инъекцию с дозами 0,001, 0,004, 0,01, 0,04, 0,1, 0,25 или 0,5 мг АФИ-МА или плацебо. Субъекты, включенные в восьмую и девятую когорты, получали разовую подкожную инфузию с дозами 0,25 или 0,5 мг АФИ-МА или плацебо. Оценивали фармакодинамику следующих гормонов: ЛГ, ФСГ, дегидроэпиандростерон сульфат (DHEA-S), гормон роста (GH), пролактин (PRL), тиреостимулирующий гормон (TSH) и адренокортикотропный гормон (ACTH). Популяция фармакодинамического анализа состояла из 37 субъектов (болюсные когорты: 29; инфузионные когорты: 8). Для измерения концентраций гормонов в сыворотке субъектов как в болюсных, так и в инфузионных когортах, образцы крови брали в следующие номинальные моменты времени: до введения дозы и через 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 и 312 часов после введения препарата. Кроме того, брали образцы крови для измерения ЛГ и ФСГ в день перед введением дозы АФИ-МА. Временные зависимости средних концентраций ЛГ в сыворотке после одноразового подкожного болюса АФИ-МА в дозах от 0,001 мг до 0,5 мг показаны на фиг. 6. Концентрации ЛГ достигали пиковых значений между 12 и 24 часами и обычно возвращались к базовой линии через 72 часа после введения препарата. Величины и продолжительности повышения концентрации ЛГ были близки для всего диапазона доз, от 0,001 до 0,5 мг. Временные зависимости ЛГ были схожими после разовой 2-часовой подкожной инфузии АФИ-МА (данные не приведены).

Как показано на фиг. 7, концентрации ФСГ в сыворотке повышались после разовой подкожной болюсной дозы АФИ-МА по сравнению с плацебо. Повышение ФСГ достигало пиковых значений в течение 24 часов и обычно возвращалось к уровню до введения препарата через 72 часа после инъекции. Величины и продолжительности повышения концентраций ЛГ и ФСГ были схожими во всем диапазоне доз, от 0,001 до 0,5 мг. Временные зависимости для ЛГ и ФСГ были схожими после разовой 2-часовой подкожной инфузии АФИ-МА (данные не приведены).

Другие исследования представляли собой клинические исследования фазы 1 разовой дозы АФИ-МА у здоровых мужчин в возрасте от 50 до 76 лет. Субъекты, включенные в первые семь когорт, получали 0,001, 0,003, 0,01, 0,03, 0,1 или 0,3 мг АФИ-МА или плацебо путем разовой подкожной болюсной инъекции. Субъекты, включенные в седьмую, восьмую и девятую когорты, получали 1, 3 или 6 мг АФИ-МА или плацебо путем разовой 2-часовой подкожной инфузии. Оценивали фармакодинамику каждого из следующих гормонов: концентрации ЛГ и ФСГ, PRL (пролактин), TSH (тиреостимулирующий гормон), кортизола, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и ACTH (адренокортикотропный гормон) плазмы (также известный как кортикотропин) измеряли в день перед введением дозы и в день 4, при последнем посещении врача (Final Visit). Для измерения концентраций ЛГ и ФСГ в сыворотке в болюсных когортах, образцы крови брали в следующие номинальные моменты времени: за день до введения дозы, перед введением дозы, и через 0,083, 0,25, 0,75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48 и 72 часа после введения препарата. В инфузионных когортах, образцы крови брали в следующие номинальные моменты времени: за день до введения дозы, перед введением дозы или началом инфузии, и через 0,5, 1, 1,5, 2 (конец инфузии), 2,25, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 26, 50 и 74 часа после начала инфузии. Зависимости концентраций ЛГ в сыворотке от времени показаны на фиг. 8. Концентрации ЛГ в сыворотке повышались после разовой подкожной болюсной инъекции АФИ-МА, а также после разовой 2-часовой подкожной инфузии АФИ-МА. Концентрации достигали пиковых значений между 6 и 12 часами и возвращались к базовой линии через 72 часа. Величины и продолжительности повышения концентрации ЛГ были схожими во всем диапазоне доз, от 0,001 до 6 мг.

Введение АФИ-МА обычно приводило к начальному умеренному повышению средних концентраций ФСГ при всех уровнях доз, с последующим снижением к уровням базовой линии через 72 часа, как показано на фиг. 9. Такое повышение не было зависимым от дозы. Пиковые значения обычно достигались приблизительно через 12 часов для всех уровней доз. Не наблюдалось соответствующих изменений

концентраций в сыворотке для ГСПГ, пролактина, TSH, кортикотропина или кортизола после введения АФИ-МА при любом уровне доз.

Пример 8. Фармакодинамические эффекты многократного введения АФИ-МА.

Эти исследования представляли собой исследования фазы 1 многодневной непрерывной подкожной инфузии АФИ-МА 30 здоровым мужчинам европейской расы в возрасте старше 50 лет. Субъекты, включенные в четыре когорты, получали разовую подкожную болюсную инъекцию АФИ-МА 0,1 мг или плацебо (день 1) с последующим введением 0,01, 0,1, 0,3, или 1,0 мг/день АФИ-МА или плацебо путем непрерывной подкожной инфузии на протяжении 13 дней (дни 2-14). Пять-шесть мужчин получали активный АФИ-МА, и 1-2 мужчины получали плацебо в каждой когорте дозового уровня. Оценивали фармакодинамику следующих гормонов: ЛГ и ФСГ.

Для измерения концентраций ЛГ и ФСГ в сыворотке, образцы крови брали в день перед введением дозы АФИ-МА в следующие номинальные моменты времени: -24, -16, и -12 ч (перед) введением подкожной болюсной дозы, непосредственно перед введением подкожного болюса, и через 6, 12, 24, 30, 36, 48, 78, 84, 96, 174, 180, 192, 246, 252, 264, 318, 324 и 336 часов после болюсной дозы. Подкожную инфузию начинали через 24 ч после болюсной инъекции; все образцы, взятые после момента времени 24 часа, брали во время проведения подкожной инфузии. Образцы крови также брали в дни 16, 17, 21, 28 и 44 для контроля возвращения концентраций гормона к значениям базовой линии.

Как показано на фиг. 10 и 11, во всех группах активного лечения, средние концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке повышались после 0,1 мг подкожной болюсной инъекции АФИ-МА в день 1. Во время проведения 13-дневной подкожной инфузии АФИ-МА, средние концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке уменьшались до значений ниже базовой линии и почти возвращались к значениям базовой линии в течение 7 дней после введения дозы. Для большинства субъектов, концентрации ЛГ в сыворотке уменьшалась до низких значений. Все субъекты в когортах 0,1 и 0,3 мг/день имели концентрации ЛГ меньше нижнего предела нормы на протяжении большей части периода проведения подкожной инфузии. У субъектов в группе плацебо, наоборот, средние концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке оставались в нормальном диапазоне значений на протяжении исследований.

Исследования представляли собой исследования фазы 1 с гормонально-наивными японскими пациентами с раком предстательной железы. Шесть пациентов получали дозы АФИ-МА 0,5 мг (3 пациента) и 1,0 мг (3 пациента), которые вводили путем 2-часовой подкожной инфузии раз в день в течение 14 дней. Сводная статистика концентраций ЛГ, ФСГ, GH (гормон роста), PRL (пролактин) и TSH (тиреостимулирующий гормон) в сыворотке, а также концентрация в плазме ACTH и концентрация в сыворотке специфического антигена простаты (PSA), на базовой линии и в каждой точке оценки, рассчитывались отклонения от базовой линии для каждой дозы, и строились графики зависимостей данных (индивидуальные значения и среднее ± стандартное отклонение) от времени для каждой дозы. Профили ЛГ в сыворотке представлены на фиг. 12 для группы дозирования АФИ-МА 0,5 мг/день. Уровни ЛГ в сыворотке резко повышались в день 2, и возвращались до уровня базовой линии к дню 4. Эти уровни были полностью подавлены с дня 6 по день 16, и возвращались к уровню базовой линии через неделю после последней дозы. Изменения ЛГ в сыворотке были схожими для 0,5 и 1,0 мг АФИ-МА (данные для дозовой группы АФИ-МА 1,0 мг/день не приведены).

Профили ФСГ в сыворотке представлены на фиг. 13 для группы дозирования АФИ-МА 0,5 мг/день. Уровни ФСГ в сыворотке также резко возрастали в день 2, и возвращались к уровню базовой линии к дню 4. Эти уровни были полностью подавлены с дня 6 по день 16, и возвращались к уровню базовой линии через неделю после последней дозы. Изменения в ФСГ сыворотки были схожими для 0,5 и 1,0 мг АФИ-МА (данные для дозовой группы АФИ-МА 1,0 мг/день не приведены).

Уровни PSA в сыворотке снижались после введения АФИ-МА и низкие уровни PSA сохранялись в течение недели после последней дозы у всех субъектов. Уровни PSA в сыворотке снижались приблизительно на 40% по сравнению с уровнем базовой линии у пациентов, получавших 0,5 мг АФИ-МА, и более сильное, приблизительно на 50-60%, снижение наблюдалось у пациентов, получавших 1,0 мг АФИ-МА.

Пример 9. Эффекты 1-месячного депо АФИ-МА.

Девять пациентов с раком предстательной железы принимали участие в других исследованиях, по три в каждой дозовой группе (6, 12, и 24 мг). Пациенты получали АФИ-МА в виде разовой 1-месячной инъекции-депо, которая была предназначена для инициирования высокоинтенсивного высвобождения АФИ-МА и быстрой стимуляции оси гипоталамус-гипофиз-гонады. В общей сложности 4 из 9 пациентов получали сопутствующую терапию ГнРГ. Оценка фармакодинамики включала концентрации ЛГ и концентрации PSA в сыворотке. Результаты группировали для пациентов, которые получали или не получали сопутствующую терапию ГнРГ.

Снижения ЛГ, соответствующие изменениям тестостерона, наблюдались у ГнРГ-наивных пациентов. Постскрининговые концентрации ЛГ в сыворотке составляли от 0,1 до 0,5 мМЕ/мл в группе дозирования 6 мг, от <0,1 до 7,9 мМЕ/мл в группе дозирования 12 мг, и от 0,3 до 9,8 мМЕ/мл в группе дозирования 24 мг, с индивидуальными вариациями между пациентами на протяжении периода последующего наблюдения. Два из девяти пациентов, получавшие сопутствующую терапию аналогом ГнРГ (один - в группе дозирования 6 мг, и один - в группе 12 мг) имели концентрации PSA <0,01 нг/мл с недектируе-

мыми относительными отклонениями от базовой линии для всех измерений, кроме одного, на протяжении исследований. У остальных семи пациентов, наибольшее относительное снижение PSA по сравнению с базовой линией наблюдалось в день 29 месяца 1, (8% и 19% для пациентов в группе дозирования 6 мг, 25% и 62% для пациентов в группе дозирования 12 мг, и 74%, 79% и 88% для пациентов в группе дозирования 24 мг). Дальнейшее снижение показателя по сравнению с базовой линией наблюдалось у трех пациентов (одного в группе дозирования 6 мг, одного - в группе 12 мг, и одного - в группе 24 мг) в день 29 месяца 2, причем наибольшее снижение PSA, равное 91%, наблюдалось у пациента в группе дозирования 24 мг.

Пример 10. Использование соединения 1 и релуголикса в ВРТ.

В целях улучшения безопасности и эффективности результатов ВРТ, таких как ЭКО, и/или в процессе ПЭ в данном документе указаны ключевые модификации некоторых основных стадий этого процесса, включающие использование соединения 1 и релуголикса.

Традиционные протоколы ЭКО начинаются с начальной фазы, известной как КСЯ. В этой фазе, в день 2 или 3 менструации пациента, вводят ФСГ для промотирования роста и развития фолликулов, и продолжают до прохождения овуляции (ок. дня 14). Приблизительно через 3-5 дней после начала введения ФСГ, в схему приема добавляют агонист ГнРГ или, в настоящее время, чаще, антагонист ГнРГ для предотвращения преждевременной овуляции (высвобождение недозрелых фолликулов вследствие выброса ЛГ) и, аналогично, продолжают ФСГ до прохождения овуляции. Обычным антагонистом ГнРГ, используемым в этих протоколах в настоящее время, являются инъекции цетрореликса, но в данном конкретном примере возможного применения используется оральный антагонист ГнРГ релуголикс, поскольку он уменьшает число многократных инъекций в ВРТ, таких как ЭКО, и/или в процессе ПЭ, и может позволить проводить более индивидуализированное (tailored) титрование активности антагониста ГнРГ по сравнению с инъециями препарата. Улучшение остаточной активности антагониста ГнРГ может улучшать ЛГ-отклик на триггер (соединение 1, описанное ниже), что в конечном счете улучшает частоту имплантации. Релуголикс может подавлять и предотвращать преждевременную овуляцию, позволяя яйцеклеткам созревать с последующим извлечением из яичников (а не из фаллопиевых труб). Релуголикс может также предотвращать многоплодную беременность высокой степени, которая может возникать в результате контакта яйцеклеток со спермой в фаллопиевой трубе в случае полового акта. Вместе этот процесс стимуляции с помощью ФСГ и антагониста ГнРГ релуголикса называется КСЯ.

После достижения фолликулами предварительно определенного состояния, в котором доминантный фолликул имеет измеряемый размер >14 мм, так называемый "триггерный" агент используют для промотирования окончательного созревания, высвобождения и извлечения яйцеклеток из яичника при подготовке к ЭКО и ПЭ в матку. В качестве триггерного агента используют соединение 1 (2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид, или фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый эксципиент). Соединение 1 используют в качестве триггера для промотирования созревания ооцитов и индуцирования овуляции с целью последующего извлечения, оплодотворения (in vitro) и ПЭ. Другие агенты (например, эстрадиол и прогестины) также используются для поддержки матки (эндометрия), так называемой поддержки лютеиновой фазы при подготовке к имплантации.

Одним из основных рисков, связанных с ВРТ, включая ЭКО и/или процесс ПЭ, является развитие СГЯ. Хотя некоторые пациенты имеют повышенный риск развития СГЯ, известно, что использование триггерных агентов на основе чХГ (т.е. собственно чХГ или чХГ с агонистом ГнРГ) увеличивает риск СГЯ. Соединение 1, как ожидается, значительно снижает риск СГЯ.

Ожидается, что при использовании соединения 1 в качестве триггерного агента он будет обеспечивать схожую или улучшенную частоту наступления беременности по сравнению с триггерным агентом на основе чХГ или агонистами ГнРГ. Соединение 1 способствует созреванию, высвобождению (овуляции) и излечению свежих зрелых ооцитов (яйцеклеток) из яичников, приводя к более высокой частоте наступления беременности, в то же время значительно снижая риск ключевых побочных эффектов, таких как СГЯ.

Известно, что использование триггерных агентов на основе чХГ увеличивает необходимость в сегментации протоколов замораживания, задерживая перенос эмбриона. Благодаря механизму действия (МОА) соединения 1, оно оказывает меньшее отрицательное воздействие на эндометрий по сравнению с современными методами лечения. Таким образом, эндометрий готов к имплантации (более высокая восприимчивость эндометрия) немедленно после извлечения яйцеклетки, тем самым снижая необходимость в сегментации (замораживание яйцеклетки или эмбриона между извлечением и имплантацией). После извлечения, яйцеклетку оплодотворяют спермой, и не подвергавшийся замораживанию эмбрион имплантируют в эндометрий с наступлением беременности. Соединение 1 приводит к меньшей потребности в сегментированном протоколе с криоконсервацией, тем самым уменьшая число циклов ЭКО и сокращая время наступления беременности, при поддержании приемлемой частоты наступления беременности, со значительно более низкой частотой СГЯ.

Пример 11. Исследование физиологических эффектов соединения 1 у женщин.

Часть 1. Идентификация диапазона доз соединения 1.

Ранее была продемонстрирована клиническая эффективность кисспептина-54 в качестве триггера для созревания ооцитов в исследованиях ЭКО. В данном исследовании анализировали дозы соединения 1, вводимые на ранней фолликулярной фазе менструального цикла для обеспечения возможности идентификации доз, способных стимулировать ЛГ-отклик, и сравнения сходства и различий с ЛГ-откликом кисспептина-54.

Популяция исследований включала здоровых женщин, в возрасте 18-35 лет, с ИМТ 18-30 кг/м^2, не имеющих медицинских проблем и не принимающих никаких лекарственных препаратов или гормональной контрацепции. Были выбраны и рандомизированы три здоровых женщины, которые получили разовую дозу каждой из трех исследуемых схем лечения, описанных ниже (по одной схеме за период исследования). Всем женщинам были назначены три посещения врача в день 1 (D1) исследований (каждое в период фолликулярной фазы менструального цикла). Каждый субъект получал разовую дозу одной из следующих трех исследуемых схем лечения при посещении в день 1 исследований в каждый период исследований (всего три периода исследований), так чтобы к концу этой части исследований каждый субъект получил все три следующие исследуемые схемы лечения (по одной за период исследований):

Кисспептин-54 (KP54), 9,6 нмоль/кг;

соединение 1, 0,003 нмоль/кг* или 0,00368 мкг/кг;

соединение 1, 0,03 нмоль/кг* или 0,0368 мкг/кг.

* Например, женщина весом 60 кг, которой вводят дозу соединения 1, равную 0,003 нмоль/кг, получит 0,18 нмоль или 0,221 мкг. Порядок, в котором какой-либо субъект получал одну из трех исследуемых схем лечения, определялся по матрице рандомизции.

Флаконы соединения 1 хранились при 4°C и содержали 200 мкг (0,2 мг) в 2000 мкл (2 мл), т.е. 0,1 мкг/мкл (0,1 мг/мл). Лиофилизированный кисспептин-54 (600 нмоль на флакон) восстанавливали в 0,5-1 мл нормального физиологического раствора при подготовке к подкожной инъекции (табл. 13).

Таблица 13. Композиция соединения 1 для подкожного введения

Компонент	**Функция**	**Количество на флакон (2 мл)**
Соединение 1 лекарственная субстанция	API (активный фармацевтический ингредиент)	0,21 мг (0,2 мг)
Соединение 1 - свободное основание		
D-Маннит, JP/USP/Ph.Eur.	Регулятор тоничности	100 мг
Ледяная уксусная кислота, JP/USP/Ph.Eur.	Регулятор pH	Необходимое количество
Вода для инъекции, JP/USP/Ph.Eur.	Растворитель	q.s. (требуемое количество) до 2 мл

Исследования включали посещение скринингового обследования для заполнения полной медицинской карты участников и для проведения общего медосмотра и анализа крови. Три периода исследований состояли каждый из трех запланированных контрольных посещений за период исследований (за исключением скрининга и последующего наблюдения). Посещение в день 1 исследований (ДИ1 -день исследований 1) каждого периода исследований происходило во время фолликулярной фазы менструального цикла (дни 1-4), и посещения ДИ2 и ДИ3 проводились через 24 и 48 часов после введения препарата, соответственно (фиг. 14). Телефонный разговор последующего контроля проводился через 7-10 дней после введения препарата в каждый период исследований.

В день исследований 1, после получения отрицательного теста мочи, подтверждающего отсутствие беременности, вводили в момент времени ноль (0) разовую дозу (путем подкожной инъекции в область живота) соединения 1 (0,003 нмоль/кг или 0,03 нмоль/кг) или кисспептина-54 (9,6 нмоль/кг).

Немедленно после введения дозы определяли уровни ЛГ, ФСГ, Е2 (эстрадиол), Р (прогестерон) и ГСПГ в сыворотке с 30-минутными интервалами на протяжении 14 ч (фиг. 15A-15C, 16A-16C, 17, 18, 19, 20A и 20B). Эти фармакодинамические показатели (PD variables) также оценивали через 24 (день 2 исследований) и 48 часов (день 3 исследований) после введения препарата. ГСПГ изменялся медленнее и его измерения проводились через каждые 3 часа для уменьшения объема крови.

Для измерения уровней половых гормонов (ЛГ, ФСГ, Е2 и Р) в сыворотке требуется до 3 мл объема крови. Образцы крови для анализа сыворотки берут в простые пробирки Vacutainer (Beckton Dickson, Franklin Lakes, NJ, USA), и центрифугируют после свертывания (ок.1 ч при комнатной температуре) в течение 10 мин при 3000 об/мин. Сыворотку затем хранят в закрытой морозильной камере при -20°С до проведения анализа уровней половых гормонов сыворотки.

Уровни соединения 1 и кисспептина-54 в плазме оценивают для первых 6 часов для минимизации избыточного объема взятой крови.

Как показано на фиг. 15А и 16А, субъекты, получавшие кисспептин-54, продемонстрировали увеличение пикового значения ЛГ примерно через 4-6 ч после введения кисспептина-54, с продолжительностью выброса ЛГ приблизительно 14 ч. Субъекты, получившие 0,003 нмоль/кг соединения 1 (фиг. 15С и 16В) и 0,03 нмоль/кг соединения 1 (фиг. 15В и 16С), также продемонстрировали повышение ЛГ после введения соединения 1, однако пиковые уровни ЛГ достигались значительно позже, чем наблюдалось при введении кисспептина-54, и выброс ЛГ продолжался значительно дольше (фиг. 17-19). После введения дозы 0,003 нмоль/кг соединения 1, пиковые уровни ЛГ в сыворотке наблюдались между 14-36 часами после введения дозы, и выброс ЛГ продолжался приблизительно 48 часов. Для дозы 0,03 нмоль/кг соединения 1, после начального снижения ЛГ, пиковые уровни ЛГ в сыворотке наблюдались между 18-20 часами после введения, и выброс ЛГ продолжался приблизительно 14 часов, заканчиваясь через 28 часов после введения. Более продолжительный выброс ЛГ является предпочтительным при ЭКО для промотирования созревания ооцитов. Кроме того, наблюдение длительного выброса ЛГ на ранней фолликулярной фазе было неожиданным, в частности потому, что вызываемый кисспептином-54 выброс ЛГ продолжался только 14 часов по сравнению с приблизительно 48-часовым выбросом, наблюдаемым для дозы 0,003 нмоль/кг соединения 1.

Небольшое повышение Е2 после введения соединения 1 было схожим с наблюдаемым для кисспептина-54 и подтверждает схожий механизм действия при стимуляции высвобождения гонадотропинов и половых гормонов (фиг. 20В). Неожиданно, отклик ФСГ был очень низким по сравнению с откликом ЛГ, что очень отличается от результатов, наблюдаемых для мужчин, у которых несомненно наблюдаются сильные ответы как для ЛГ, так и для ФСГ (фиг. 20А и пример 7, фиг. 8 и 9). Дополнительно, наблюдалась некоторая потенциальная десенсибилизация отклика ФСГ в моменты времени 24 и 48 часов, также не очевидная у мужчин (фиг. 9 и 20А).

Для дозы 0,003 нмоль/кг соединения 1 результаты были получены только у двух субъектов, поскольку третий субъект считалась находящейся на дне 4 цикла после небольшого менструального кровотечения (фиг. 16В). Фактически ее менструация началась на несколько дней позже, и уровень прогестерона сыворотки подтвердил, что во время контрольного посещения она в действительности находилась в лютеиновой фазе предыдущего цикла (день 36).

Часть 2. Рандомизированные открытые перекрестные исследования по изучению эффектов соединения 1 у здоровых женщин.

В этой части исследований, цель заключается в идентификации доз соединения 1 (вводимого в период фолликулярной фазы менструального цикла), которые обеспечивают наиболее оптимальные безопасность, переносимость и фармакодинамический (PD) профиль (а именно, отклик ЛГ) у здоровых женщин. Низкие, промежуточные и высокие дозы соединения 1, охватывающие диапазон доз соединения 1, указанный в части 1, будут сравниваться с дозой кисспептина-54 (9,6 нмоль/кг), обеспечивающей эффективное инициирование созревания ооцитов при проведении лечения методом ЭКО в предшествующих исследованиях, также с целью достижения увеличения пикового отклика ЛГ приблизительно на 10-20% по сравнению с дозой кисспептина-54. Это позволит быстро определить дозу соединения 1, которая может быть впоследствии использована в качестве триггерного агента в ЭКО-терапии. Подкожная доза агониста ГнРГ (трипторелин 0,2 мг), используемая в настоящее время для инициирования созревания ооцитов при проведении ЭКО-терапии, также будет использована для обеспечения сравнения с соединением 1.

Как было отмечено ранее, в части 1 этого исследования, соединение 1 вводили на фолликулярной фазе менструального цикла, в то время как данная фаза (исследований) проводится в условиях КСЯ в рамках ВРТ перед ЭКО. Таким образом, ожидается, что амплитуда выброса ЛГ будет отличаться от амплитуды выброса ЛГ, наблюдаемого при введении соединения 1 во время фолликулярной фазы.

Входящая в исследования популяция будет включать 8 здоровых женщин, в возрасте 18-35 лет, с ИМТ 18-30 кг/м^2, не имеющих медицинских проблем и не принимающих какие-либо лекарственные препараты или гормональную контрацепцию. Посещение для скринингового обследования в этих исследованиях будет использовано для сбора такой же информации, как было указано в части 1.

Эта часть исследований будет состоять из шести периодов исследований. Посещение для контрольного последующего осмотра будет проводиться в течение 7-10 дней после введения препарата в каждый период исследований. Восемь субъектов будут рандомизированы для введения разовой дозы каждой из 6 исследуемых схем лечения (по одной схеме на период исследований). Для всех женщин будут запланированы 6 посещений дня 1 исследований (каждое во время фолликулярной фазы менструального цикла). Каждый субъект получит разовую дозу одной из следующих 6 исследуемых схем лечения при посещении дня 1 исследований в каждый период исследований, так чтобы к концу данной части исследований

каждый субъект получил все 6 исследуемых схем лечения (по одной на период исследований):

физиологический раствор (0,9%) 100 мкл;

низкая доза соединения 1, например, 0,003 нмоль/кг* или 0,00368 мкг/кг (или альтернативную низкую дозу, установленную после части 1);

промежуточная доза соединения 1, например, 0,01 нмоль/кг* или 0,0123 мкг/кг (или альтернативную промежуточную дозу, установленную после части 1);

высокая доза соединения 1, например, 0,03 нмоль/кг* или 0,0368 мкг/кг (или альтернативную высокую дозу, установленную после части 1);

Кисспептин-54 9,6 нмоль/кг;

агонист ГнРГ (трипторелин 0,2 мг подкожно (ПК)).

* Например, женщина весом 60 кг, которой вводят дозу 0,003 нмоль/кг соединения 1, получит 0,18 нмоль или 0,221 мкг. Порядок, в котором индивидуальные женщины получат одну из шести исследуемых схем лечения, будет определяться матрицей рандомизации.

В день исследований 1, после получения отрицательного результата теста мочи, подтверждающего отсутствие беременности, в момент времени ноль (0) будет введена разовая доза (путем подкожной инъекции в область живота) соединения 1 (низкая, например, 0,003 нмоль/кг; промежуточная, например, 0,01 нмоль/кг; или высокая, например, 0,03 нмоль/кг, доза), кисспептина-54 (9,6 нмоль/кг), агониста ГнРГ (трипторелин 0,2 мг) или физиологический раствор (0,9%, 100 мкл).

Взятие проб крови, тестирование, хранение лекарственных препаратов и приготовление доза проводятся, как в части 1.

Часть 3. Рандомизированные открытые перекрестные исследования с целью оценки эффектов соединения 1 у женщин с ановуляторным СПЯ.

В этой части исследований ставится цель сравнения фармакокинетического/фармакодинамического (PK/PD) профиля (в частности, отклик ЛГ и ФСГ) оптимальной дозы соединения 1 (определенной в части 2 для здоровых женщин) с PK/PD профилем, наблюдающимся у женщин с ановуляторным СПЯ. Женщинам будет ставиться диагноз ановуляторного СПЯ при олигоменорее (продолжительность менструального цикла >35 дней), повышенном АМГ сыворотки (>35 пмоль/л) или числе антральных фолликулов на УЗИ >23, ± клинические или гормональные свидетельства гиперандрогенизма. На основании предшествующих исследований с использованием кисспептина-54, у женщин с СПЯ ожидается схожий, но немного повышенный отклик ЛГ по сравнению со здоровыми женщинами. Отклик на разовую дозу соединения 1 будет также сравниваться с данными для агониста ГнРГ (трипторелин 0,2 мг), представляющего собой терапию, широко используемую у женщин с СПЯ для инициирования созревания ооцитов. Это позволит провести сравнение оптимальной дозы соединения 1 (предварительно определенной в части 2) со стандартной в данное время терапией.

Входящая в исследования популяция будет включать женщин в возрасте 18-35 лет с ановуляторным СПЯ.

Посещение скринингового обследования в этих исследованиях будет использовано для сбора такой же информации, как описано в части 1, но со следующими двумя дополнениями.

1) Перед ДИ1 (день исследований 1), женщин будут индуцировать с помощью провера (введение по 10 мг два раза в день (BID) в течение недели непосредственно перед ДИ1). 2) После индуцируемого проверой вводного периода, женщины будут начинать каждый период исследований, как в частях 1 и 2, начиная в день 1-4 их индуцированного проверой менструального цикла (фолликулярная фаза).

Восемь субъектов будут рандомизированы на получение разовой дозы каждой из 4 исследуемых схем приема лекарственного препарата (по одной схеме на период исследований) в соответствии с матрицей рандомизции. Всем женщинам будут запланированы 4 посещения дня 1 исследований (каждое - во время фолликулярной фазы менструального цикла в последовательные месяцы). Каждый субъект будет получать разовую дозу одной из следующих четырех (4) исследуемых схем лечения при посещении дня 1 исследований в каждом периоде исследований, так чтобы к концу этой части исследований каждый субъект получил все 4 следующие исследуемые схемы лечения (по одной на период исследований):

физиологический раствор (0,9%) 100 мкл;

соединение 1*;

KP54 9,6 нмоль/кг подкожно (ПК);

агонист ГнРГ (трипторелин 0,2 мг, подкожно (ПК)).

* Доза соединения 1 будет определена в части 2 (здоровые добровольцы) исследований, и продолжительность взятия проб крови для фармакодинамического (PD) анализа после каждой исследуемой схемы лечения будет определена после части 1 исследований, например, продолжительность взятия проб крови после (введения) соединения 1 может быть уменьшена с 14 часов до 8-12 часов, после кисспептина-54 - до 8-10 часов, и после физиологического раствора - до 6-8 часов.

В день 1 исследований, после получения отрицательного результата теста мочи, подтверждающего отсутствие беременности, в момент времени ноль (0) будет введена разовая доза (путем подкожной инъекции в область живота) оптимальной дозы соединения 1 (определенной в части 2 исследований), кисспептина-54 (9,6 нмоль/кг), агониста ГнРГ (0,2 мг трипторелина) или физиологический раствор (0,9%,

100 мкл).

Взятие проб крови, тестирование, хранение лекарственных препаратов и приготовление доз будут проводиться, как в частях 1 и 2.

Перечисленные варианты реализации

Некоторые варианты реализации изобретения относятся к варианту реализации I.

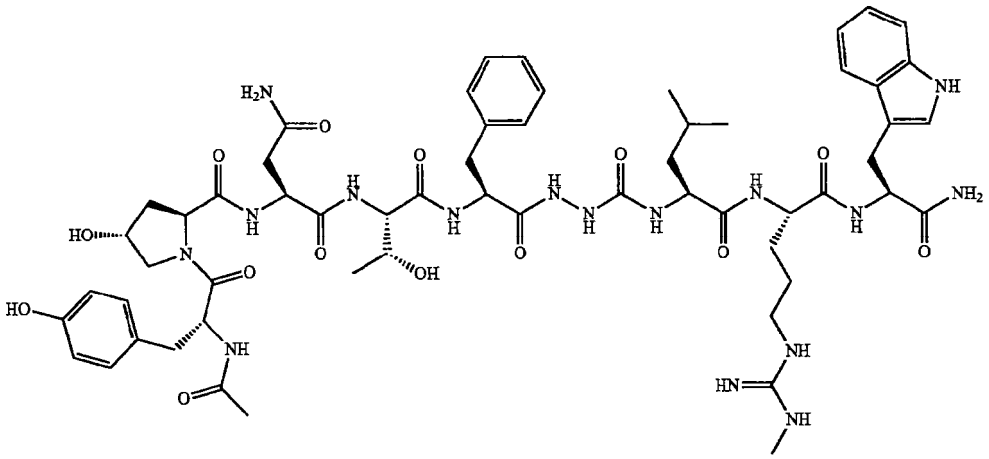
Вариант реализации I-1. Способ промотирования созревания яйцеклетки и индуцирования овуляции во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ), таких как ЭКО, или в процессе переноса эмбриона (ПЭ), включающий: введение женщине терапевтически эффективного количества от примерно 0,001 мг до примерно 600 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации I-2. Способ в соответствии с вариантом реализации I-1, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида моноацетат.

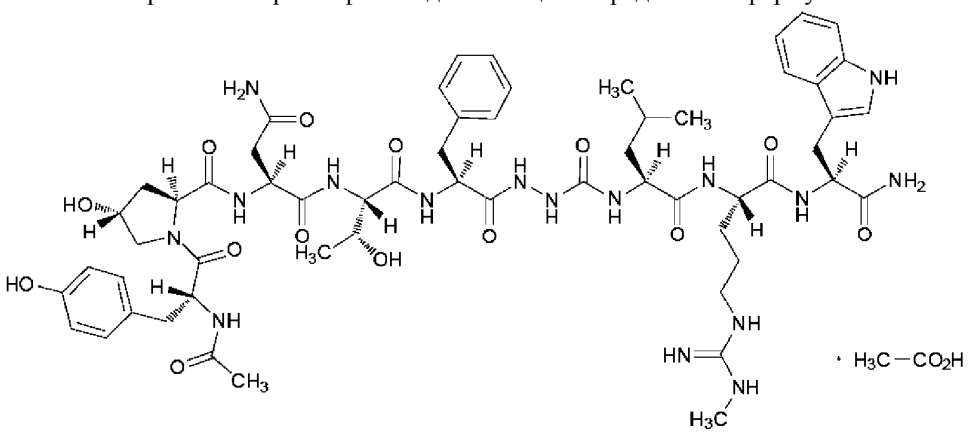
Вариант реализации I-3. Способ в соответствии с вариантом реализации I-1, в котором терапевтически эффективное количество от примерно 0,001 мг до примерно 600 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли вводят путем инъекции.

Вариант реализации I-4. Способ в соответствии с вариантом реализации I-1, в котором терапевтически эффективное количество от примерно 0,001 мг до примерно 600 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли вводят в форме с задержанным высвобождениям, в разовой дозе.

Вариант реализации I-5. Способ в соответствии с вариантом реализации I-1, в котором 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид представлен формулой



Вариант реализации I-6. Способ в соответствии с вариантом реализации I-2, в котором 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида моноацетат представлен формулой



Вариант реализации I-7. Способ в соответствии с вариантом реализации I-1, в котором введение 2-(N-

ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или его фармацевтически приемлемой соли, инициирует овуляцию у женщины (i) без повышения уровней VEGF, или (ii) повышает уровни VEGF на период менее 24 часов.

Вариант реализации I-8. Способ промотирования созревания яйцеклетки в ВРТ, таких как ЭКО, или в процессе ПЭ, включающий введение женщине, путем инъекции, терапевтически эффективного количества от примерно 0,001 мг до примерно 5 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

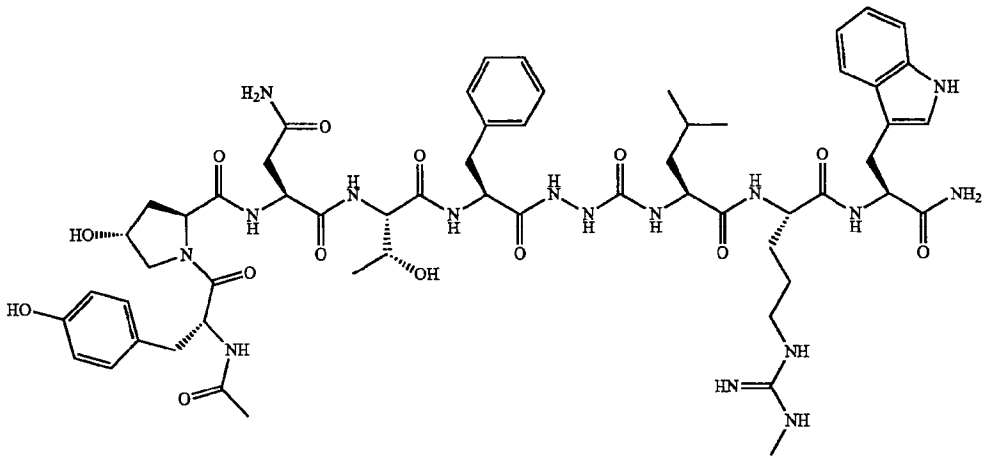
Вариант реализации I-9. Способ в соответствии с вариантом реализации I-8, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида моноацетат.

Вариант реализации I-10. Способ в соответствии с вариантом реализации I-8, в котором введение осуществляется подкожно.

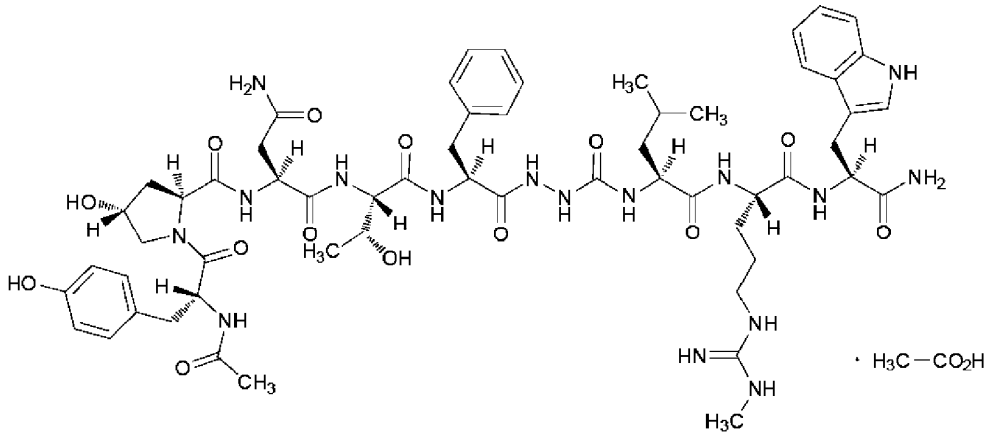
Вариант реализации I-11. Способ в соответствии с вариантом реализации I-8, в котором введение осуществляется внутримышечно.

Вариант реализации I-12. Способ в соответствии с вариантом реализации I-8, в котором введение осуществляется внутривенно.

Вариант реализации I-13. Способ в соответствии с вариантом реализации I-8, в котором 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид представлен формулой



Вариант реализации I-14. Способ в соответствии с вариантом реализации I-8, в котором 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида моноацетат представлен формулой:

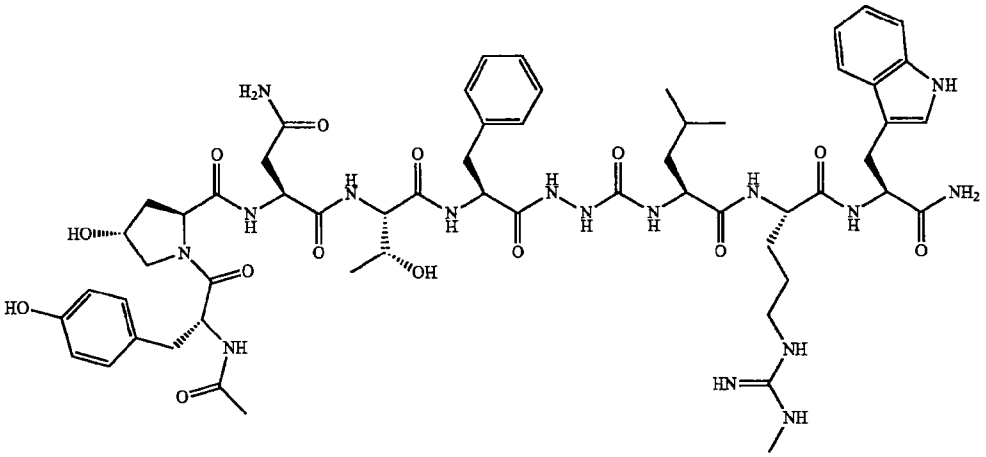


Вариант реализации I-15. Способ промотирования созревания яйцеклетки в ВРТ, таких как ЭКО, или в процессе ПЭ, включающий: введение женщине, интраназальным путем, терапевтически эффективного количества от примерно 0,001 мг до примерно 5 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

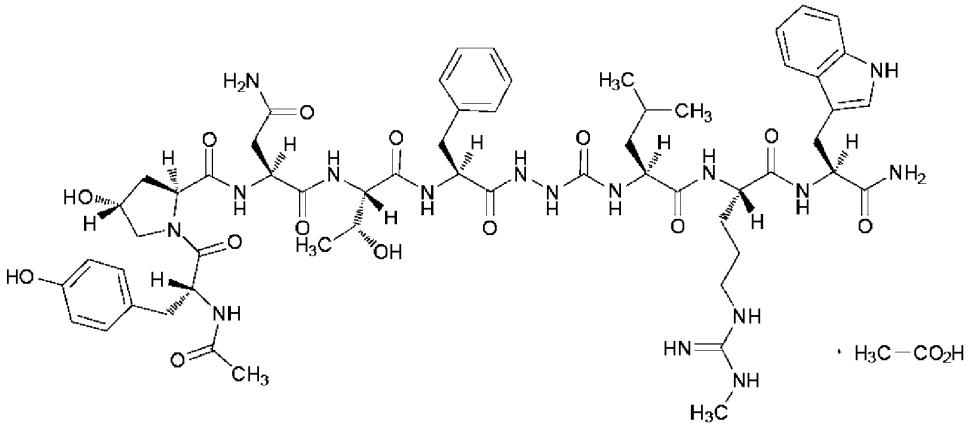
Вариант реализации I-16. Способ в соответствии с вариантом реализации I-15, в котором фармацев-

тически приемлемая соль представляет собой 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида моноацетат.

Вариант реализации I-17. Способ в соответствии с вариантом реализации I-15, в котором 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид представлен формулой



Вариант реализации I-18. Способ в соответствии с вариантом реализации I-15, в котором 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида моноацетат представлен формулой



Вариант реализации I-19. Способ индуцирования овуляции в ВРТ, таких как ЭКО, или в процессе ПЭ, включающий следующее: введение женщине одного или нескольких человеческих гонадотропинов, в сочетании с агонистом или антагонистом ГнРГ (примерно на 2-3 дня позже) для содействия начальной фазе КСЯ и предотвращения преждевременной овуляции в ВРТ, таких как ЭКО, и/или процессе ПЭ, причем за начальной фазой КСЯ следует введение 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или его фармацевтически приемлемой соли, для эффективного промотирования созревания ооцитов и индуцирования овуляции (i) без повышения общего уровня концентрации VEGF в крови или (ii) путем повышения общего уровня VEGF на период менее 24 часов.

Вариант реализации I-20. Способ в соответствии с вариантом реализации I-19, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида моноацетат.

Вариант реализации I-21. Способ в соответствии с вариантом реализации I-19, в котором 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, вводят в количестве от примерно 0,001 мг до примерно 600 мг.

Вариант реализации I-22. Способ в соответствии с вариантом реализации I-19, в котором 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, вводят путем инъекции в количестве от примерно 0,001 мг до примерно 5 мг.

Вариант реализации I-23. Способ в соответствии с вариантом реализации I-19, в котором 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-

лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, вводят интраназально в количестве от примерно 0,001 мг до примерно 5 мг.

Вариант реализации I-24. Способ в соответствии с вариантом реализации I-19, в котором один или несколько человеческих гонадотропинов вводятся перорально или путем инъекции и состоят из фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, или их комбинации.

Вариант реализации I-25. Способ в соответствии с вариантом реализации I-19, в котором, при использовании агониста ГнРГв фазе КСЯ в одном протоколе с 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамидом, или фармацевтически приемлемой солью, (в качестве триггерного агента), агонист ГнРГ представляет собой комбинацию лейпрорелина ацетата, и при использовании антгониста ГнРГв фазе КСЯ в одном протоколе с 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамидом, или фармацевтически приемлемой солью, (в качестве триггерного агента), антагонист ГнРГ выбирают из группы, состоящей из ганиреликса, цетрореликса, релуголикса, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного.

Вариант реализации I-26. Способ в соответствии с вариантом реализации I-19, в котором агонист ГнРГ выбирают из группы, состоящей из лейпрорелина ацетата, гонадорелина, бусерелина, трипторелина, госерелина, нафарелина, гистрелина, деслорелина, метерелина, лецирелина, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного.

Вариант реализации I-27. Способ в соответствии с вариантом реализации I-19, в котором антагонист ГнРГ представляет собой релуголикс или фармацевтически приемлемую соль.

Вариант реализации I-28. Способ в соответствии с вариантом реализации I-19, в котором антагонист ГнРГ выбирают из группы, состоящей из цетрореликса, ганиреликса, абареликса, нал-блу, антида, азалина B, дегареликса, D63153, релуголикса, тевереликса, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленного.

Вариант реализации I-29. Способ снижения частоты СГЯ в ВРТ, таких как ЭКО, или в процессе ПЭ, в котором в качестве триггерного агента используют 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или фармацевтически приемлемую соль, вместо триггерных агентов на основе чХГ.

Вариант реализации I-30. Способ (обеспечения) сопоставимой или улучшенной частоты наступления беременности в ВРТ, таких как ЭКО, или в процессе ПЭ, в котором в качестве триггерного агента используют 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)-гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид, или фармацевтически приемлемую соль, вместо триггерных агентов на основе агониста ГнРГ или чХГ.

Вариант реализации I-31. Способ (обеспечения) более короткого времени наступления беременности в ВРТ, таких как ЭКО, или в процессе ПЭ, в котором в качестве триггерного агента используют 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид, или фармацевтически приемлемую соль, вместо триггерных агентов на основе чХГ.

Вариант реализации I-32. Способ индуцирования овуляции у женщины с ановуляторными циклами, страдающей от вторичной яичниковой недостаточности, включающий стадии (1) предварительного введения субъекту одного или нескольких человеческих гонадотропинов, и (2) введения субъекту терапевтически эффективного количества 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации I-33. Способ предотвращения преждевременной овуляции в фазе КСЯ ВРТ, таких как ЭКО, и/или в процессе ПЭ, в котором используют релуголикс, или фармацевтически приемлемую соль, вместо использования агониста ГнРГ в фазе КСЯ.

Некоторые варианты реализации изобретения относятся к варианту реализации II.

Вариант реализации II-1. Способ повышения уровня эндогенного ЛГ у нуждающейся в этом женщины, включающий: введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, в котором женщина проходит процедуры ВРТ и имеет риск СГЯ, и после введения начальной дозы уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-2. Способ повышения уровня эндогенного ЛГ у нуждающейся в этом женщины, проходящей процедуры ВРТ, включающий: введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, в котором женщина проходит про-

цедуры ВРТ, и по меньшей мере 36 часов после введения начальной дозы уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-3. Способ повышения уровня эндогенного ЛГ у нуждающейся в этом женщины, проходящей процедуры ВРТ, включающий: введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, в котором женщина проходит процедуры ВРТ, и максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается через по меньшей мере примерно 12 часов после введения начальной дозы.

Вариант реализации II-4. Способ в соответствии с вариантом реализации II-3, в котором максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается между примерно 12 часами и примерно 48 часами после введения начальной дозы.

Вариант реализации II-5. Способ повышения уровня эндогенного ЛГ у женщины, проходящей процедуры ВРТ и нуждающейся в поддержке лютеиновой фазы, включающий введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, после получения указанной женщиной триггерной дозы агента созревания ооцитов в рамках схемы ВРТ.

Вариант реализации II-6. Способ в соответствии с одним из предшествующих Вариантов реализации, в котором уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 12 часами и примерно 96 часами после введения начальной дозы по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-7. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении по меньшей мере 36 часов после введения начальной дозы по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-8. Способ в соответствии с вариантом реализации II-7, в котором уровень эндогенного ЛГ в крови повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 16 дней.

Вариант реализации II-9. Способ в соответствии с вариантом реализации II-7, в котором уровень эндогенного ЛГ в крови повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 12 дней.

Вариант реализации II-10. Способ в соответствии с одним из предшествующих Вариантов реализации, в котором введение начальной дозы промотирует созревание ооцитов.

Вариант реализации II-11. Способ в соответствии с вариантом реализации II-10, в котором созревание ооцитов происходит без введения экзогенного чХГ или экзогенного ЛГ.

Вариант реализации II-12. Способ в соответствии с вариантом реализации II-10 или II-11, в котором созревание ооцитов происходит после введения агониста ГнРГ.

Вариант реализации II-13. Способ в соответствии с вариантом реализации II-10, в котором созревание ооцитов происходит после введения экзогенного чХГ.

Вариант реализации II-14. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации II-10-II-13, в котором выход зрелых ооцитов составляет по меньшей мере 50%.

Вариант реализации II-15. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором, после введения начальной дозы, женщина не испытывает одного или нескольких симптомов, выбранных из группы, состоящей из асцита, плеврального выпота и сниженной почечной перфузии.

Вариант реализации II-16. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором, после введения начальной дозы, размер яичника увеличивается до не более чем 5 см в диаметре.

Вариант реализации II-17. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором женщина не испытывает одного или нескольких симптомов СГЯ после введения начальной дозы.

Вариант реализации II-18. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации II-1-II-16, в котором после введения начальной дозы, женщина не испытывает ухудшения одного или нескольких симптомов СГЯ.

Вариант реализации II-19. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором начальную дозу вводят, когда по меньшей мере три фолликула яичников размером по меньшей мере 14 мм наблюдаются с помощью УЗИ.

Вариант реализации II-20. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором начальную дозу вводят, когда по меньшей мере три фолликула яичников размером по меньшей мере 18 мм наблюдаются с помощью УЗИ.

Вариант реализации II-21. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором начальную дозу вводят, когда концентрация эстрадиола сыворотки составляет по мень-

шей мере 0,49 нмоль/л.

Вариант реализации II-22. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором способ дополнительно включает введение ФСГ в период от примерно 5 дней до примерно 12 дней перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-23. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, дополнительно включающий введение антагониста ГнРГ в период от примерно 2 дней до примерно 10 дней перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-24. Способ в соответствии с вариантом реализации II-23, в котором антагонист ГнРГ выбирают из группы, состоящей из релуголикса, элаголикса, цетрореликса, ганиреликса, абареликса, нал-блу, антид, азалина B, дегареликса, D63153 (озареликса), OBE2109 и тевереликса.

Вариант реализации II-25. Способ по любому из вариантов реализации II-1-II-24, дополнительно включающий введение агониста ГнРГ в период от примерно 14 до примерно 28 дней перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-26. Способ в соответствии с вариантом реализации II-25, в котором агонист ГнРГ выбирают из группы, состоящей из лейпрорелина ацетата, гонадорелина, бусерелина, трипторелина, госерелина, нафарелина, гистрелина, деслорелина, метерелина и лецирелина.

Вариант реализации II-27. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором начальную дозу вводят перед извлечением ооцитов.

Вариант реализации II-28. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации II-1-II-27, в котором начальную дозу вводят после извлечения ооцитов.

Вариант реализации II-29. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации II-1-II-27, в котором начальную дозу вводят перед овуляцией.

Вариант реализации II-30. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации II-1-II-27, в котором начальную дозу вводят после овуляции.

Вариант реализации II-31. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором начальную дозу вводят после введения агониста ГнРГ в качестве агента созревания ооцитов.

Вариант реализации II-32. Способ в соответствии с вариантом реализации II-31, в котором агонист ГнРГ выбирают из группы, состоящей из лейпрорелина ацетата, гонадорелина, бусерелина, трипторелина, госерелина, нафарелина, гистрелина, деслорелина, метерелина и лецирелина.

Вариант реализации II-33. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, дополнительно включающий введение второй дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-34. Способ в соответствии с вариантом реализации II-33, в котором вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения начальной дозы.

Вариант реализации II-35. Способ в соответствии с вариантом реализации II-33 или II-34, дополнительно включающий введение третьей дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-36. Способ в соответствии с вариантом реализации II-35, в котором третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения второй дозы.

Вариант реализации II-37. Способ в соответствии с вариантом реализации II-35 или II-36, дополнительно включающий введение от одной до пяти дополнительных доз от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-38. Способ в соответствии с вариантом реализации II-37, в котором введение от одной до пяти дополнительных доз проводится на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения предшествующей дополнительной дозы.

Вариант реализации II-39. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, дополнительно включающий введение одной или нескольких доз прогестогена.

Вариант реализации II-40. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации II-1-II-38, в котором способ не включает введения одной или нескольких доз прогестогена.

Вариант реализации II-41. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, дополнительно включающий извлечение ооцитов.

Вариант реализации II-42. Способ в соответствии с вариантом реализации II-41, в котором гипофиз женщины десенсибилизируют по отношению к ГнРГ перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-43. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, дополнительно включающий имплантацию эмбриона.

Вариант реализации II-44. Способ в соответствии с вариантом реализации II-43, в котором имплантация происходит в течение от примерно 2 до примерно 10 дней после введения начальной дозы.

Вариант реализации II-45. Способ в соответствии с вариантом реализации II-43 или II-44, в котором имплантация происходит в течение от примерно 1 до примерно 7 дней после извлечения ооцитов.

Вариант реализации II-46. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации II-43-II-45, в котором эмбрион не замораживают.

Вариант реализации II-47. Способ в соответствии с вариантом реализации II-46, в котором эмбрион имплантируют в том же менструальном цикле, в котором проводят извлечение ооцитов.

Вариант реализации II-48. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации II-1-II-23, II-25-II-26 или II-28-II-30, в котором способ индуцирует овуляцию.

Вариант реализации II-49. Способ в соответствии с вариантом реализации II-48, в котором женщина беременеет посредством полового акта или внутриматочной инсеминации после введения по меньшей мере начальной дозы.

Вариант реализации II-50. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором после введения по меньшей мере начальной дозы, женщина беременеет и/или рожает.

Вариант реализации II-51. Способ по любому из вариантов реализации II-1-II-4 или II-6-II-50, в котором одна или несколько начальных доз, вторая доза, третья доза, или от одной до пяти дополнительных доз промотируют поддержку лютеиновой фазы.

Вариант реализации II-52. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором одну или несколько начальных доз, вторую дозу, третью дозу или от одной до пяти дополнительных доз вводят путем инъекции.

Вариант реализации II-53. Способ в соответствии с вариантом реализации II-52, в котором инъекция представляет собой внутримышечную или подкожную инъекцию.

Вариант реализации II-54. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором любая из одной или нескольких начальных доз, второй дозы, третьей дозы, или от одной до пяти дополнительных доз составляет от примерно 0,0003 мг до примерно 0,03 мг.

Вариант реализации II-55. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором женщине проводят КСЯ.

Вариант реализации II-56. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором ВРТ-терапию выбирают из группы, состоящей из донорства ооцитов, создания банка ооцитов, внутрицитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), ЭКО, процесса переноса эмбриона (ПЭ), индукции овуляции и внутриматочной инсеминации.

Вариант реализации II-57. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором женщина имеет что-то одно или несколько из СПЯ, АМГ сыворотки более 15 пмоль/л, общего ЧАФ более 23 по УЗИ, эстрадиола Е2 сыворотки более 3000 пг/мл, или перенесла один или несколько предшествующих эпизодов СГЯ.

Вариант реализации II-58. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором женщина характеризуется чем-то одним или несколькими из ановуляторных циклов, или старшим репродуктивным возрастом, или испытывает вторичную яичниковую недостаточность, олигоменорею, аменорею, эндометриоз или синдром поликистоза яичников (СПЯ).

Вариант реализации II-59. Способ индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у нуждающейся в этом женщины, причем указанная женщина проходит процедуры ВРТ, подверглась десенсибилизации гипофиза и предварительно получала фолликулостимулирующие гормоны в рамках ВРТ, включающий введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, и после введения начальной дозы уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-60. Способ индуцирования овуляции у нуждающейся в этом женщины, причем указанная женщина является ановуляторно бесплодной и указанное бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников, включающий введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли, и после введения начальной дозы уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-61. Способ в соответствии с вариантом реализации II-59 или II-60, в котором женщина имеет риск СГЯ.

Вариант реализации II-62. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации II-59-II-61, в котором по меньшей мере 36 ч после введения начальной дозы уровень эндогенного ЛГ в крови женщины

повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-63. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации II-59-II-62, в котором максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается через по меньшей мере примерно 12 часов после введения начальной дозы.

Вариант реализации II-64. Способ в соответствии с вариантом реализации II-63, в котором максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается между примерно 12 часами и примерно 48 часами после введения начальной дозы.

Вариант реализации II-65. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации II-59-II-64, в котором уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между примерно 12 часами и примерно 96 часами после введения начальной дозы по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-66. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации II-59-II-65, в котором уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении по меньшей мере 36 часов после введения начальной дозы по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-67. Способ в соответствии с вариантом реализации II-66, в котором уровень эндогенного ЛГ в крови повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 16 дней.

Вариант реализации II-68. Способ в соответствии с вариантом реализации II-66, в котором уровень эндогенного ЛГ в крови повышен на протяжении от примерно 36 часов до примерно 12 дней.

Вариант реализации II-69. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, в котором женщина испытывает ановуляторное бесплодие, не вызванное первичным нарушением функции яичников.

Вариант реализации II-70. Способ в соответствии с одним из предшествующих вариантов реализации, включающий введение женщине начальной дозы от примерно 0,001 мг до примерно 0,003 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-71. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации II-1-II-69, включающий введение женщине начальной дозы от примерно 0,001 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-72. Способ в соответствии с любым из вариантов реализации II-1-II-69, включающий введение женщине начальной дозы от примерно 0,0003 мг до примерно 0,003 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-73. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид, или его фармацевтически приемлемая соль, для использования в способе повышения уровня эндогенного ЛГ у женщины, проходящей процедуры ВРТ и имеющей риск СГЯ, включающем: введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-74. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с Вариантом реализации II-73, причем после введения начальной дозы уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-75. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид, или его фармацевтически приемлемая соль, для использования в способе повышения уровня эндогенного ЛГ у женщины, проходящей процедуры ВРТ, включающий: введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-76. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с вариантом реализации II-75, причем по меньшей мере 36 часов после введения начальной дозы уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-77. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с вариантом реализации II-75, причем максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается через по меньшей мере примерно 12 часов после введения начальной дозы.

Вариант реализации II-78. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с вариантом реализации II-75, причем женщина получает триггерную дозу агента созревания ооцитов в рамках схемы ВРТ перед введением начальной дозы 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-79. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из предшествующих вариантов реализации, причем начальную дозу вводят, когда по меньшей мере три фолликула яичников размером по меньшей мере 14 мм наблюдаются с помощью УЗИ.

Вариант реализации II-80. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из предшествующих вариантов реализации, причем начальную дозу вводят, когда по меньшей мере три фолликула яичников размером по меньшей мере 18 мм наблюдаются с помощью УЗИ.

Вариант реализации II-81. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из предшествующих вариантов реализации, причем начальную дозу вводят, когда концентрация эстрадиола сыворотки составляет по меньшей мере 0,49 нмоль/л.

Вариант реализации II-82. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из предшествующих вариантов реализации, дополнительно включающего введение ФСГ в период от примерно 5 дней до примерно 12 дней перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-83. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из предшествующих вариантов реализации, дополнительно включающего введение антагониста ГнРГ в период от примерно 2 дней до примерно 10 дней перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-84. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с вариантом реализации II-83, причем антагонист ГнРГ выбирают из группы, состоящей из релуголикса, элаголикса, цетрореликса, ганиреликса, абареликса, нал-блу, антида, азалина B, дегареликса, D63153 (озареликса), OBE2109 и тевереликса.

Вариант реализации II-85. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из вариантов реализации II-73-II-84, дополнительно включающего введение агониста ГнРГ в период от примерно 14 до примерно 28 дней перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-86. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с вариантом реализации II-85, причем агонист ГнРГ выбирают из группы, состоящей из лейпрорелина ацетата, гонадорелина, бусерелина, трипторелина, госерелина, нафарелина, гистрелина, деслорелина, метерелина и лецирелина.

Вариант реализации II-87. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из предшествующих вариантов реализации, причем начальную дозу вводят перед извлечением ооцитов.

Вариант реализации II-88. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из вариантов реализации II-73-II-87, причем начальную дозу вводят после извлечения ооцитов.

Вариант реализации II-89. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-

треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из вариантов реализации II-73-II-87, причем начальную дозу вводят перед овуляцией.

Вариант реализации II-90. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из вариантов реализации II-73 - II-87, причем начальную дозу вводят после овуляции.

Вариант реализации II-91. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из предшествующих вариантов реализации, причем начальную дозу вводят после введения агониста ГнРГ в качестве агента созревания ооцитов.

Вариант реализации II-92. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с вариантом реализации II-91, причем агонист ГнРГ выбирают из группы, состоящей из лейпрорелина ацетата, гонадорелина, бусерелина, трипторелина, госерелина, нафарелина, гистрелина, деслорелина, метерелина и лецирелина.

Вариант реализации II-93. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из предшествующих вариантов реализации, дополнительно включающего введение второй дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-94. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с вариантом реализации II-93, причем вторую дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения начальной дозы.

Вариант реализации II-95. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с вариантом реализации II-93 или II-94, дополнительно включающего введение третьей дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-96. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с вариантом реализации II-95, причем третью дозу вводят на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения второй дозы.

Вариант реализации II-97. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с Вариантом реализации II-95 или II-96, дополнительно включающего введение от одной до пяти дополнительных доз от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-98. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с вариантом реализации II-97, причем введение от одной до пяти дополнительных доз проводится на протяжении периода от примерно 8 до примерно 60 часов после введения предшествующей дополнительной дозы.

Вариант реализации II-99. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из предшествующих вариантов реализации, дополнительно включающего введение одной или нескольких доз прогестогена.

Вариант реализации II-100. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из вариантов реализации II-73-II-98, причем способ не включает введения одной или нескольких доз прогестогена.

Вариант реализации II-101. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из предшествующих вариантов реализации, причем одну или несколько начальных доз, вторую дозу, третью дозу, или от одной до пяти дополнительных доз вводят путем инъекции.

Вариант реализации II-102. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с вариантом реализации II-101, причем инъекция представляет собой внутримышечную или подкожную инъекцию.

Вариант реализации II-103. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из предшествующих вариантов реализации, причем любая из одной или нескольких начальных доз, второй дозы, третьей дозы, или от одной до пяти дополнительных доз составляет от примерно 0,0003 мг до примерно 0,03 мг.

Вариант реализации II-104. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из предшествующих вариантов реализации, причем женщине проводят КСЯ.

Вариант реализации II-105. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из предшествующих вариантов реализации, причем ВРТ-терапию выбирают из группы, состоящей из донорства ооцитов, создания банка ооцитов, ИКСИ, ЭКО, процесса ПЭ, индукции овуляции и внутриматочной инсеминации.

Вариант реализации II-106. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из предшествующих вариантов реализации, причем женщина имеет что-то одно или несколько из СПЯ, АМГ сыворотки более 15 пмоль/л, общего ЧАФ более 23 по УЗИ, эстрадиола Е2 сыворотки более 3000 пг/мл, или перенесла один или несколько предшествующих эпизодов СГЯ.

Вариант реализации II-107. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из предшествующих вариантов реализации, причем женщина характеризуется чем-то одним или несколькими из ановуляторных циклов, или старшим репродуктивным возрастом, или испытывает вторичную яичниковую недостаточность, олигоменорею, аменорею, эндометриоз или синдром поликистоза яичников (СПЯ).

Вариант реализации II-108. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в способе индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у женщины, проходящей процедуры ВРТ, подвергшейся десенсибилизации гипофиза и предварительно получавшей фолликулостимулирующие гормоны в рамках ВРТ, включающем введение женщине начальной дозы от примерно 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-109. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с вариантом реализации II-108, причем после введения начальной дозы уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-110. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в способе индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем указанное бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников, включающем введение женщине начальной дозы от 0,00003 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-111. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с вариантом реализации II-110, причем после введения начальной дозы уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен по сравне-

нию с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

Вариант реализации II-112. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из вариантов реализации II-108 - II-111, причем женщина имеет риск СГЯ.

Вариант реализации II-113. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из предшествующих вариантов реализации, причем начальная доза составляет от 0,001 мг до примерно 0,003 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-114. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из вариантов реализации II-73-II-112, причем начальная доза составляет от 0,001 мг до примерно 0,030 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)-гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-115. 2-(N-Ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамид или его фармацевтически приемлемая соль для использования в соответствии с любым из вариантов реализации II-73-II-112, причем начальная доза составляет от 0,0003 мг до примерно 0,003 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)-гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации II-116. Использование 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или его фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для повышения уровня эндогенного ЛГ у женщины, проходящей процедуры ВРТ и имеющей риск СГЯ.

Вариант реализации II-117. Использование 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или его фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для повышения уровня эндогенного ЛГ у женщины, проходящей процедуры ВРТ.

Вариант реализации II-118. Использование 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида, или его фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для индуцирования окончательного созревания фолликулов и ранней лютеинизации у женщины, проходящей процедуры ВРТ, подвергшейся десенсибилизации гипофиза и предварительно получавшей фоллликулостимулирующие гормоны в рамках ВРТ.

Вариант реализации II-119. Использование 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для индуцирования овуляции у женщины, являющейся ановуляторно бесплодной, причем указанное бесплодие не вызвано первичным нарушением функции яичников.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида или его фармацевтически приемлемой соли для повышения уровня эндогенного лютеинизирующего гормона (ЛГ) у женщины, проходящей процедуры вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), где начальную дозу от 0,003 до 0,015 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли вводят указанной женщине и где максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается между 12 часами и 48 часами после введения начальной дозы.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что максимальный уровень эндогенного ЛГ в крови наблюдается между 18 часами и 48 часами после введения начальной дозы.

3. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что созревание ооцитов происходит без введения экзогенного человеческого хорионического гонадотропина или экзогенного ЛГ.

4. Применение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что начальную дозу вводят, когда по меньшей мере три фолликула яичников размером по меньшей мере 14 мм наблюдаются с помощью УЗИ.

5. Применение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что начальную дозу вводят, когда по меньшей мере три фолликула яичников размером по меньшей мере 18 мм наблюдаются с помощью УЗИ.

6. Применение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что начальную дозу вводят, когда концентрация эстрадиола сыворотки составляет по меньшей мере 0,49 нмоль/л.

7. Применение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что способ дополнительно включает введение антагониста ГнРГ (гонадотропин-рилизинг гормон) в период от 2 до 10 дней перед введением начальной дозы.

8. Применение по п.7, отличающееся тем, что антагонист ГнРГ выбирают из группы, состоящей из релуголикса, элаголикса, цетрореликса, ганиреликса, абареликса, нал-блу (nal-blu), антида (antide), азалина B, дегареликса, D63153 (озареликса), OBE2109 и тевереликса.

9. Применение по любому из пп.1-8, отличающееся тем, что начальную дозу вводят перед извлечением ооцитов.

10. Применение по любому из пп.1-9, где дополнительно вводят вторую дозу от 0,003 до 0,015 мг 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

11. Применение по любому из пп.1-10, отличающееся тем, что женщина имеет одно или несколько из синдрома поликистоза яичников (СПЯ), более 15 пмоль/л сывороточного антимюллерова гормона (АМГ), более 23 по УЗИ общего числа антральных фолликулов (ЧАФ), более 3000 пг/мл эстрадиола E2 сыворотки или перенесла один или несколько предшествующих эпизодов синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

12. Применение по любому из пп.1-11, отличающееся тем, что женщина характеризуется одним или несколькими из ановуляторных циклов, или старшим репродуктивным возрастом, или испытывает вторичную яичниковую недостаточность, олигоменорею, аменорею, эндометриоз или синдром поликистоза яичников (СПЯ).

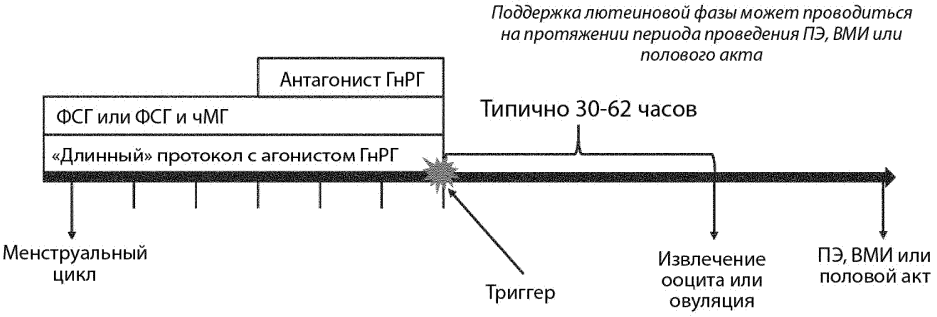
13. Применение по любому из пп.1-12, отличающееся тем, что женщина имеет риск синдрома гиперстимуляции яичников.

14. Применение по любому из пп.1-13, отличающееся тем, что женщина не испытывает одного или нескольких симптомов синдрома гиперстимуляции яичников после введения начальной дозы.

15. Применение по любому из пп.1-14, отличающееся тем, что женщина имеет синдром гиперстимуляции яичников и после введения начальной дозы женщина не испытывает ухудшения одного или нескольких симптомов синдрома гиперстимуляции яичников.

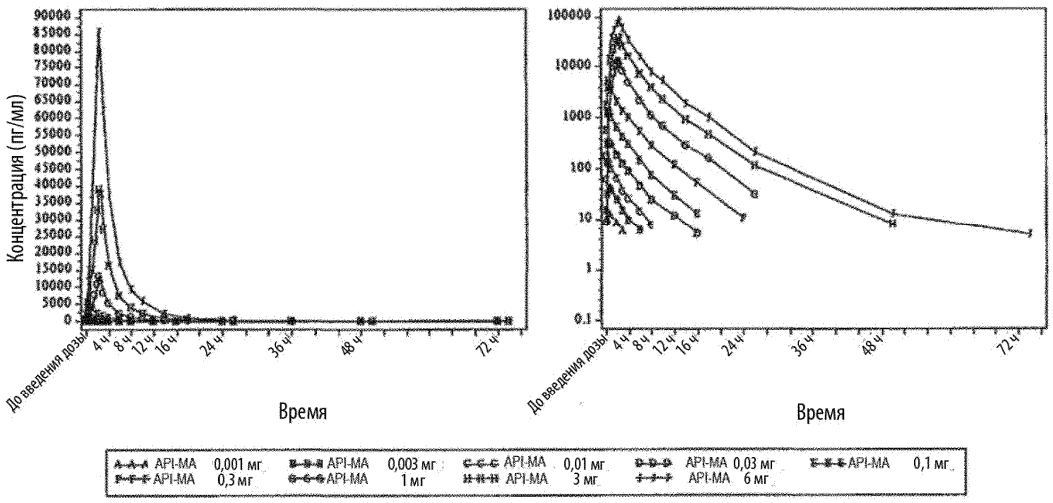
16. Применение по п.15, где уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен на протяжении по меньшей мере 48 часов после введения начальной дозы 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.

17. Применение по п.15, где уровень эндогенного ЛГ в крови женщины повышен между 14 часами и 84 часами после введения начальной дозы 2-(N-ацетил-D-тирозил-транс-4-гидрокси-L-пролил-L-аспарагинил-L-треонил-L-фенилаланил)гидразинокарбонил-L-лейцил-Nω-метил-L-аргинил-L-триптофанамида или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли по сравнению с уровнем эндогенного ЛГ в крови женщины перед введением начальной дозы.



Фиг. 1

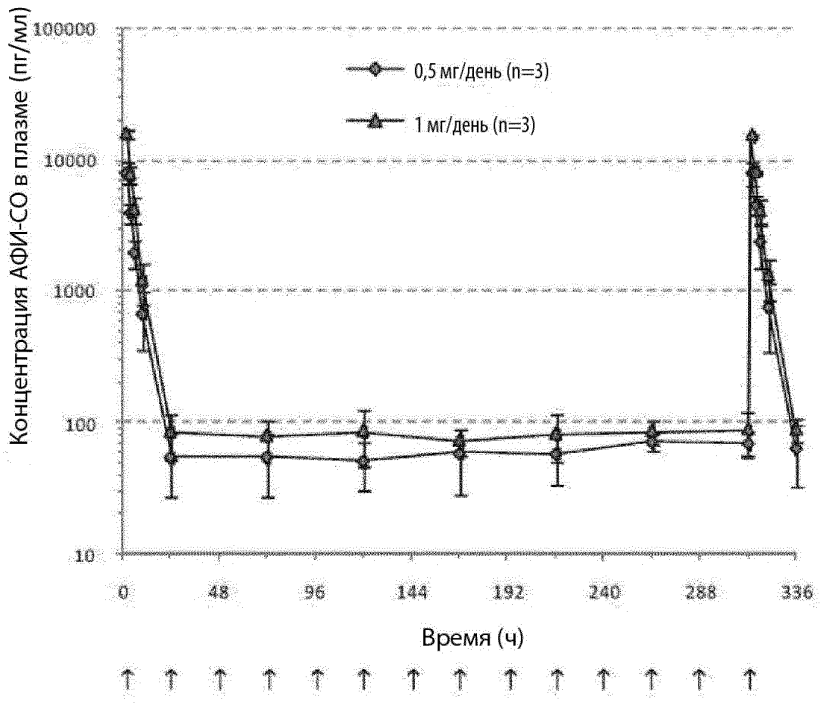
Средние концентрации АФИ-МА в плазме на протяжении до 72 часов по экспериментальным группам



Указаны средние значения и стандартные отклонения

Фиг. 2

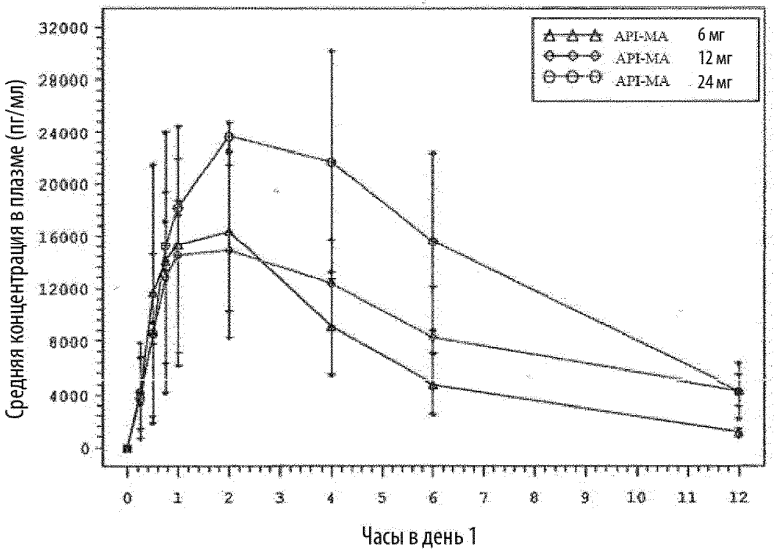
Временные профили средней (±СО) концентрации АФИ-МА в плазме после 2-часового подкожного введения 0,5 и 1,0 мг/день АФИ-МА в течение 14 дней



Стрелочки указывают введение доз
Концентрации в плазме в дни 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 14 определялись до введения дозы

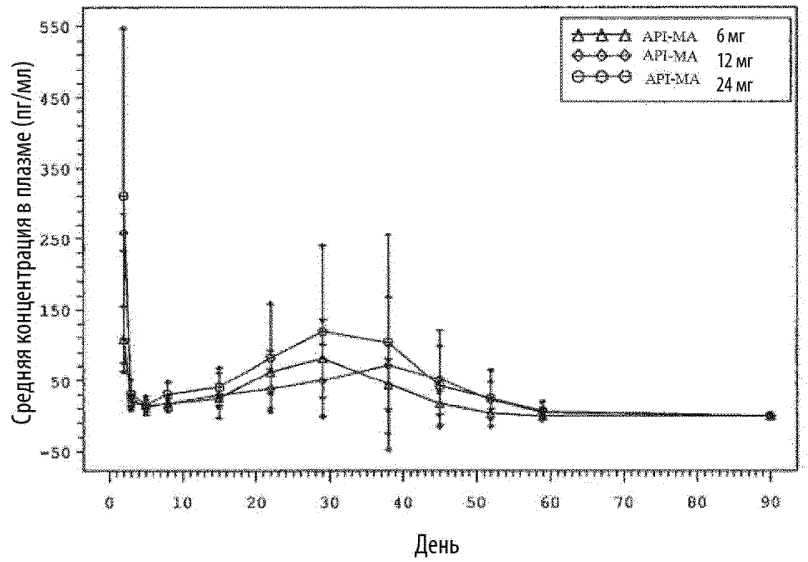
Фиг. 3

Кривые зависимости от времени средней концентрации в плазме по дозовым группам: день 1 до 12 часов

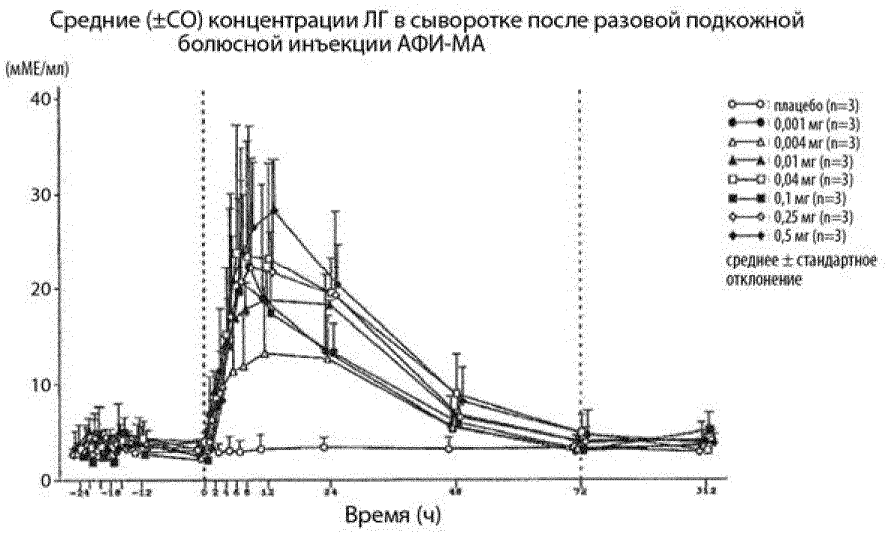


Фиг. 4

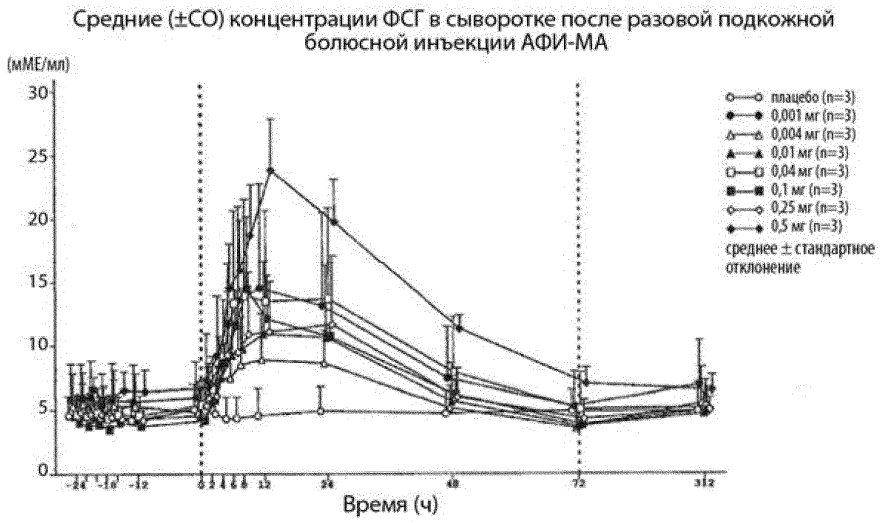
Кривые зависимости от времени средней концентрации в плазме по дозовым группам: от дня 2 месяца 1 до конца месяца 3



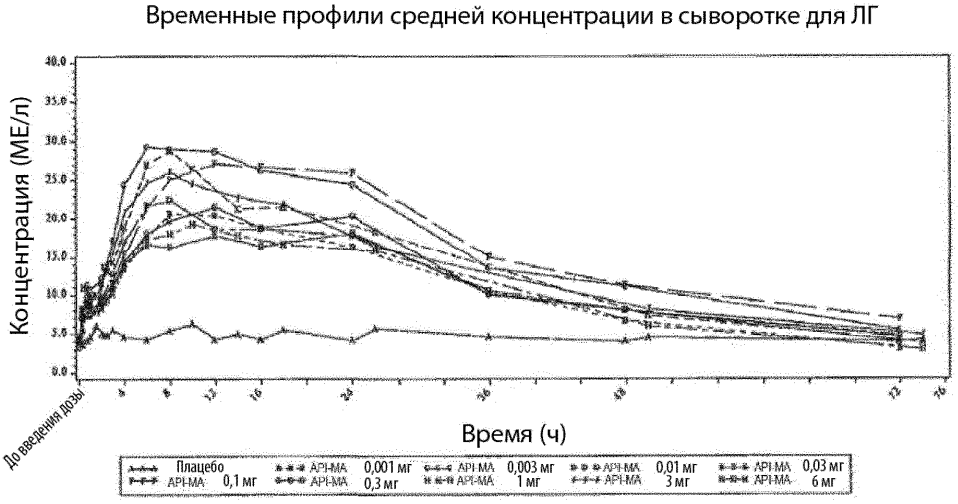
Фиг. 5



Фиг. 6

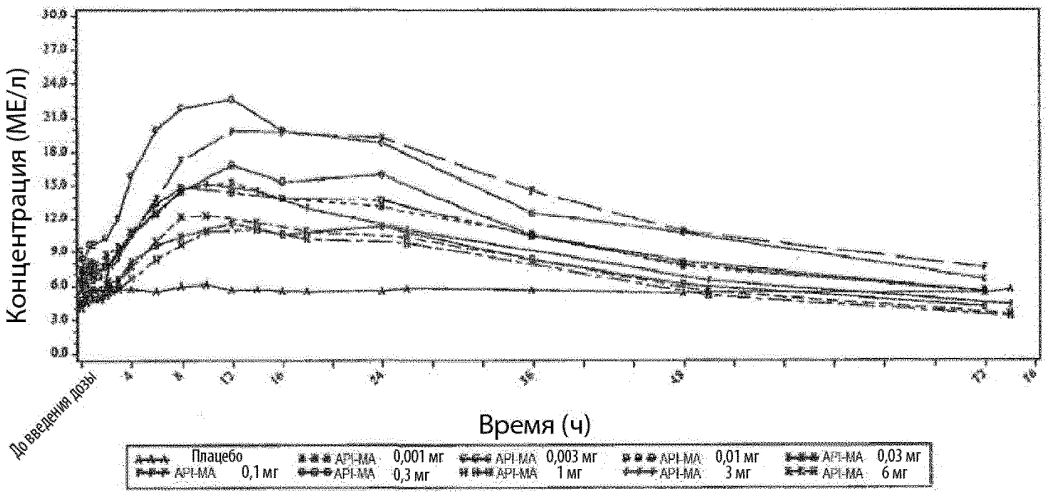


Фиг. 7



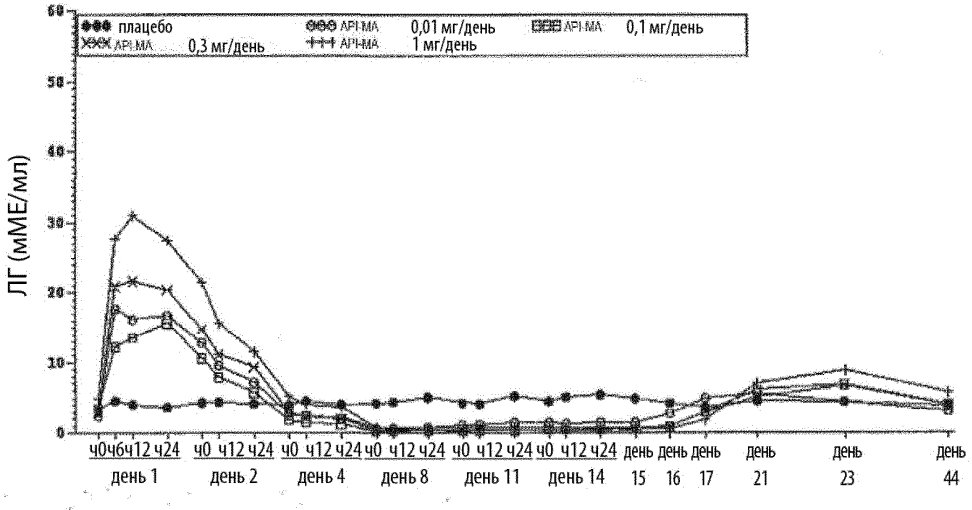
Фиг. 8

Временные профили средней концентрации в сыворотке для ФСГ



Фиг. 9

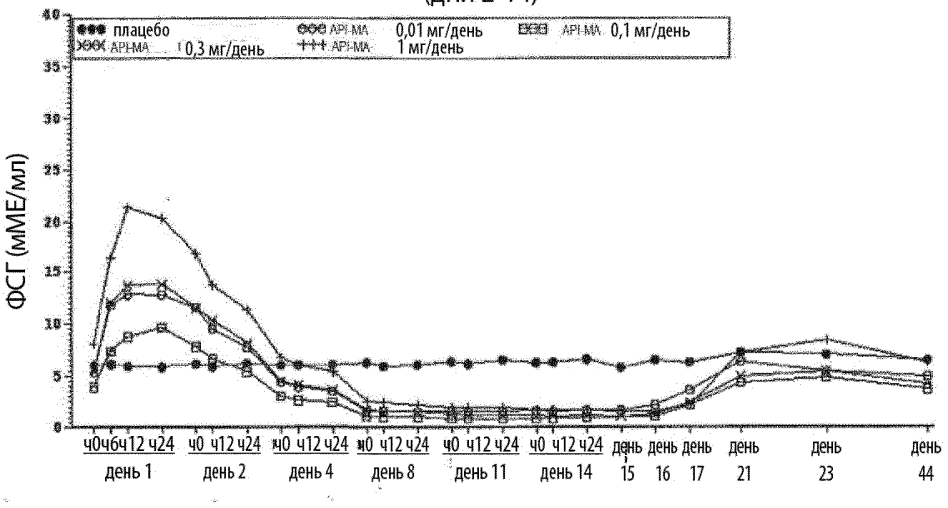
Средняя (±СО) концентрация ЛГ в сыворотке после введения АФИ-МА путем подкожной болюсной инъекции (день 1) и непрерывной подкожной инфузии (дни 2-14)



Примечание: LLOQ = 0,1 мМЕ/мл

Фиг. 10

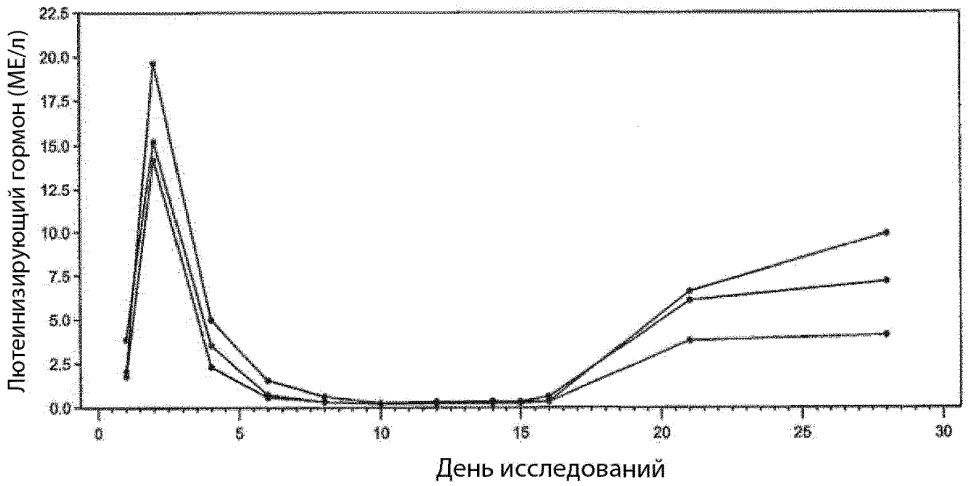
Средняя (±СО) концентрация ФСГ в сыворотке после введения АФИ-МА путем подкожной болюсной инъекции (день 1) и непрерывной подкожной инфузии (дни 2-14)



Примечание: LLOQ = 0,1 мМЕ/мл

Фиг. 11

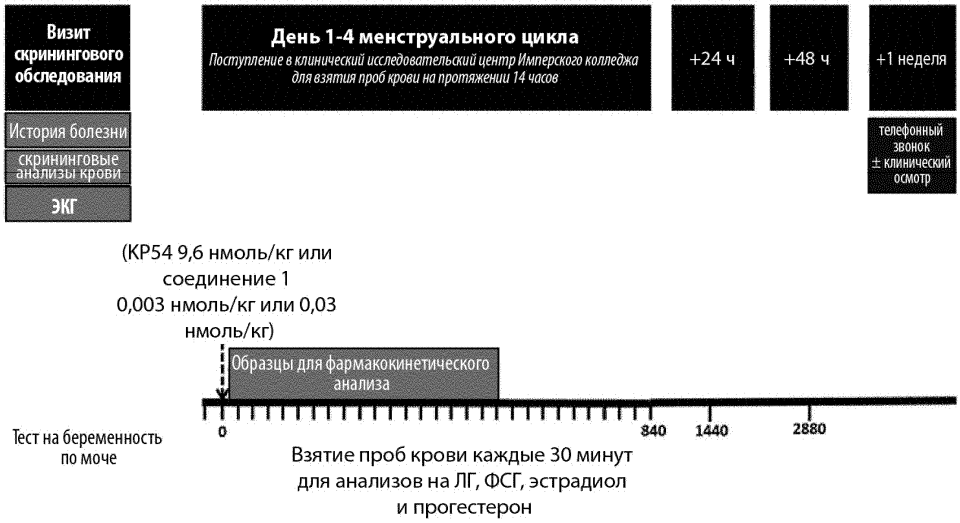
ЛГ для субъектов (N=3) в группе 0,5 мг/день АФИ-МА



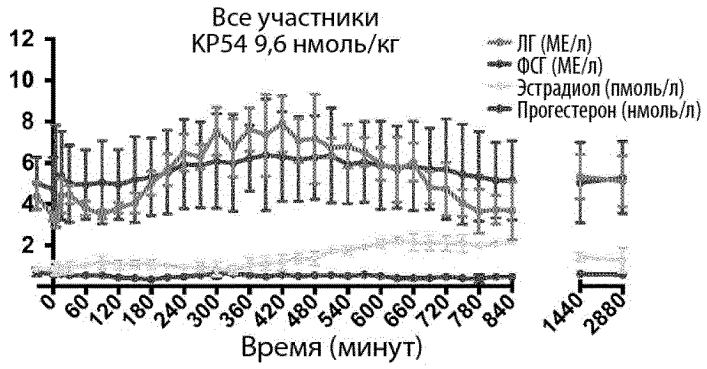
Фиг. 12

ФСГ для субъектов (N=3) в группе 0,5 мг/день АФИ-МА

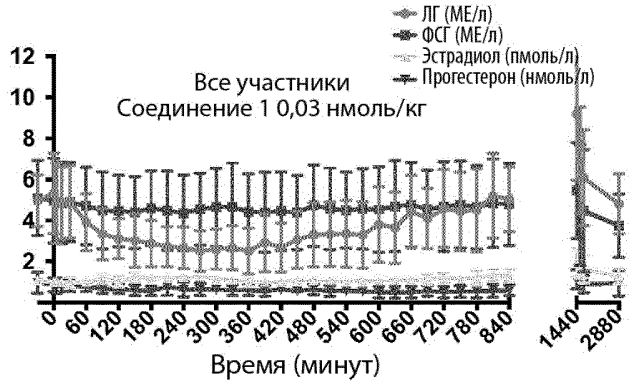
Фиг. 13



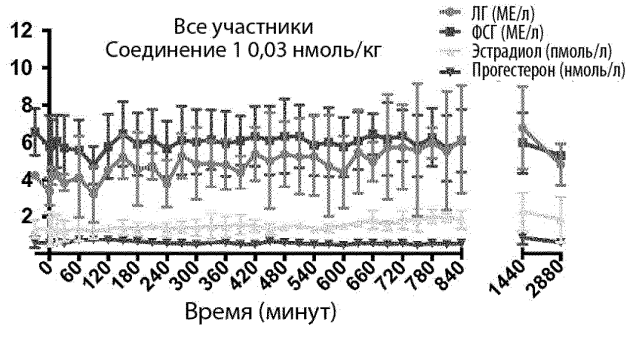
Фиг. 14



Фиг. 15A

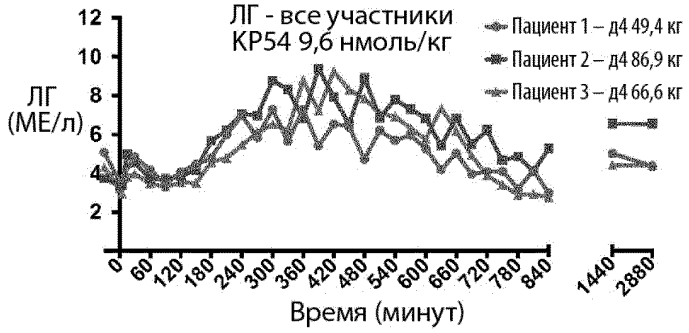


Фиг. 15B

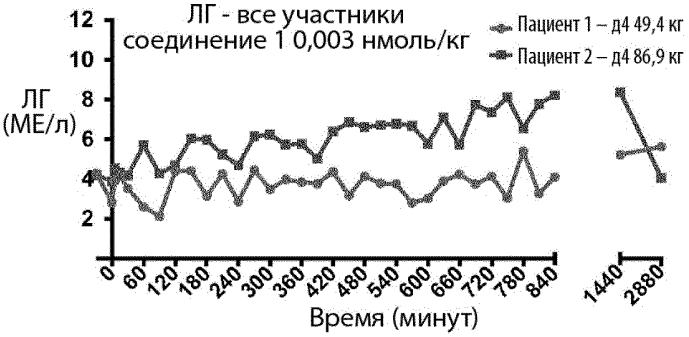


(Среднее ± стандартное отклонение)

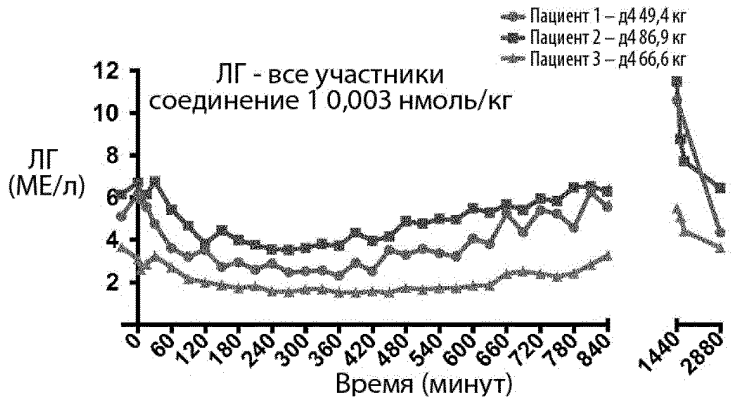
Фиг. 15C



Фиг. 16A



Фиг. 16B

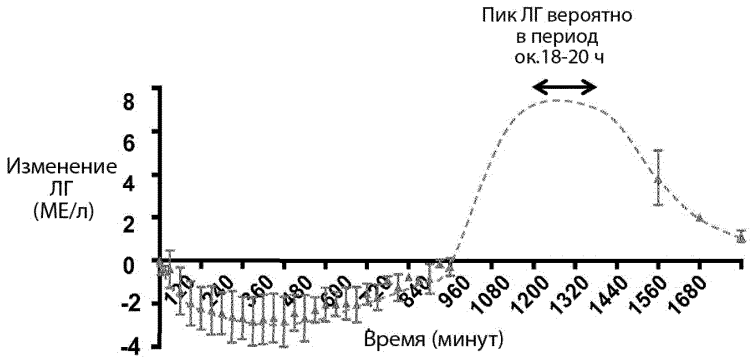


Фиг. 16C

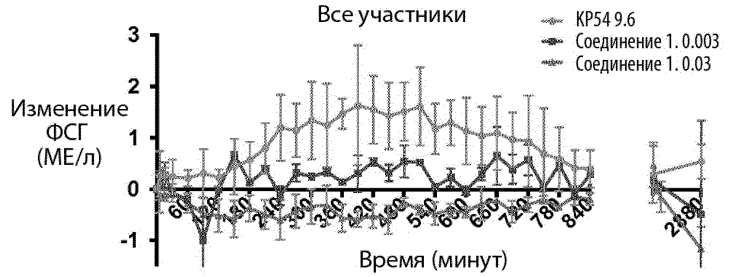
(Среднее ± стандартное отклонение)

Фиг. 17

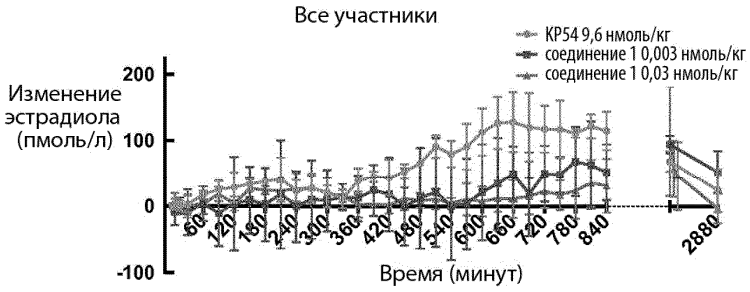
Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20A



(Среднее ± стандартное отклонение)

Фиг. 20B