

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090518 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.17

(51) Int. Cl. A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.08.20

(54) ТВЕРДЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА, МИОМЫ МАТКИ, СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ И АДЕНОМИОЗА

(31) 62/547,410; 62/660,104;
PCT/US2018/043321

(72) Изобретатель:

(32) 2017.08.18; 2018.04.19; 2018.07.23

(33) US

(86) PCT/US2018/047073

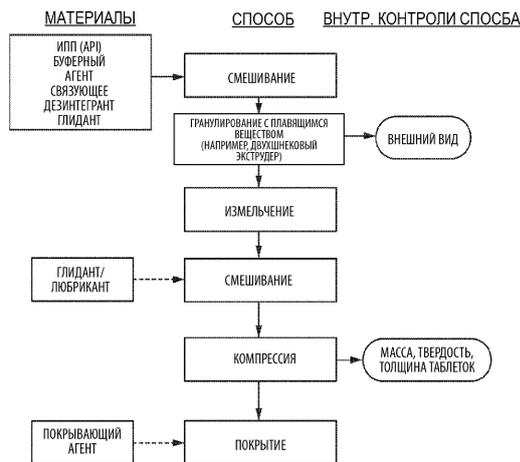
(87) WO 2019/036713 2019.02.21

(71) Заявитель:
ЭББВИ ИНК. (US)

Цю Ихун, Гун Юйчуань, Раггиз
Александр, Беирд Джаред Э.,
Чвалис Кристоф, Оуэнс Шарлотт Д.,
Томас Джеймс В., Кастелли-Хали
Джейн, Гордон Кит, Снабс Майкл С.,
Солиман Ахмед М., Флорес Оскар
Антунез, Джайн Рита, Нг Дзуки Винг-
Кеунг, Норт Джанин Д., Палас Ханна,
Пелосо Пол М., Уильямс Лаура А.,
Цзу Хой, Ху Юйжун (US)

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

(57) Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), и к способам приготовления и применения таких композиций. Данное раскрытие также относится к способам облегчения высвобождения антагониста GnRH из фармацевтической композиции.



A1

202090518

202090518

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-561713EA/019

ТВЕРДЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА, МИОМЫ МАТКИ, СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ И АДЕНОМИОЗА

РОДСТВЕННЫЕ ПРИМЕНЕНИЯ

[0001] Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке 62/547410, поданной 18 августа 2017 года, предварительной заявке 62/660104, поданной 19 апреля 2018 года, и непредварительной заявке PCT/US2018/043321, поданной 23 июля 2018 года, которые все включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям эллаголикса или эллаголикса натрия, или Соединения А, или их фармацевтически приемлемым солям, а также к способам применения таких композиций.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Эндометриоз - это заболевание, при котором ткань, обычно находящаяся в полости матки (т. е. эндометрий), находится вне матки, обычно имплантируясь в слизистую оболочку таза. Эндометриоз поражает около 1 из 10 женщин репродуктивного возраста и может вызывать боль, бесплодие и сексуальную дисфункцию. Считается, что рост ткани эндометрия вне полости матки зависит от эстрогена.

[0004] Миома матки (лейомиомы) являются доброкачественными опухолями и широко распространены у женщин репродуктивного возраста. Симптомы, связанные с миомой матки, чаще всего включают тяжелое или длительное менструальное кровотечение, давление в области малого таза и сдавление органов малого таза, боли в спине и неблагоприятные репродуктивные последствия. Сильное менструальное кровотечение (СМК - НМВ - Heavy Menstrual Bleeding; меноррагия, определенная как более 80 мл на менструальный цикл) (The Menorrhagia Research Group. Quantification of menstrual blood loss. The Obstetrician & Gynaecologist. 2004; 6:88-92) неудобно и может привести к железо-дефицитной анемии, которая является основной причиной хирургических вмешательств, которые могут включать гистерэктомию. Другие симптомы, в частности симптомы давления, в значительной степени зависят от размера, количества и расположения опухолей.

[0005] Хотя патогенез еще предстоит полностью выяснить, рост миомы матки, как известно, сильно зависит как от эстрогена, так и от прогестерона. Миома сокращается после менопаузы из-за уменьшения выработки гормонов.

[0006] Аденомиоз - это состояние, при котором внутренняя оболочка матки (эндометрий) прорывается через мышечную стенку матки (миометрий). Аденомиоз может вызвать менструальные судороги, понижение брюшного давления и вздутие живота перед менструацией и может привести к тяжелым месячным. Данное состояние может быть

локализовано по всей матке или локализовано в одном месте матки. Аденомиоз является распространенным заболеванием. Данное чаще всего диагностируется у женщин среднего возраста и женщин, которые имели детей. Некоторые исследования также демонстрируют, что женщины, перенесшие хирургическое вмешательство на матке, могут подвергаться риску аденомиоза. Меноррагия и межменструальное кровотечение являются наиболее частыми жалобами, сопровождаемыми болью, особенно менструальной болью, а также давлением в мочевом пузыре и прямой кишке. Только операция (миомэктомия или гистерэктомия) считается излечивающей.

[0007] Синдром поликистозных яичников (СПКЯ - PCOS - Polycystic ovary syndrome) является гормональным расстройством, распространенным среди женщин репродуктивного возраста. Женщины с СПКЯ могут иметь редкие или длительные менструальные периоды или избыточный уровень мужских гормонов (андрогенов). Яичники могут развивать многочисленные небольшие скопления жидкости (фолликулы) и не могут регулярно выпускать яйцеклетки.

[0008] Таким образом, в данной области существует потребность в новых перорально применяемых способах лечения эндометриоза, миомы матки, СПКЯ и аденомиоза и, в частности, лечения боли, связанной с эндометриозом, миомой матки, СПКЯ или аденомиозом, и сильных менструальных кровотечений, связанных с эндометриозом, миомой матки, СПКЯ или аденомиозом. Кроме того, в данной области техники остается потребность в разработке перорально биодоступных лекарственных форм, включающих такие способы лечения и, в частности, неоптидного антагониста GnRH.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2H-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) масляную кислоту (Соединение А) или ее фармацевтически приемлемую соль; способам применения таких композиций; и способам достижения высокой лекарственной нагрузки Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в таких композициях.

[0010] Данная заявка предлагает твердые фармацевтические композиции, содержащие большое количество лекарственного средства Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления такие композиции изготавливаются путем обработки в расплаве. При обычной обработке в расплаве используются композиции, содержащие по меньшей мере 10% (мас./мас.) связующего. Таким образом, обычная обработка в расплаве ограничивает количество АФИ и/или дополнительных наполнителей, которые могут быть включены в композицию. В данной заявке определено, что Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль и, в частности, натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2H-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират смешивается с фармацевтически приемлемым плавким

связующим, таким как полиэтиленгликоль (ПЭГ). Смешиваемость ПЭГ и натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутирата является одним из факторов, который позволяет обрабатывать препарат с меньшим количеством полимера, такого как ПЭГ, чем обычный препарат, обработанный в расплаве. Таким образом, в определенных аспектах данная заявка предлагает композиции с высокой лекарственной нагрузкой, содержащие активный фармацевтический ингредиент (АФИ), предпочтительно натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират и менее чем около 10% (мас./мас.) фармацевтически приемлемого плавкого связующего. В других аспектах данная заявка предлагает однофазную систему, включающую аморфный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират, смешивающийся со связующим в твердом матриксе. В дополнительных других аспектах данная заявка предлагает многофазную систему, содержащую аморфный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират, молекулярно диспергированный в твердом матриксе и частицы или кластеры аморфного натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутирата, смешанные с твердым матриксом. В дополнительных других аспектах в данной заявке предложена многофазная система, включающая связующее, которое молекулярно диспергировано в твердом матриксе, содержащем аморфный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират и частички или кластеры аморфного натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутирата смешанные с твердым матриксом. В дополнительных других аспектах данная заявка предлагает многофазную систему, содержащую связующее, которое диспергировано в твердом матриксе, содержащем аморфный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират и частички или кластеры аморфного натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутирата смешанные с твердым матриксом. В дополнительных других аспектах данная заявка предлагает многофазную систему, содержащую связующее, которое диспергировано в твердом матриксе, содержащем аморфный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират и один или большее количество наполнителей, смешанных с твердым матриксом. В дополнительных других аспектах данная заявка предлагает многофазную систему, содержащую связующее смешанное с

аморфным натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутиратом, диспергированным в твердом матриксе. В дополнительных других аспектах данная заявка предлагает многофазную систему, содержащую связующее смешанное с аморфным натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил] -1-фенилэтиламино) бутиратом, диспергированным в твердом матриксе, содержащем один или большее количество наполнителей.

[0011] Данная заявка предлагает композиции с высокой лекарственной нагрузкой, содержащие активный фармацевтический ингредиент (АФИ), предпочтительно натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират и, более предпочтительно, аморфный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират. Как правило, высокая лекарственная нагрузка может потребовать больших форм дозировки, особенно если соединение имеет низкую сжимаемость. Такие большие формы дозировки связаны с плохим соблюдением пациентом (*например*, из-за трудности при глотании). Физические свойства, такие как объемная плотность и размер частиц аморфного натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутирата может варьироваться от партии к партии. АФИ с низкой объемной плотностью может иметь плохие свойства текучести, что создает проблемы при смешивании и сжатии. Известные технологии для работы с АФИ, имеющими плохие свойства текучести (*например*, сухая грануляция или роликовое уплотнение), часто ухудшают сжимаемость композиции. Таким образом, в определенных аспектах данная заявка предлагает твердые фармацевтические композиции и способы изготовления таких композиций, имеющих высокую лекарственную нагрузку, но сохраняющую достаточную сжимаемость для достижения подходящей лекарственной формы (*например*, таблетка с общей массой менее чем около 2 г, предпочтительно менее чем около 1,6 г).

[0012] В одном аспекте раскрытые твердые фармацевтические композиции включают Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, молекулярно диспергированные в твердом матриксе, такие как твердая дисперсия.

[0013] В одном аспекте раскрытые твердые фармацевтические композиции включают Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, диспергированные в твердом матриксе.

[0014] В определенных вариантах осуществления соль Соединения А представляет собой моонатриевую соль (натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират). В некоторых вариантах осуществления Соединение А или его

фармацевтически приемлемая соль представляет собой аморфный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2H-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират.

[0015] В определенных вариантах осуществления твердый матрикс, такой как твердая дисперсия, дополнительно содержит, по меньшей мере, один дополнительный наполнитель, такой как фармацевтически приемлемое плавкое связующее.

[0016] В определенных вариантах осуществления твердый матрикс, такой как твердая дисперсия, включает фармацевтически приемлемое плавкое связующее. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтически приемлемым плавким связующим является полиалкиленгликоль, такой как полиэтиленгликоль (ПЭГ). В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтически приемлемым плавким связующим является ПЭГ 3350.

[0017] В определенных вариантах осуществления твердую фармацевтическую композицию получают путем гранулирования в расплаве. В определенных вариантах осуществления продукт, такой как экструдат, полученный экструзией из расплава, нарезают или размалывают в гранулы.

[0018] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит дезинтегрант. В некоторых таких вариантах осуществления дезинтегрант представляет собой сшитый полимер. В некоторых таких вариантах осуществления дезинтегрант представляет собой кросповидон.

[0019] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит глидант. В некоторых таких вариантах осуществления глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

[0020] В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит агент, модифицирующий рН, или его свойства, такие как у агента, модифицирующего рН. В некоторых таких вариантах осуществления агент, модифицирующий рН, представляет собой гидроксид щелочного или щелочноземельного металла (*например*, гидроксид натрия, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид алюминия) или соль щелочного или щелочноземельного металла (*например*, ацетат натрия, бикарбонат натрия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, фосфат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат калия, фосфат калия, ацетат магния, бикарбонат магния, карбонат магния, фосфат магния и тому подобное) или слабые основания с $pK_a \geq 6$, включая аминокислотные основания или слабые полимерные основания (*например*, аланин, лизин, аргинин, аминометакрилатный сополимер и т. д.).

[0021] В некоторых таких вариантах осуществления агент, модифицирующий рН, представляет собой карбонат натрия, такой как моногидрат карбоната натрия или безводный карбонат натрия.

[0022] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит твердый матрикс, такой как твердая дисперсия, содержащая Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически

приемлемое плавкое связующее; и твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с твердым матриксом, таким как твердая дисперсия. В некоторых таких вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит двухфазную систему, в которой Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль смешиваются со связующим в твердом матриксе, например в твердой дисперсии, и Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль смешивается с твердой дисперсией. В некоторых таких вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит двухфазную систему, отличающуюся тем, что натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират молекулярно диспергирован в твердом матриксе, таком как твердая дисперсия и дополнительный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират смешивают с твердым матриксом. В некоторых таких вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит двухфазную систему, в которой аморфный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират молекулярно диспергирован в твердом матриксе, таком как твердая дисперсия и дополнительный аморфный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират смешивают с твердым матриксом. В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от около 100 мг до около 400 мг; и от около 1% до около 20 мас.%, предпочтительно от около 2 мас.% до около 10 мас.%, более предпочтительно от около 4% до около 6 фармацевтически приемлемого плавкого связующего. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтически приемлемым плавким связующим является полиэтиленгликоль (ПЭГ), такой как ПЭГ 3350.

[0023] Данное раскрытие также относится к твердым фармацевтическим композициям, содержащим какое-то количество Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое плавкое связующее и, необязательно, дезинтегрант и/или глидант.

[0024] В некоторых вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 20 мас.% до около 90 мас.%, предпочтительно от около 35 мас.% до около 80 мас.%, предпочтительно от около 50 мас.% до около 70 мас.% и более предпочтительно от около 55 мас.% до около 60 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции.

[0025] В некоторых вариантах осуществления количество Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 175 мг до около 225 мг,

альтернативно, от около 190 мг до около 210 мг и предпочтительно около 200 мг. В некоторых вариантах осуществления количество Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 275 мг до около 325 мг, альтернативно от около 290 мг до около 310 мг и предпочтительно около 300 мг.

[0026] В определенных вариантах осуществления соль Соединения А представляет собой моонатриевую соль (натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират). В некоторых вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой аморфный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират.

[0027] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее смешивается с соединением А или его фармацевтически приемлемой солью.

[0028] В определенных вариантах осуществления, по меньшей мере, первая часть количества Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли смешивается со связующим в твердом матриксе, при этом твердый матрикс содержит фармацевтически приемлемое плавкое связующее. В определенных вариантах осуществления вторую порцию количества Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли смешивают с твердым матриксом. В некоторых таких вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит первую часть количества Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, молекулярно диспергированных в твердом матриксе, и вторую часть количества Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, смешанного с твердым матриксом. В некоторых таких вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират молекулярно диспергированный в твердом матриксе и 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират, смешанный с твердым матриксом. В некоторых таких вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит аморфный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират молекулярно диспергированный в твердом матриксе и аморфный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират, смешанный с твердым матриксом.

[0029] В определенных вариантах осуществления твердый матрикс содержит фармацевтически приемлемое плавкое связующее. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее присутствует в твердом матриксе в количестве от около 0,5 мас.% до около 15 мас.%, предпочтительно от около 2

мас.% до около 10 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтически приемлемым плавким связующим является полиэтиленгликоль (ПЭГ), такой как ПЭГ 3350.

[0030] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит дезинтегрант. В некоторых таких вариантах осуществления дезинтегрант присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 2 мас.% до около 30 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции. В некоторых таких вариантах осуществления дезинтегрант представляет собой кросповидон.

[0031] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит глидант. В некоторых таких вариантах осуществления глидант присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 мас.% до около 5 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции, альтернативно от около 0,1 мас.% до около 2 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции. В некоторых таких вариантах осуществления глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

[0032] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит модификатор pH. В некоторых таких вариантах осуществления модификатор pH смешивают с твердым матриксом. В некоторых таких вариантах осуществления агент, модифицирующий pH, присутствует в количестве, в котором отношение массы Соединения А или его соли к агенту, изменяющему pH, составляет от около 1:1 до около 10:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 10:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 8:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 6:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 4:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 1:1.

[0033] В некоторых таких вариантах осуществления агент, модифицирующий pH, представляет собой карбонат натрия, такой как моногидрат карбоната натрия.

[0034] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит глидант и/или любрикант.

[0035] Данное раскрытие также относится к твердым фармацевтическим композициям, содержащим Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемое плавкое связующее, которые находятся в твердом матриксе, таком как аморфная твердая дисперсия, и, необязательно, дезинтегрант и/или глидант.

[0036] В некоторых вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в твердом матриксе, таком как аморфная твердая дисперсия, в количестве от около 40 мас.% до около 80 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции.

[0037] В определенных вариантах осуществления соль Соединения А представляет собой моносодиевую соль (натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-

трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират).

[0038] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее присутствует в твердом матриксе, таком как аморфная твердая дисперсия, в количестве от около 0,5 мас.% до около 15 мас.%, предпочтительно от около 2 мас.% до около 10 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 0,5 мас.% до около 15 мас.%, предпочтительно от около 2 мас.% до около 10 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтически приемлемым плавким связующим является полиэтиленгликоль (ПЭГ), такой как ПЭГ 3350.

[0039] В некоторых вариантах осуществления дезинтегрант присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 2 мас.% до около 30 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции. В некоторых таких вариантах осуществления дезинтегрант представляет собой кросповидон.

[0040] В определенных вариантах осуществления глидант присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 мас.% до около 5 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции, альтернативно от около 0,1 мас.% до около 2 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции. В некоторых таких вариантах осуществления глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

[0041] В определенных вариантах осуществления твердую фармацевтическую композицию получают обработкой в расплаве, такой как экструзия из расплава или грануляция из расплава. В определенных вариантах осуществления экструдат, полученный экструзией из расплава, нарезают или измельчают в гранулы.

[0042] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит модификатор pH. В некоторых таких вариантах осуществления модификатор pH смешивают с твердым матриксом, таким как аморфная твердая дисперсия. В некоторых таких вариантах осуществления агент, модифицирующий pH, присутствует в количестве, в котором отношение массы Соединения А или его соли к агенту, изменяющему pH, составляет от около 1:1 до около 10:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 10:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 8:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 6:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 4:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 1:1. В некоторых таких вариантах осуществления агент, модифицирующий pH, представляет собой карбонат натрия, такой как моногидрат карбоната натрия.

[0043] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит смазочное вещество.

[0044] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция

композиция содержит внутригранулярную часть и внешнегранулярную часть. В некоторых таких вариантах осуществления внутригранулярная часть содержит твердый матрикс, такой как аморфная твердая дисперсия. В некоторых таких вариантах осуществления внешнегранулярная часть содержит смазочный агент.

[0045] Данное раскрытие также относится к твердым фармацевтическим композициям, содержащим обработанную в расплаве смесь (а) соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, (b) по меньшей мере, одного фармацевтически приемлемого плавкого связующего и, необязательно, (с) модифицирующего рН агента (d) дезинтегранта и/или (е) глиданта.

[0046] В некоторых вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 20% до около 90 мас.% от общей массы смеси, обработанной в расплаве. В некоторых вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 35 мас.% до около 80 мас.% от общей массы смеси, обработанной в расплаве. В некоторых вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 50 мас.% до около 70 мас.% от общей массы смеси, обработанной в расплаве. В некоторых вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 55 мас.% до около 60 мас.% от общей массы смеси, обработанной в расплаве.

[0047] В определенных вариантах осуществления соль Соединения А представляет собой моносодиевую соль (натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2H-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират).

[0048] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее присутствует в количестве от около 2 мас.% до около 10 мас.% от общей массы смеси, обработанной в расплаве. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтически приемлемым плавким связующим является полиэтиленгликоль (ПЭГ), такой как ПЭГ 3350.

[0049] В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит обработанную в расплаве смесь (а) соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и (b) по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого плавящегося связующего, необязательно (с) модифицирующего рН агента, (d) дезинтегранта и/или (е) глиданта. В некоторых таких вариантах осуществления агент, модифицирующий рН, присутствует в количестве, в котором отношение массы Соединения А или его соли к агенту, изменяющему рН, составляет от около 1:1 до около 10:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 10:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 8:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 6:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 4:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 1:1. В некоторых таких вариантах осуществления агент, модифицирующий рН, представляет

собой карбонат натрия, такой как моногидрат карбоната натрия.

[0050] В некоторых вариантах осуществления дезинтегрант присутствует в количестве от около 2 мас.% до около 10 мас.% от общей массы смеси, обработанной в расплаве. В некоторых таких вариантах осуществления дезинтегрант представляет собой кросповидон.

[0051] В некоторых вариантах осуществления глидант присутствует в количестве от около 0,1 мас.% до около 5 мас.% от общей массы обработанной в расплаве смеси, альтернативно от около 0,1 мас.% до около 2 мас.% от общей массы смеси расплава. В некоторых таких вариантах осуществления глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

[0052] В некоторых вариантах осуществления обработанную в расплаве смесь готовят путем экструзии расплава или гранулирования в расплаве. В некоторых таких вариантах осуществления обработанную в расплаве смесь готовят путем экструзии расплава. В некоторых таких вариантах осуществления экструдат, полученный экструзией из расплава, нарезают или размалывают в гранулы. В некоторых таких вариантах осуществления обработанную в расплаве смесь готовят грануляцией в расплаве.

[0053] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит глидант и/или смазочный агент.

[0054] Данное раскрытие также направлено на твердую дисперсию, содержащую Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, диспергированное в твердом матриксе, при этом твердый матрикс содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое плавкое связующее. В определенных вариантах осуществления твердая дисперсия находится в по существу некристаллической, например, аморфной форме.

[0055] В определенных вариантах осуществления соль Соединения А представляет собой моонатриевую соль (натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират).

[0056] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемым плавким связующим является поллоксер, такой как поллоксер 188, производное целлюлозы, такое как гидроксипропилцеллюлоза, или полиэтиленгликоль (ПЭГ), такой как ПЭГ 3350, моностеарат глицерина или стеариновая кислота.

[0057] В некоторых вариантах осуществления массовое отношение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к фармацевтически приемлемому плавящемуся связующему в твердой дисперсии составляет от около 1:1 до около 15:1, альтернативно, от около 3:1 до около 12:1. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к фармацевтически приемлемому плавящемуся связующему составляет около 3:1, около 4:1, около 5:1, около 6:1, около 7:1, около 8:1, около 9:1, около 10:1, около 11:1 или около 12:1. В некоторых таких вариантах осуществления отношение массы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к фармацевтически приемлемому плавящемуся

связующему составляет около 12:1.

[0058] В некоторых вариантах осуществления твердую дисперсию получают обработкой в расплаве, такой как экструзия расплава или грануляция из расплава. В определенных вариантах осуществления экструдат, полученный экструзией из расплава, нарезают или измельчают в гранулы. В определенных вариантах осуществления один или большее количество дополнительных наполнителей, таких как модификатор рН и/или дезинтегрант, включены в грануляцию из расплава.

[0059] Данное раскрытие также относится к твердому матриксу, такому как аморфная твердая дисперсия, содержащая Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемое плавкое связующее.

[0060] В определенных вариантах осуществления соль Соединения А представляет собой моонатриевую соль (натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират).

[0061] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемым плавким связующим является поллоксомер, такой как поллоксамер 188, производное целлюлозы, такое как гидроксипропилцеллюлоза, или полиэтиленгликоль (ПЭГ), такой как ПЭГ 3350.

[0062] В некоторых вариантах осуществления массовое отношение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к фармацевтически приемлемому плавящемуся связующему в твердом матриксе, таком как аморфная твердая дисперсия, составляет от около 1:1 до около 15:1, альтернативно от около 3:1 около до 12:1. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к фармацевтически приемлемому плавящему связующему составляет около 3:1, около 4:1, около 5:1, около 6:1, около 7:1, около 8:1, около 9:1, около 10:1, около 11:1 или около 12:1. В некоторых таких вариантах осуществления отношение массы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к фармацевтически приемлемому плавящему связующему составляет около 12:1.

[0063] В определенных вариантах осуществления твердый матрикс, такой как аморфная твердая дисперсия, получают обработкой в расплаве, такой как экструзия из расплава или грануляция из расплава. В определенных вариантах осуществления экструдат, полученный экструзией из расплава, нарезают или измельчают в гранулы. В определенных вариантах осуществления один или большее количество дополнительных наполнителей, таких как модификатор рН и/или дезинтегрант, включены в грануляцию из расплава.

[0064] Данное раскрытие также относится к фармацевтической композиции, содержащей гранулу, при этом гранула содержит (i) твердую дисперсию, при этом твердая дисперсия включает Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое плавкое связующее и (ii) одно или более дополнительных компонентов вне твердой дисперсии.

[0065] В определенных вариантах осуществления соль Соединения А представляет собой моонатриевую соль (натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират).

[0066] В некоторых вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в грануле в количестве от около 40 мас.% до около 80 мас.% фармацевтической композиции.

[0067] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее присутствует в грануле в количестве от около 0,5 мас.% до около 15 мас.%, предпочтительно от около 2 мас.% до около 10 мас.% фармацевтической композиции. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее представляет собой полуксомер, такой как полуксомер 188, производное целлюлозы, такое как гидроксипропилцеллюлоза, или полиэтиленгликоль (ПЭГ), такой как ПЭГ 3350.

[0068] В определенных вариантах осуществления один или большее количество дополнительных компонентов вне твердой дисперсии включают агент, модифицирующий рН. В некоторых таких вариантах осуществления модификатор рН присутствует в грануле, при этом массовое отношение Соединения А или его соли к модификатору рН составляет от около 1:1 до около 10:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 10:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 8:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 6:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 4:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 1:1. В некоторых таких вариантах осуществления агент, модифицирующий рН, представляет собой карбонат натрия, такой как моногидрат карбоната натрия.

[0069] В определенных вариантах осуществления один или большее количество дополнительных компонентов вне твердой дисперсии включают дезинтегрант. В некоторых таких вариантах осуществления дезинтегрант присутствует в грануле в количестве от около 2 мас.% до около 30 мас.% фармацевтической композиции. В некоторых таких вариантах осуществления дезинтегрант представляет собой кросповидон.

[0070] В определенных вариантах осуществления один или большее количество дополнительных компонентов вне твердой дисперсии включают глидант. В некоторых таких вариантах осуществления глидант присутствует в грануле в количестве от около 0,1 мас.% до около 5 мас.% фармацевтической композиции, альтернативно от около 0,1 мас.% до около 2 мас.% фармацевтической композиции. В некоторых таких вариантах осуществления глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

[0071] В некоторых вариантах гранулы получают обработкой в расплаве, например грануляцией в расплаве.

[0072] Данное раскрытие дополнительно направлено на способы достижения

высокой лекарственной нагрузки Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пероральной лекарственной форме.

[0073] В определенных вариантах осуществления способы включают приготовление фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль в твердом матриксе, например, в виде аморфной твердой дисперсии.

[0074] В определенных вариантах осуществления способы включают обработку в расплаве Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного фармацевтически приемлемого плавящегося связующего, такую как грануляция из расплава или экструзия из расплава.

[0075] Данное раскрытие также относится к способам лечения эндометриоза у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом способ включает введение субъекту твердой фармацевтической композиции по данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту гормона для уменьшения или ослабления потенциальных побочных эффектов Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. Например, способ может включать введение эстрогена, прогестагена, такого как прогестин, или их комбинации. Такое лечение обычно называют «терапией прикрытия». В некоторых таких вариантах осуществления терапия прикрытия включает эстрадиол и пролекарство норэтистерона, такое как ацетат норэтиндрона.

[0076] Данное раскрытие также направлено на твердые фармацевтические композиции для применения при лечении эндометриоза.

[0077] Данное раскрытие также направлено на способы лечения миомы матки у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом способ включает введение субъекту твердой фармацевтической композиции по данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту гормона для уменьшения или ослабления потенциальных побочных эффектов Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. Например, способ может включать введение эстрогена, прогестина или их комбинации. Такое лечение обычно называют «терапией прикрытия». В некоторых таких вариантах осуществления терапия прикрытия включает эстрадиол и пролекарство норэтистерона, такое как ацетат норэтиндрона.

[0078] Данное раскрытие также направлено на твердые фармацевтические композиции для применения при лечении миомы матки.

[0079] Эти и другие объекты изобретения описаны в следующих параграфах. Эти объекты не должны рассматриваться как сужающие объем изобретения.

краткое описание ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0080] Фиг.1 представляет собой технологическую схему обработки расплава.

[0081] Фиг.2 представляет собой график, показывающий профиль растворения *in vitro* для препарата F2.

[0082] Фиг. 3. Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем средней

балльной оценки дисменореи в исследовании EM-I и поддержание ответа в расширенном исследовании EM-III в течение 12 месяцев.

[0083] Фиг. 4. Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем средних значений NMPP в исследовании EM-I и поддержание ответа в его расширенном исследовании EM-III в течение 12 месяцев.

[0084] Фиг. 5. Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем средних баллов по шкале диспареунии в исследовании EM-I и поддержание ответа в расширенном исследовании EM-III в течение 12 месяцев

[0085] Фиг. 6. Диаграммы с Z-показателем МПК (минеральная плотность кости - BMD - bone mineral density) поясничного отдела позвоночника в начале исследования, на 6 и 12 месяцах для 150 мг элаголикса QD и 200 мг элаголикса BID.

[0086] Фиг. 7. Демонстрирует, что результат подсчета количества облегчающих таблеток опиоидов, представленный в виде среднего процента изменяется относительно начального уровня. Достоверность по сравнению с плацебо указана для $P < .05$ (*) и $P < .001$ (***) из модели ANCOVA. Месяц=35-дневный интервал.

[0087] Фиг. 8. Демонстрирует, что начальные T-баллы усталости по шкале Promis SF-6a в среднем были более чем на 1 CO выше нормы в популяции [среднее=50; CO=10]. ** обозначает $P < 0,01$; ** демонстрирует статистическую достоверность для плечей элаголикса по сравнению с плацебо из модели ANOVA для усталости, включая лечение в качестве основного фактора. Максимальный SF-6a T-показатель=76,8.

[0088] Фиг. 9. Демонстрирует, что элаголикс снижает показатель усталости от начального уровня у пациентов с эндометриозом. Статистическая достоверность по сравнению с плацебо, $P < 0,05$, $< 0,01$, $< 0,001$ (*, **, ***), из модели ANCOVA для утомления продемонстрирована, включая лечение в качестве основного фактора и исходную усталость в качестве ковариации, которая сравнивала каждую группу лечения с плацебо.

[0089] Фиг. 10. Результаты стабильности приведены для препаратов № 1-5. Продукт разложения, лактам, использовали в качестве показателя стабильности, поскольку он наиболее чувствителен к изменениям pH в препарате. Результаты исследований стабильности препаратов № 1-5

[0090] Фиг. 11. Результаты стабильности приведены для **препаратов А и В**. Продукт разложения, лактам, использовали в качестве показателя стабильности, поскольку он наиболее чувствителен к изменениям pH в препарате.

подробное описание СУЩНОСТИ изобретения

[0091] Данное подробное описание предназначено только для ознакомления других специалистов в данной области техники с данным изобретением, его принципами и его практическим применением, чтобы другие специалисты в данной области техники могли адаптировать и применять изобретение в его многочисленных формах, так как оно может лучше всего подходить для требований конкретного применения. Данное описание и его конкретные примеры предназначены только для иллюстрации. Следовательно, данное

изобретение не ограничено вариантами осуществления, описанными в данной заявке на патент, и может быть различным образом модифицировано.

[0092] А. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0093] Используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение:

[0094] Используемый в данном документе термин «АФИ» означает «активный фармацевтический ингредиент». Предпочтительный АФИ, раскрытый в данном описании, представляет собой 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) масляную кислоту (Соединение А) или ее фармацевтически приемлемую соль и, предпочтительно, представляет собой натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метокси-фенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н- пиримидин-1-ил] -1-фенил-этиламино) бутират.

[0095] Используемый в данном документе термин «твердый матрикс» относится к молекулярной смеси АФИ и одного или большего количества плавящихся связующих веществ. В одном варианте осуществления твердый матрикс может представлять собой аморфную и кристаллическую твердую дисперсию. АФИ может быть диспергирован в виде аморфных кластеров или кристаллических частиц в матриксе, и/или АФИ может быть молекулярно диспергирован и/или распределен по всему матриксу. Различные типы твердых дисперсий можно различить по их молекулярному расположению. Эти различные типы твердых дисперсий включают, но не ограничиваются ими, (1) эвтектические смеси; (2) твердые растворы, в которых матрикс находится в кристаллическом состоянии, включая непрерывные твердые растворы, прерывистые твердые растворы, твердые растворы замещения и твердые растворы внедрения; и (3) стеклянные растворы, где матрикс находится в аморфном состоянии, а АФИ молекулярно распределен по всему матриксу. Используемый в данном документе термин «молекулярно диспергированный» относится к случайному распределению соединения (например, Соединение А или его соли) с полимером. В некоторых вариантах осуществления соединение может быть диспергировано в матриксе, образованным полимером в его твердом состоянии, так что соединение иммобилизовано в его аморфной форме.

[0096] Используемый в данном документе термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и, необязательно, один или большее количество фармацевтически приемлемых наполнителей.

[0097] Термин «фармацевтически приемлемый» используется прилагательно для обозначения того, что модифицированное существительное подходит для применения в качестве фармацевтического продукта для человека или в качестве части фармацевтического продукта для человека.

[0098] Термин «субъект» включает людей и других приматов, а также других млекопитающих. Термин субъект включает, например, здоровую женщину в

пременопаузе, а также пациентку, имеющую, например, эндометриоз или миому матки. В определенных вариантах субъектом является человек. В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой взрослую самку человека. В определенных вариантах осуществления субъектом является женщина, обычно женщина в пременопаузе, имеющая эндометриоз. В определенных вариантах осуществления субъектом является женщина, обычно женщина в пременопаузе, страдающая миомой матки.

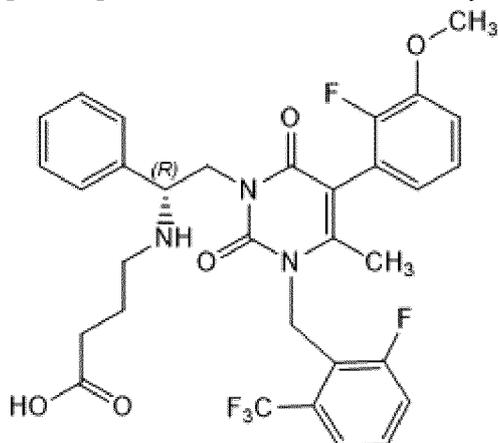
[0099] Термин «терапевтически эффективное количество» означает достаточное количество АФИ или фармацевтической композиции для лечения состояния, расстройства или заболевания при разумном соотношении польза/риск, применимом к любому медицинскому лечению.

[00100] Термины «лечить», «лечение» и «процесс лечения» относятся к способу облегчения или устранения состояния, расстройства или заболевания и/или признаков и/или сопутствующих симптомов.

[00101] В. ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЕЩЕСТВО

[00102] Фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент: 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2H-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) масляную кислоту (Соединение А) или ее фармацевтически приемлемую соль.

[00103] Соединение А имеет следующую формулу:



[00104]

[00105] Соединение А является перорально активным непептидным антагонистом GnRH и отличается от других агонистов GnRH и инъеклируемых (пептидных) антагонистов GnRH. Соединение А вызывает дозозависимое подавление гормонов гипофиза и яичников у женщин. Способы получения Соединения А и его фармацевтически приемлемой соли, а также аналогичных соединений описаны в WO 2001/055119, WO 2005/007165 и заявке РСТ WO2017/221144, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. Дейтерированный вариант лекарственного вещества также рассматривается как входящий в объем данного изобретения. Дейтерированные версии лекарственного вещества описаны в патентной

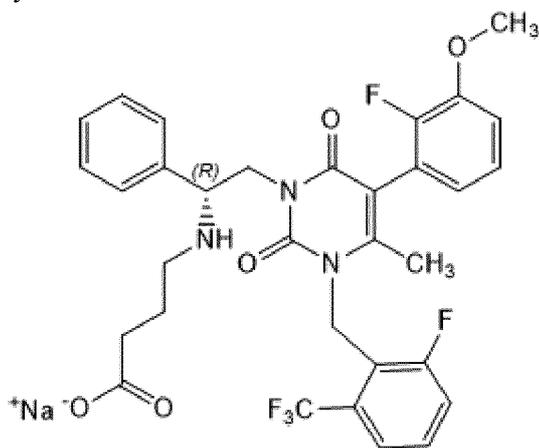
заявке CN108129400 А, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Элаголикс и элаголикс натрия используются взаимозаменяемо для обозначения лекарственного вещества. Если не указано иное, элаголикс подразумевает элаголикс натрия в пределах его объема. В некоторых вариантах осуществления 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) масляная кислота существует в цвиттер-ионной форме. Например, и карбоновая кислота, и третичный амин являются ионизированными, и, таким образом, молекула не имеет общего заряда, но имеет разделение заряда. Такие цвиттер-ионные формы включены в объем термина «Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль».

[00106] Константы диссоциации кислоты определяли методом потенциометрического титрования. Значения рКа для элаголикс составляют 4,0 (А) и 7,9 (В). Исходя из значений рКа и молекулярной структуры, существуют три формы, которые могут существовать при различных рН для элаголикса. Первой является XH_2^+ , в которой карбоновая кислота не ионизирована, а молекула вторичного амина ионизирована; указанная молекула имеет общий заряд +1, и основную форму при рН ниже 4,0. Второй является XH , в которой и карбоновая кислота, и третичный амин ионизированы. Молекула является цвиттер-ионной по природе, т.е. молекула не имеет общего заряда, но имеет разделение заряда; это основная форма элаголикса при рН от 4,0 до 7,9. Третьей - X^- , в которой карбоновая кислота ионизирована, а третичный амин - нет. Молекула имеет общий заряд -1; это основная форма элаголикса при рН около 7,9.

[00107] Соединение А может присутствовать в фармацевтической композиции в форме кислотных или основных аддитивных солей. Кислотно-аддитивные соли свободных аминосоединений по данному изобретению могут быть получены способами, хорошо известными в данной области, и могут быть получены из органических и неорганических кислот. Подходящие органические кислоты включают малеиновую, фумаровую, бензойную, аскорбиновую, янтарную, метансульфоновую, уксусную, трифторуксусную, щавелевую, пропионовую, винную, салициловую, лимонную, глюконовую, молочную, миндальную, коричную, аспарагиновую, стеариновую, пальмитиновую, гликолевую, глутаминовую и бензолсульфоновую кислоты. Подходящие неорганические кислоты включают соляную, бромистоводородную, серную, фосфорную и азотную кислоты. Подходящие соли присоединения оснований включают те соли, которые образуются с карбоксилатным анионом, и включают соли, образованные с органическими и неорганическими катионами, такими как соли, выбранные из щелочных и щелочноземельных металлов (например, лития, натрия, калия, магния, бария и кальция), а также ион аммония и его замещенные производные (например, дибензиламмоний, бензиламмоний, 2-гидроксиэтиламмоний и тому подобное). Таким образом, термин «фармацевтически приемлемая соль» Соединения А предназначен для охвата любых и всех приемлемых солевых форм.

[00108] В некоторых вариантах Соединение А присутствует в фармацевтической

композиции в форме фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль Соединения А представляет собой натриевую соль Соединения А. Мононатриевая соль Соединения А имеет молекулярную формулу $C_{32}H_{29}F_5N_3O_5Na$, что соответствует молекулярной массе около 653,6 (соль) и около 631,6 (свободная форма). Мононатриевая соль Соединения А имеет следующую формулу:



[00109] В определенных вариантах осуществления мононатриевая соль находится в форме аморфного твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления мононатриевая соль находится в кристаллической или частично кристаллической форме.

[00110] Используемые в данном документе и в отсутствие конкретной ссылки на конкретную фармацевтически приемлемую соль Соединения А любые дозы, выраженные в миллиграммах или в массовых процентах, или в соотношении с другим ингредиентом, следует принимать как относящиеся к количеству Соединения А в свободной форме.

[00111] В определенных вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 45 мг до около 450 мг Соединения А. В некоторых вариантах осуществления количество Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 50 мг до около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления количество Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 100 мг до около 350 мг. В других таких вариантах осуществления количество Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 190 мг до около 210 мг, предпочтительно около 200 мг. В других вариантах осуществления количество Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 290 мг до около 310 мг, предпочтительно около 300 мг.

[00112] В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция обеспечивает высокую лекарственную нагрузку. Например, в вариантах осуществления, отличающаяся тем, что указанная композиция представляет собой таблетку, таблетка может содержать по меньшей мере 20% лекарственного вещества, по меньшей мере 25% лекарственного вещества, по меньшей мере 30% лекарственного вещества, по меньшей мере 35% лекарственного вещества, по меньшей мере 40%

лекарственного вещества по меньшей мере 45% лекарственного вещества, по меньшей мере 50% лекарственного вещества, по меньшей мере 55% лекарственного вещества или по меньшей мере 60% лекарственного вещества. Альтернативно, таблетка может содержать около 40%, около 41%, около 42%, около 43%, около 44%, около 45%, около 46%, около 47%, около 48%, около 49%, около 50%, около 51%, около 52%, около 53%, около 54%, около 55%, около 56%, около 57%, около 58%, около 59%, около 60%, около 61%, около 62%, около 63%, около 64% или около 65% лекарственного вещества. В качестве другого примера, в вариантах осуществления, отличающаяся тем, что указанная композиция представляет собой таблетку, фармацевтическая композиция содержит 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират, такой как, по меньшей мере, 40%, по меньшей мере, 45%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 55% или, по меньшей мере, 60% натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират. Альтернативно, таблетка может содержать около 40%, около 41%, около 42%, около 43%, около 44%, около 45%, около 46%, около 47%, около 48%, около 49%, около 50%, около 51%, около 52%, около 53%, около 54%, около 55%, около 56%, около 57%, около 58%, около 59%, около 60%, около 61%, около 62%, около 63%, около 64% или около 65% натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутирата.

[00113] С. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[00114] Твердые фармацевтические композиции, содержащие Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть использованы для лечения эндометриоза или миомы матки. Твердые фармацевтические композиции или формы дозирования, как описано в данном документе, предпочтительно могут представлять собой пероральные формы дозирования, которые можно вводить людям. Твердая пероральная форма дозирования может быть в форме, например, капсул, гранул, гранулятов, пелетов, пилюль, порошков и/или таблеток.

[00115] Данное раскрытие обеспечивает фармацевтические препараты и функциональные наполнители, чтобы, в частности, обеспечить высокую лекарственную нагрузку Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в пероральной лекарственной форме.

[00116] В определенных вариантах осуществления раскрытые твердые фармацевтические композиции содержат, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое плавкое связующее. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее включает плавкий полимер, плавкое производное глицерида, плавкий полиол, плавкий полисахарид, плавкое производное целлюлозы, плавкий повидон, плавкий амфифил или их комбинацию. В некоторых таких вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция дополнительно

содержит необязательный пластификатор.

[00117] В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее содержит плавкий полимер. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее содержит гидрофильный плавкий полимер. Например, фармацевтически приемлемым плавким связующим может быть полиалкиленгликоль, такой как полиэтиленгликоль (ПЭГ), или поллоксамер. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее содержит ПЭГ 3350. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее содержит поллоксамер 188. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтически приемлемый плавкий полимер содержит амфифильный полимер. Например, фармацевтически приемлемым плавким связующим может быть привитой сополимер поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтиленгликоль. В некоторых таких вариантах осуществления плавкий полимер может быть выбран из сополимера N-виниллактама, полиалкиленгликоля, полиакрилата, полиметакрилата, полиакриламида, поливинилового спирта, винилацетатного полимера или их комбинаций.

[00118] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее содержит плавкое производное глицерида, такое как полиоксилглицерид, бегеноил полиоксил-8 глицерид или глицерилмоностеарат. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее включает плавкий полиол, такой как мальтит или изомальт. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее включает плавкий полисахарид, такой как мальтодекстрин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее содержит плавкое производное целлюлозы, такое как гидроксипропилцеллюлоза. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее включает плавкий повидон, такой как коповидон. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее содержит плавкий амфифил, такой как d- α токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат.

[00119] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 мас.% до около 20 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 2 мас.% до около 10 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 3 мас.% до около 8 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое плавкое связующее присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 4 мас.% до около 6 мас.%

(мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит около 5 мас.% фармацевтически приемлемого плавящегося связующего.

[00120] В некоторых вариантах осуществления плавкий связующий материал представляет собой полиэтиленгликоль (ПЭГ), такой как ПЭГ 1450, ПЭГ 3350, ПЭГ 4000, ПЭГ 6000 или ПЭГ 8000. В определенных вариантах осуществления плавкий связующий материал представляет собой ПЭГ 3350. В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 мас.% до около 20 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 2 мас.% до около 10 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 3 мас.% до около 8 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 4 мас.% до около 6 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит около 4,8 мас.% полиэтиленгликоля, такого как ПЭГ 3350.

[00121] В некоторых вариантах осуществления отношение массы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к фармацевтически приемлемому плавящему связующему составляет от около 1:1 до около 15:1, альтернативно, от около 3:1 до около 12:1. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к фармацевтически приемлемому плавящему связующему составляет около 3:1, около 4:1, около 5:1, около 6:1, около 7:1, около 8:1, около 9:1, около 10:1, около 11:1 или около 12:1. В некоторых таких вариантах осуществления отношение массы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к фармацевтически приемлемому плавящему связующему составляет около 12:1.

[00122] В некоторых вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемое плавкое связующее и, необязательно, один или большее количество дополнительных наполнителей смешивают, предпочтительно, путем обработки в расплаве. Возможны по меньшей мере два типа взаимодействия между соединением А или его фармацевтически приемлемой солью, фармацевтически приемлемым плавким связующим и необязательными дополнительными наполнителями. В некоторых вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемое плавкое связующее образуют однофазную систему, где АФИ смешивается со связующим. В некоторых вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемое плавкое связующее образуют многофазную систему, отличающаяся тем, что АФИ-связующее физически смешано с другими наполнителями в

матриксe.

[00123] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит следующие компоненты: Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемое плавкое связующее и, необязательно, один или большее количество дополнительных наполнителей. В определенных вариантах осуществления два или более компонента композиции смешиваются друг с другом. В некоторых таких вариантах осуществления смешиваемость зависит от свойств компонентов и/или от условий обработки (например, время и/или температура плавления). В некоторых таких вариантах осуществления два или более компонента композиции полностью смешиваются друг с другом. Например, в некоторых вариантах осуществления 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират и фармацевтически приемлемое плавкое связующее полностью смешиваются друг с другом. В некоторых таких вариантах осуществления смешивающиеся компоненты могут быть объединены для образования однофазной системы. В других таких вариантах осуществления два или более компонентов композиции являются только частично смешиваемыми или несмешивающимися друг с другом. В некоторых таких вариантах осуществления частично смешивающиеся или несмешивающиеся компоненты могут быть объединены для формирования многофазной системы. Многофазная система может, например, характеризоваться двумя различными фазами. Например, в некоторых вариантах осуществления 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират и фармацевтически приемлемое плавкое связующее смешиваются только частично. В некоторых таких вариантах осуществления многофазная система содержит АФИ, молекулярно диспергированный в матриксe, и АФИ в отдельной фазе, смешанной с матриксом. В качестве другого примера, в определенных вариантах осуществления, рН-модифицирующий агент, такой как карбонат натрия, и фармацевтически приемлемое плавкое связующее не смешиваются. В некоторых таких вариантах осуществления многофазная система содержит АФИ, молекулярно диспергированный в матриксe, и агент, модифицирующий рН, в отдельной фазе, смешанной с матриксом.

[00124] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое плавкое связующее. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает аморфное Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает аморфный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-

дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемым плавким связующим является полиэтиленгликоль, такой как ПЭГ 3350. В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит частицы лекарственного средства, смешанные с твердой дисперсией. В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит твердую дисперсию, содержащую Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, молекулярно диспергированные в плавком связующем, а также Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, смешанные с твердой дисперсией.

[00125] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит многофазную систему, такую как двухфазная система. В определенных вариантах осуществления многофазная система содержит АФИ как в виде молекулярной дисперсии в плавком связующем матриксе, так и АФИ в отдельной фазе, смешанной с плавким связующим матриксом. В определенных вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль молекулярно диспергированы в плавком связующем матриксе. В некоторых вариантах осуществления натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират молекулярно диспергирован в плавком связующем матриксе. В некоторых вариантах осуществления плавкий связующий компонент молекулярно диспергирован в твердом матриксе, содержащем Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество дополнительных наполнителей также присутствуют в твердой фармацевтической композиции (например, в смеси с плавким связующим матриксом). В некоторых вариантах осуществления плавкий связующий компонент молекулярно диспергирован в твердом матриксе, содержащем Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль.

[00126] Лекарственные средства, вводимые через пероральные твердые лекарственные формы, должны раствориться *in vivo* до того, как произойдет системное всасывание. Существует ряд факторов, которые влияют на растворение лекарственного средства, включая физико-химические свойства лекарственного вещества.

[00127] В некоторых вариантах осуществления растворение оценивают с использованием аппарата USP II в 900 мл фосфата натрия, рН 6,8, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин. В некоторых вариантах осуществления растворение оценивают с использованием аппарата USP II в 900 мл соляной кислоты, рН 1,2, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин. Аналитическое завершение может быть выполнено с помощью системы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым (ММ) детектированием

[00128] Твердые фармацевтические композиции, описанные в данном документе, как правило, представляют собой твердые пероральные лекарственные формы, предпочтительно в форме таблетки и, более предпочтительно, таблетки с немедленным

высвобождением. В некоторых вариантах осуществления таблетка с немедленным высвобождением высвобождает по меньшей мере 50% Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли за 45 минут, как измеренно с использованием устройства USP II, в 900 мл фосфата натрия, pH 6,8, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин. В некоторых вариантах осуществления таблетка с немедленным высвобождением высвобождает, по меньшей мере, 80% Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли за 60 минут, как измеренно с использованием устройства USP II, в 900 мл фосфата натрия, pH 6,8, при 37°C и скорости лопасти 50 об/мин. В некоторых вариантах осуществления pH, равный 1,2, измеренный с использованием устройства USP II, в 900 мл в 0,1 н. HCl при 37°C.

[00129] Твердые пероральные лекарственные формы, описанные в данном документе, обычно будут в форме таблетки. Предоставление таблетки с определенными фармакокинетическими параметрами является особым преимуществом, обеспечиваемым данным изобретением. Фармакокинетические параметры относятся к любым подходящим фармакокинетическим параметрам, таким как $T_{\text{макс}}$, $C_{\text{макс}}$ и AUC. Параметры должны измеряться в соответствии со стандартами и практикой, которые были бы приемлемы для фармацевтического регуляторного агентства, такого как FDA, EMA, MHLW или ВОЗ. Значения могут основываться на измерениях, проводимых через соответствующие интервалы после времени приема таблеток, например каждый час, или через все более редкие интервалы отбора проб, например через 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 и 24 часа после проглатывания. Фармакокинетические параметры могут быть оценены либо после однократного введения лекарственного средства, либо в устойчивом состоянии, предпочтительно после однократного введения. В определенных вариантах осуществления фармакокинетические параметры определяют после однократного введения фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления фармакокинетические параметры определяют в режиме многократного дозирования. Например, фармакокинетические параметры могут быть определены после нескольких интервалов дозирования, *например*, в устойчивом состоянии. Фармакокинетические параметры могут быть оценены в условиях голодания или кормления, предпочтительно в условиях голодания.

[00130] $C_{\text{макс}}$ относится к пиковой концентрации и, в частности, к максимальной наблюдаемой концентрации лекарственного средства в плазме/сыворотке. $T_{\text{макс}}$ относится ко времени достижения максимальной концентрации. AUC_t относится к области под кривой концентрация-время в плазме, где t - время последней измеряемой концентрации в плазме в исследовании. AUC_{∞} относится к площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от нуля до бесконечности после однократного приема.

[00131] В некоторых вариантах осуществления обеспечивается твердая пероральная форма дозирования (в частности, таблетка), как описано в данном документе, для которой 90% доверительный интервал log-трансформированного $C_{\text{макс}}$, логарифмированного AUC_t и/или log трансформированный AUC_{∞} для Соединения А или

его фармацевтически приемлемой соли в популяции людей полностью находится в диапазоне 80-125% от \log -трансформированного C_{\max} , \log -трансформированного AUC_t и/или \log -трансформированного AUC_{∞} , соответственно от эталонной таблетки, причем эталонная таблетка содержит натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират в количестве, эквивалентном около 200 мг Соединения А; полиэтиленгликоль 3350; моногидрат карбоната натрия; кросповидон; коллоидный диоксид кремния; стеарат магния; и необязательное пленочное покрытие.

[00132] В некоторых вариантах осуществления предоставляется твердая пероральная форма дозирования (в частности, таблетка), как описано в данном документе, для которой 90% доверительный интервал \log -трансформированного C_{\max} , логарифмированного AUC_t и/или \log трансформированный AUC_{∞} для Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в популяции людей полностью попадает в диапазон 80-125% от \log -трансформированного C_{\max} , \log -трансформированного AUC_t и/или \log -трансформированного AUC_{∞} , соответственно от эталонной таблетки, причем эталонная таблетка содержит натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират в количестве, эквивалентном около 300 мг Соединения А; полиэтиленгликоль 3350; моногидрат карбоната натрия; кросповидон; коллоидный диоксид кремния; стеарат магния; и необязательное пленочное покрытие.

[00133] В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная форма дозирования (в частности, таблетка) предоставляется, как описано в данном документе, при этом доза включает натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират в количестве эквивалентно около 300 мг Соединения А, и при этом лекарственная форма при введении в виде однократной дозы популяции людей обеспечивает среднее значение C_{\max} от около 1490 нг/мл до около 2340 нг/мл, среднее значение AUC_t от около 3770 нг · ч/мл до около 5900 нг · ч/мл и/или среднее значение AUC_{∞} от около 3780 нг · ч/мл до около 5910 нг · ч/мл для популяции людей. В некоторых таких вариантах осуществления твердую пероральную лекарственную форму вводят в условиях натоцак.

[00134] В некоторых вариантах осуществления введение твердой фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, приводит к быстрому подавлению уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и/или фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у пациентки с эндометриозом или миомой матки. В некоторых вариантах осуществления введение твердой фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, приводит к частичному или практически полному подавлению уровней эстрадиола у пациентки с эндометриозом или миомой матки. В некоторых таких вариантах осуществления уровни эстрадиола составляют менее чем

около 50 пг/мл. В некоторых таких вариантах осуществления уровни эстрадиола составляют от около 20 до около 50 пг/мл. В некоторых таких вариантах осуществления уровни эстрадиола составляют менее чем около 20 пг/мл. В некоторых таких вариантах осуществления уровни эстрадиола составляют менее чем около 12 пг/мл (например, ниже самого низкого предела количественного определения).

[00135] Твердые фармацевтические композиции могут содержать другие наполнители, такие как наполнители, которые действуют как наполнители, связующие, дезинтегранты, глиданты и смазки. Таким образом, твердая фармацевтическая композиция, содержащая Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, дополнительно необязательно содержит один или большее количество обычных фармацевтически приемлемых наполнителей.

[00136] В определенных вариантах осуществления раскрытые твердые фармацевтические композиции содержат, по меньшей мере, один эксципиент, который функционирует в качестве наполнителя. Наполнители могут включать полиолы, такие как декстроза, изомальт, маннит, сорбит, лактоза и сахароза; натуральный или предварительно желатинизированный картофельный или кукурузный крахмал; микрокристаллическая целлюлоза (*например*, Avicel®); или их комбинации. Примеры подходящих наполнителей включают маннит, такой как высушенный распылением маннит (*например*, Pearlitol® 100SD, Pearlitol® 200SD); прежелатинизированный крахмал, такой как Starch 1500®; микрокристаллическую целлюлозу, такую как Avicel®; моногидрат лактозы, такой как Foremost® 316 Fast Flo®; смеси производных изомальтулозы, таких как galenIQ™ 720; и другие подходящие наполнители и их комбинации.

[00137] В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 5% до около 70 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 10% до около 60 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 20 мас.% до около 50 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 30 мас.% до около 45 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции.

[00138] В некоторых вариантах осуществления твердые фармацевтические композиции, содержащие Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, включают агент, модифицирующий рН.

[00139] В некоторых вариантах осуществления агент, модифицирующий рН, присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 3 мас.% до около 50 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых таких вариантах осуществления агент, модифицирующий рН, присутствует в количестве, в

котором отношение массы Соединения А или его соли к агенту, изменяющему рН, составляет от около 1:1 до около 10:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 10:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 8:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 6:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 4:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 1:1.

[00140] В некоторых вариантах осуществления отношение массы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к модификатору рН составляет от около 1:1 до около 10:1. В некоторых вариантах осуществления отношение массы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к модификатору рН составляет от около 2:1 до около 3:1. В некоторых вариантах осуществления отношение массы Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли к модификатору рН составляет около 2:1.

[00141] В некоторых вариантах осуществления модификатор рН включает ацетат натрия, бикарбонат натрия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, фосфат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат калия, фосфат калия, ацетат магния, бикарбонат магния, карбонат магния, фосфат магния или их комбинации.

[00142] В определенных вариантах осуществления агент, модифицирующий рН, представляет собой карбонат натрия, такой как моногидрат карбоната натрия или безводный карбонат натрия.

[00143] В некоторых вариантах осуществления карбонат натрия присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 3% до около 50 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления карбонат натрия присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве, в котором массовое отношение Соединения А или его соли к карбонату натрия составляет от около 1:1 до около 10:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 10:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 8:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 6:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 4:1. Альтернативно, соотношение составляет от около 2:1 до около 1:1.

[00144] Как используется в данном документе, и в отсутствие конкретной ссылки на конкретную гидратную (или безводную) форму карбоната натрия любые количества, выраженные в миллиграммах или в массовых процентах, или в виде соотношения с другим ингредиентом, должны приниматься ссылающиеся на количество моногидрата карбоната натрия.

[00145] В некоторых вариантах осуществления модификатор рН содержит слабые основания с $pK_a \geq 6$, такие как аргинин, лизин, гистидин или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления модификатор рН включает полимерные основы, такие как поли(мет) акрилатные полимеры (Eudragit E 100, Eudragit E 12, Eudragit E 5, Eudragit EPO) или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления модификатор рН включает ионообменные смолы, такие как Amberlite IRA96RF, Amberlite IRA 67 или их комбинации.

[00146] В определенных вариантах осуществления раскрытые твердые фармацевтические композиции содержат, по меньшей мере, один эксципиент, который действует как глидант. Глиданты могут включать, например, коллоидный диоксид кремния, включая высокодисперсный диоксид кремния (Aerosil®) или любой другой подходящий глидант, такой как животные или растительные жиры или воски.

[00147] В некоторых вариантах осуществления глидант присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 мас.% до около 5 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления глидант присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 мас.% до около 2 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления глидант присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 0,3 мас.% до около 3 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления глидант присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 1% до около 3 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления глидант присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 1% до около 2 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит около 1,6 мас.% глиданта. В определенных вариантах осуществления глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

[00148] В определенных вариантах осуществления глидант включен во внутригранулярную часть твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления внутригранулярная часть твердой фармацевтической композиции содержит глидант в количестве от около 0,1 мас.% до около 5 мас.% (мас./мас.) в расчете на массу всей фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления внутригранулярная часть твердой фармацевтической композиции содержит глидант в количестве от около 0,5 мас.% до около 3 мас.% (мас./мас.) в расчете на массу всей фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления внутригранулярная часть твердой фармацевтической композиции содержит около 1 мас.% (мас./мас.) глиданта в расчете на массу всей фармацевтической композиции.

[00149] В некоторых вариантах осуществления глидант включен во внешнегранулярную часть твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления внешнегранулярная часть твердой фармацевтической композиции содержит глидант в количестве от около 0,1 мас.% до около 5 мас.% (мас./мас.) в расчете на массу всей фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления внешнегранулярная часть твердой фармацевтической композиции содержит глидант в количестве от около 0,5 мас.% до около 2 мас.% (мас./мас.) в расчете на массу всей фармацевтической композиции. В определенных

вариантах осуществления внешнегранулярная часть твердой фармацевтической композиции содержит около 0,6 мас.% (мас./мас.) глиданта в расчете на массу всей фармацевтической композиции.

[00150] В определенных вариантах осуществления глидант включен как во внутригранулярную часть, так и во внешнегранулярную часть твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления внутригранулярная часть твердой фармацевтической композиции содержит глидант в количестве от около 0,1 мас.% до около 5 мас.% (мас./мас.) в расчете на массу всей фармацевтической композиции и внешнегранулярная часть твердой фармацевтической композиции содержит глидант в количестве от около 0,1 мас.% до около 5 мас.% (мас./мас.) в расчете на массу всей фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления внутригранулярная часть твердой фармацевтической композиции содержит глидант в количестве от около 0,5% до около 3 мас.% (мас./мас.) в расчете на массу всей фармацевтической композиции и внешнегранулярная часть твердой фармацевтической композиции содержит глидант в количестве от около 0,5 мас.% до около 2 мас.% (мас./мас.) в расчете на массу всей фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления внутригранулярная часть твердой фармацевтической композиции содержит глидант в количестве около 1 мас.% (мас./мас.) в расчете на массу всей фармацевтической композиции и внешнегранулярная часть твердой фармацевтической композиции содержит глидант в количестве около 0,6% мас.% (мас./мас.) в расчете на массу всей фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления коллоидный диоксид кремния используется в качестве глиданта на уровне около 1,6 мас.% композиции с добавлением около 1% внутригранулярного и около 0,6% добавленного внешнегранулярного.

[00151] В определенных вариантах осуществления раскрытые твердые фармацевтические композиции содержат, по меньшей мере, один эксципиент, который функционирует в качестве смазочного вещества. Смазочные вещества могут включать, например, стеараты магния и кальция, стеарилфумарат натрия, тальк или любой другой подходящий смазочный материал.

[00152] В определенных вариантах осуществления смазочное вещество присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 мас.% до около 5 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления смазочное вещество присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 0,3 мас.% до около 3 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления смазочное вещество присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 0,5 мас.% до около 1,5 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит около 1 мас.% смазочного вещества. В определенных вариантах осуществления смазочное вещество представляет собой стеарат магния.

[00153] В определенных вариантах осуществления смазочное вещество включено во внешнегранулярную часть твердой фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления внешнегранулярная часть твердой фармацевтической композиции содержит смазочное вещество в количестве от около 0,1 мас.% до около 5 мас.% (мас./мас.) в расчете на массу всей фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления внешнегранулярная часть твердой фармацевтической композиции содержит смазочное вещество в количестве от около 0,3 мас.% до около 3 мас.% (мас./мас.) в расчете на массу всей фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния используется в качестве смазочного вещества, а стеарат магния находится во внешнегранулярной части.

[00154] В определенных вариантах осуществления раскрытые твердые фармацевтические композиции содержат, по меньшей мере, один эксципиент, который действует как дезинтегрант. Дезинтегранты могут включать, например, сшитые полимеры, такие как сшитые модифицированные крахмалы, сшитый поливинилпирролидон, также известный как кросповидон, и сшитая карбоксиметилцеллюлоза, также известная как кроскармеллоза.

[00155] В некоторых вариантах осуществления дезинтегрант присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 мас.% до около 30 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления дезинтегрант присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 2 мас.% до около 8 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления дезинтегрант присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 4 мас.% до около 6 мас.% (мас./мас.) твердой фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит около 4,7% по массе дезинтегранта. В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит около 4,8 мас.% дезинтегранта. В определенных вариантах осуществления дезинтегрант представляет собой кросповидон.

[00156] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, которая может быть покрыта любым подходящим покрытием, таким как пленочное покрытие. Пленочное покрытие может быть использовано, например, для облегчения проглатывания таблетки. Пленочное покрытие также может быть использовано для улучшения вкуса и обеспечения элегантного внешнего вида. Пленочное покрытие может содержать привитой сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, такой как Opadry® II и Kollicoat® HB. Пленочное покрытие также может содержать тальк в качестве антиадгезива. Пленочное покрытие может составлять менее чем около 5 мас.% таблетки.

[00157] По меньшей мере, в одном аспекте Данное раскрытие направлено на предоставление Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в одной стабильной твердой пероральной лекарственной форме, которая является

фармакологически эффективной и физически приемлемой. Твердые оральные лекарственные формы, раскрытые в данном описании, предназначены для фармацевтического применения у людей. Соответственно, они должны быть подходящего размера и массы для перорального введения человеку (например, они должны иметь общую массу менее чем около 1,6 г), а также быть терапевтически эффективными. Чтобы облегчить потребление такой лекарственной формы млекопитающим, лекарственная форма может иметь соответствующую форму, такую как круглая или удлиненная форма.

[00158] Данное раскрытие относится к твердым фармацевтическим композициям, содержащим Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, приготовленные в виде твердой дисперсии. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает фармацевтически приемлемое плавкое связующее. В определенных вариантах осуществления соль Соединения А представляет собой моонатриевую соль (натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират). В некоторых таких вариантах осуществления соль Соединения А представляет собой аморфный натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират.

[00159] В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, которая содержит твердый матрикс, такой как аморфная твердая дисперсия, при этом твердый матрикс, такой как аморфная твердая дисперсия, включает (i) соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) фармацевтически приемлемое плавкое связующее. В некоторых таких вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой моонатриевую соль Соединения А (натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират). В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтически приемлемым плавким связующим является полиэтиленгликоль, такой как ПЭГ 3350. В определенных вариантах осуществления твердый матрикс или аморфная твердая дисперсия дополнительно содержит глидант. Глидант и дезинтегрант могут быть физически смешаны в многофазном матриксе. В некоторых таких вариантах осуществления глидант представляет собой диоксид кремния. В определенных вариантах осуществления твердый матрикс, такой как аморфная твердая дисперсия, дополнительно содержит дезинтегрант. В некоторых таких вариантах осуществления дезинтегрант представляет собой кросповидон.

[00160] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция по изобретению представляет собой таблетку, содержащую (i) какое-то количество Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и (ii) фармацевтически приемлемое плавкое связующее. В некоторых таких вариантах осуществления количество Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 200 мг. В некоторых таких вариантах осуществления количество

Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 300 мг. В некоторых таких вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой моонатриевую соль Соединения А (например, присутствует в таблетке в количестве около 207 мг или в количестве около 310 мг). Высокая лекарственная нагрузка представляет собой особую проблему для этого лекарственного вещества, которая является уникальной проблемой при формулировании. В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит твердый матрикс, такой как аморфная твердая дисперсия. В некоторых таких вариантах осуществления, по меньшей мере, часть количества Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли молекулярно диспергировано в твердом матриксе, таком как аморфная твердая дисперсия. В некоторых таких вариантах осуществления, по меньшей мере, часть количества Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли смешивают с твердым матриксом, таким как аморфная твердая дисперсия. В некоторых таких вариантах осуществления модификатор рН смешивают с твердым матриксом, таким как аморфная твердая дисперсия. В определенных вариантах осуществления твердый матрикс, такой как аморфная твердая дисперсия, дополнительно содержит глидант. В некоторых таких вариантах осуществления глидант представляет собой диоксид кремния. В определенных вариантах осуществления твердый матрикс, такой как аморфная твердая дисперсия, дополнительно содержит дезинтегрант. В некоторых таких вариантах осуществления дезинтегрант представляет собой кросповидон. В определенных вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой моонатриевую соль Соединения А (натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемым плавким связующим является полиэтиленгликоль, такой как ПЭГ 3350.

[00161] Например, как указано в Таблице 1 и Таблице 2, раскрытые твердые фармацевтические композиции могут включать один или большее количество наполнителей, дезинтеграторов, глидантов и/или смазочных веществ в комбинации с активным агентом и фармацевтически приемлемым плавким связующим.

[00162] Соединение А, указанное в Таблице 1 и Таблице 2 ниже, представляет собой натриевую соль Соединения А, и соответствующий массовый процент приведен в расчете на эту форму соли.

[00163] Таблица 1. Иллюстративные препараты.

Ингредиент	Функция	Количество		%		%	
		(мг/ таблетка)	% ^a (м/м)	(м/м)	(мг/ таблетка)	% ^a (м/м)	% ^b (м/м)
Сердцевина таблетки							
Внутригранулярные							
Соединение А, натриевая соль	Лекарственное вещество	207,0	59,6	58,7	310,5	59,6	58,7
Полиэтиленгликоль 3350, НФ	Связующее	16,7	4,8	4,7	25,0	4,8	4,7
Кросповидон, НФ	Дисинтегрант	16,7	4,8	4,7	25,0	4,8	4,7
<hr/>							
Моногидрат карбоната натрия, НФ	pH модифицирующий агент	103,5	29,8	29,4	155,25	29,8	29,4
Коллоидный диоксид кремния, НФ	Глидант	3,5	1,0	1,0	5,25	1,0	1,0
Весовой промежуточный итог внутригранулярных компонентов		347,3	100	--	521,0		100
Внешнегранулярные							
Коллоидный диоксид кремния, НФ	Глидант	2,0	--	0,6	3	--	0,6
Стеарат магния, НФ	Любрикант	3,3	--	1,0	5	--	1,0
Масса таблетки без		352,7	--	100	529,0		--

покрытия

[00164] ^a Проценты указаны в расчете на массу внутригранулярных компонентов. Общий процент может не быть 100% из-за округления.

[00165] ^b Проценты указаны в расчете на массу таблетки без покрытия. Общий процент может не быть 100% из-за округления.

[00166] Таблица 2. Иллюстративный препарат (содержащий наполнитель).

Ингредиент	Функция	Количество (мг/таблетка)	% ^a (м/м)	% ^b (м/м)
Сердцевина таблетки				
Внутригранулярные				
Соединение А, натриевая соль	Лекарственное вещество	310,5	59,6	51,8
Полиэтиленгликоль 3350, НФ	Связующее	25,0	4,8	4,2
Кросповидон, НФ	Дезинтегрант	25,0	4,8	4,2
Моногидрат натрия, НФ	карбоната рН модифицирующий агент	155,25	29,8	25,9
Коллоидный кремния, НФ	диоксид Глидант	5,25	1,0	0,9
Весовой	промежуточный	итог		
внутригранулярных компонентов		521,0	100	--
Внешнегранулярные				
Маннитол	Наполнитель	70,0	--	11,7
Коллоидный кремния, НФ	диоксид Глидант	3,0	--	0,5
Стеарат магния, НФ	Любрикант	6,0	--	1,0
Масса таблетки без покрытия		600,0	--	100

[00167] ^a Проценты указаны в расчете на массу внутригранулярных компонентов. Общий процент может не быть 100% из-за округления.

[00168] ^b Проценты указаны в расчете на массу таблетки без покрытия. Общий процент может не быть 100% из-за округления.

[00169] Количество (мг) соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, указанное в следующих Таблицах, относится к количеству (мг) свободной формы Соединения А (*т.е.*, в случае фармацевтически приемлемой соли, эквивалентная масса свободной формы).

[00170] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит:

Ингредиент	Количество (мг)
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	180-330
Полиэтиленгликоль	15-40
кросповидон	0,2-110
<hr/>	
Карбонат натрия	50-210
Диоксид кремния	0,2-10
Стеарат магния	0,2-10

[00171] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит:

Ингредиент	Количество (мг)
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	180-220
Полиэтиленгликоль	15-19
Кросповидон	15-19
<hr/>	
Карбонат натрия	90-110
Диоксид кремния	5-6
Стеарат магния	3-4

[00172] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит:

Ингредиент	Количество (мг)
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	270-330

Полиэтиленгликоль	22-28
Кросповидон	22-28

Карбонат натрия	135-165
Диоксид кремния	7-9
Стеарат магния	4-6

[00173] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит:

Ингредиент	Количество (мг)
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	200
Полиэтиленгликоль	16,7
Кросповидон	16,7

Карбонат натрия	103,5
Диоксид кремния	5,5
Стеарат магния	3,3

[00174] В определенных вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция содержит:

Ингредиент	Количество (мг)
Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль	300
Полиэтиленгликоль	25
Кросповидон	25

Карбонат натрия	155
Диоксид кремния	8,3
Стеарат магния	5

[00175] D. СПОСОБЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ

[00176] Раскрытые твердые фармацевтические композиции могут быть получены любым подходящим способом. В определенных вариантах осуществления твердую фармацевтическую композицию получают путем обработки в расплаве, например гранулирования в расплаве. Обработку в расплаве можно проводить путем смешивания и нагревания Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и одного или большего количества наполнителей, таких как фармацевтически приемлемое плавкое связующее, для получения однородной формуемой массы и затем охлаждения расплава до его затвердевания. Расплав можно размолоть или нарезать на куски либо до (*например*, горячая резка), либо после затвердевания (*например*, холодная резка).

[00177] «Плавка» или «плавкий» означает переход в жидкое или эластичное состояние, в котором один компонент может быть внедрен, предпочтительно гомогенно, в другой компонент или компоненты. Плавка обычно включает нагревание выше температуры размягчения связующего(их). В определенных вариантах осуществления активный ингредиент смешивается с фармацевтически приемлемым расплавляемым связующим. В некоторых таких вариантах осуществления активный ингредиент становится молекулярно диспергированным в расплавленном связующем. В определенных вариантах осуществления активный ингредиент только частично смешивается с фармацевтически приемлемым плавким связующим. В некоторых таких вариантах осуществления активный ингредиент становится молекулярно диспергированным в расплавленном связующем или частично молекулярно диспергированным в расплавленном связующем и/или также смешивается с плавким связующим.

[00178] В определенных вариантах осуществления один или большее количество дополнительных наполнителей смешиваются с фармацевтически приемлемым плавким связующим. В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный наполнитель смешивают с плавким связующим. В одном варианте осуществления дополнительный наполнитель может быть молекулярно диспергирован с плавким связующим. В определенных вариантах осуществления, по меньшей мере, один дополнительный эксципиент только частично смешивается или не смешивается с фармацевтически приемлемым плавким связующим. В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный наполнитель смешивают с плавким связующим.

[00179] Плавка и/или смешивание может происходить в аппарате, обычном для этой цели, таком как смеситель с высоким усилием сдвига, экструдеры, литьевые формовщики, распылители и 3D принтеры. Особенно подходящими аппаратами являются экструдеры или месильные машины. Подходящие экструдеры включают одношнековые экструдеры, двухшнековые экструдеры или многошнековые экструдеры, предпочтительно двухшнековые экструдеры, которые могут вращаться или встречно вращаться и, необязательно, быть оснащены месильными дисками. Понятно, что рабочие температуры будут определяться типом экструдера или типом конфигурации в используемом

экструдере. Часть энергии, необходимой для плавления, смешивания и растворения компонентов в экструдере, может обеспечиваться нагревательными элементами. Тем не менее, трение и сдвиг материала в экструдере также могут обеспечить значительное количество энергии для смеси и способствовать образованию гомогенного расплава компонентов.

[00180] Приготовление расплава может происходить различными способами. Смешивание компонентов может происходить до, во время или после образования расплава. Например, компоненты могут быть сначала смешаны и затем расплавлены или одновременно смешаны и расплавлены. Расплав также может быть гомогенизирован для эффективного диспергирования активного ингредиента(ов). Кроме того, может быть удобно сначала расплавить полимер(ы), а затем смешать и гомогенизировать активный ингредиент(ы). Различные добавки также могут быть включены в расплав, например, модификаторы рН, глиданты, дезинтегранты и/или наполнители.

[00181] В определенных вариантах осуществления отвержденный продукт, обработанный в расплаве, дополнительно измельчают, размалывают или иным образом перерабатывают до гранул. В некоторых таких вариантах осуществления продукт, обработанный в расплаве, а также каждая полученная гранула, содержит твердую дисперсию, включающую активный ингредиент и фармацевтически приемлемое плавкое связующее. В некоторых таких вариантах осуществления продукт, обработанный в расплаве, а также каждая полученная гранула, содержит твердую дисперсию, включающую активный ингредиент и фармацевтически приемлемое плавкое связующее. В некоторых таких вариантах осуществления обработанный в расплаве продукт, а также каждая полученная гранула содержат твердую дисперсию, включающую активный ингредиент и полиэтиленгликоль (ПЭГ), такой как ПЭГ 3350. В некоторых таких вариантах осуществления продукт, обработанный в расплаве, а также каждая полученная гранула, содержит твердую дисперсию, включающую активный ингредиент, фармацевтически приемлемое плавкое связующее и дезинтегрант. В некоторых таких вариантах осуществления обработанный в расплаве продукт, а также каждая полученная гранула содержат твердую дисперсию, включающую активный ингредиент, полиэтиленгликоль (ПЭГ), такой как ПЭГ 3350, и дезинтегрант.

[00182] В некоторых вариантах осуществления обработанный в расплаве продукт смешивают с другим эксципиентом(ами) или добавкой(ами) перед измельчением или измельчением до гранул. В некоторых вариантах осуществления обработанный в расплаве продукт смешивают с другим эксципиентом(ами) или добавкой(ами) после измельчения или размалывания до гранул. Например, обработанный в расплаве продукт может быть измельчен и затем смешан с глидантом и/или смазочным материалом.

[00183] В одном примере АФИ смешивают полиэтиленгликоль, модификатор рН, дезинтегрант и смазочный материал и затем подвергают переработке в расплаве. Полученный таким образом продукт может быть измельчен и, возможно, смешан с дополнительным наполнителем(ями).

[00184] Твердую матрицу, такую как аморфная твердая дисперсия, можно получить различными способами, такими как, без ограничения, обработка в расплаве, сушка распылением, совместное осаждение в грануляторе с псевдооживленным слоем, сублимационная сушка или другие способы испарения растворителя с предпочтительным использованием обработки в расплаве.

[00185] Как раскрыто в данном документе, одним из препятствий на пути разработки препарата с высокой лекарственной нагрузкой было получение препарата с адекватной сжимаемостью. В определенных вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, изготовленную путем обработки в расплаве. В некоторых таких вариантах осуществления обработка в расплаве учитывает свойства текучести АФИ без ущерба для сжимаемости конечной композиции.

[00186] E. СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[00187] По меньшей мере, в одном аспекте данное изобретение включает способ лечения эндометриоза, включающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления способ лечения эндометриоза включает введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 150 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композицию вводят один раз в день («QD»). В некоторых вариантах осуществления способ лечения эндометриоза включает введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 200 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композицию вводят два раза в день («BID»). В некоторых вариантах осуществления способ лечения эндометриоза включает введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 300 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композицию вводят два раза в день («BID»). В некоторых вариантах осуществления способ лечения эндометриоза включает введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 600 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композицию вводят один раз в день («QD»).

[00188] По меньшей мере, в одном аспекте данное изобретение включает способ лечения миомы матки, включающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления способ лечения миомы матки включает введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 150 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композиции вводят QD. В некоторых вариантах осуществления способ лечения миомы матки включает введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 200 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композиции вводят BID. В некоторых вариантах осуществления

способ лечения миомы матки включает введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 300 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композиции вводят BID. В некоторых вариантах осуществления способ лечения миомы матки включает введение фармацевтической композиции, содержащей Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, в дозе около 600 мг. В некоторых таких вариантах осуществления композиции вводят QD.

[00189] В некоторых вариантах осуществления любой из вышеуказанных способов дополнительно включает введение субъекту гормона для снижения или ослабления потенциальных побочных эффектов Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. Например, способ может включать введение эстрогена, прогестина или их комбинации. Такое лечение обычно называют «терапией прикрытия».

[00190] В некоторых таких вариантах осуществления терапия прикрытия (add-back therapy) включает прогестоген, такой как прогестин. В некоторых таких вариантах осуществлении терапия прикрытия включает эстроген. В некоторых таких вариантах осуществления терапия прикрытия включает прогестин и эстроген.

[00191] Эстроген и/или прогестоген можно вводить перорально, трансдермально или интравагинально. Подходящие прогестагены для применения в терапии препаратом прикрытия включают, например, прогестерон, норэтиндрон, ацетат норэтиндрона, норгестимат, дроспиренон и медроксипрогестоген. Подходящие эстрогены для применения в аддитивной терапии включают, например, эстрадиол, этинилэстрадиол и конъюгированные эстрогены. Комбинированные пероральные препараты, содержащие эстроген и прогестоген, известны в данной области и включают, например, Activella®, Angeliq®, FemHRT®, Jenteli™, Mimvey™, Prefest™, Premphase® и Prempro®.

[00192] В некоторых вариантах осуществления эстроген представляет собой эстрадиол, этинилэстрадиол или конъюгированный эстроген. В некоторых таких вариантах осуществления эстроген представляет собой эстрадиол. В некоторых таких вариантах осуществления эстрадиол вводят один раз в день. В некоторых таких вариантах осуществления доза эстрадиола составляет 0,5 мг. В других таких вариантах осуществления доза эстрадиола составляет 1,0 мг. В некоторых таких вариантах осуществления эстроген представляет собой этинилэстрадиол. В некоторых таких вариантах осуществления этинилэстрадиол вводят один раз в день. В некоторых таких вариантах осуществления доза этинилэстрадиола составляет 2,5 мг. В других таких вариантах осуществления доза этинилэстрадиола составляет 5,0 мг. В некоторых таких вариантах осуществления эстроген представляет собой конъюгированный эстроген. В некоторых таких вариантах осуществления конъюгированный эстроген вводят один раз в день. В некоторых таких вариантах осуществления доза конъюгированного эстрогена составляет 0,3 мг. В других таких вариантах осуществления доза конъюгированного эстрогена составляет 0,45 мг или 0,625 мг.

[00193] В некоторых вариантах осуществления прогестоген представляет собой

прогестерон, норэтиндрон, ацетат норэтиндрона, норгестимат, медроксипрогестерон или дроспиренон. В некоторых таких вариантах осуществления прогестоген представляет собой пероральный прогестерон. В некоторых таких вариантах осуществления прогестерон для перорального применения используют циклически (в течение последних 12 дней цикла 28-30 дней). В некоторых таких вариантах осуществления доза прогестерона для перорального применения составляет 100 или 200 мг. В некоторых таких вариантах осуществления прогестоген представляет собой норэтиндрон или ацетат норэтиндрона. В некоторых таких вариантах осуществления норэтиндрон или ацетат норэтиндрона вводят один раз в день. В некоторых таких вариантах осуществления доза норэтиндрона или ацетата норэтиндрона составляет 0,1 мг. В некоторых таких вариантах осуществления доза норэтиндрона или ацетата норэтиндрона составляет 0,5 мг. В некоторых таких вариантах осуществления доза норэтиндрона или ацетата норэтиндрона составляет 1,0 мг. В некоторых таких вариантах осуществления прогестоген является норгестиматом. В некоторых таких вариантах осуществления норгестимат вводят один раз в день. В некоторых таких вариантах осуществления доза норгестимата составляет 0,09 мг. В некоторых таких вариантах осуществления прогестоген представляет собой медроксипрогестерон. В некоторых таких вариантах осуществления медроксипрогестерон вводят один раз в день. В некоторых таких вариантах осуществления доза медроксипрогестерона составляет 1,5 мг. В некоторых таких вариантах осуществления доза медроксипрогестерона составляет 2,5 мг или 5 мг. В некоторых таких вариантах осуществления прогестоген представляет собой дроспиренон. В некоторых таких вариантах осуществления дроспиренон вводят один раз в день. В некоторых таких вариантах доза дроспиренона составляет 0,25 мг. В некоторых таких вариантах доза дроспиренона составляет 0,5 мг.

[00194] В определенных вариантах осуществления терапия прикрытия включает пролекарство норэтистерона, такое как ацетат норэтиндрона. В некоторых таких вариантах осуществления терапия прикрытия дополнительно содержит эстрадиол. Таким образом, в некоторых таких вариантах осуществления терапия прикрытия включает эстрадиол и норэтиндрон ацетат. В некоторых таких вариантах осуществления эстрадиол и ацетат норэтиндрона вводят перорально один раз в день. В некоторых таких вариантах осуществления эстрадиол вводят в количестве около 0,5 мг, а ацетат норэтиндрона вводят в количестве около 0,1 мг в день. В других таких вариантах осуществления эстрадиол вводят в количестве около 1,0 мг, а ацетат норэтиндрона вводят в количестве около 0,5 мг в день. Альтернативно, в определенных вариантах осуществления эстрадиол вводят непрерывно, а ацетат норэтиндрона вводят один раз в день в течение последних 12-14 дней менструального цикла.

[00195] В определенных вариантах осуществления дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день. В некоторых таких вариантах осуществления терапия прикрытия проводится один раз в день. Введение Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли может происходить до, непосредственно

перед, во время, сразу после или после введения терапии прикрытия.

[00196] В некоторых вариантах осуществления дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, 300 мг) вводят утром с помощью терапии прикрытия, такой как комбинация эстрогена и гестагена (например, эстрадиола и ацетата норэтиндрона) и дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли (например, 300 мг) вводят вечером без терапии прикрытия.

[00197] В некоторых вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль совместно упакованы с терапией прикрытия. Например, блистерная упаковка может содержать дозу Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли и дозу терапии прикрытия.

[00198] В некоторых вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в комбинации с фиксированной дозой с терапией прикрытия. Например, капсула может содержать каплету или таблетку, содержащую Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, и каплету или таблетку, содержащую терапию прикрытия, такую как комбинация эстрогена и прогестогена (например, эстрадиол и норэтиндрон). ацетат). В некоторых таких вариантах осуществления капсула содержит 300 мг Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, 1 мг эстрадиола и 0,5 мг ацетата норэтиндрона.

[00199] Фармацевтические композиции, способы и применения, описанные в данном документе, будут лучше поняты со ссылкой на следующие иллюстративные варианты осуществления и примеры, которые включены в качестве иллюстрации, а не для ограничения объема изобретения.

[00200] F. ПРИМЕРЫ

[00201] Следующие примеры демонстрируют определенные проблемы, с которыми сталкиваются при разработке препаратов, и описывают препараты, которые преодолевают эти проблемы.

[00202] Пример 1: Препараты F1 и F2

[00203] В Таблице 3 представлены дополнительные неограничивающие примеры компонентов раскрытых препаратов и их процентное содержание по массе (мас./мас.) препарата. Соединение А, указанное в Таблице ниже, представляет собой натриевую соль Соединения А, и соответствующий массовый процент приведен в расчете на эту форму соли.

[00204] Таблица 3: Композиция препаратов F1 и F2

Ингредиент	Функция	Препарат F1		Препарат F2	
		Количество (мг/таблетка)	% ^a (м/м)	Количество (мг/таблетка)	% ^a (м/м)
Соединение натриевая соль	А, Лекарственное вещество	207,0	58,7	310,5	58,7

Полиэтиленгликоль 3350, НФ	Связующее	16,7	4,7	25,0	4,7
Кросповидон, НФ	Дезинтегрант	16,7	4,7	25,0	4,7
Моногидрат карбоната натрия, НФ	рН модифицирую щий агент	103,5	29,4	155,3	29,4
Коллоидный диоксид кремния, НФ	Глидант	5,5	1,6	8,3	1,6
Стеарат магния, НФ	Любрикант	3,3	1,0	5	1,0
Масса таблетки без покрытия		352,7		529,0	

[00205] ^a Проценты в расчете на массу таблетки без покрытия. Общий процент может не быть 100% из-за округления.

[00206] Композицию F2 тестировали на растворение с использованием аппарата USP II в 900 мл фосфата натрия, рН 6,8, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин. Профиль растворения таблеток препарата F2 продемонстрирован на Фиг.2.

[00207] **Пример 2: Исследование влияния антигелеобразующего агента на химическую стабильность**

[00208] Чтобы исследовать влияние антигелеобразующего (модифицирующего рН) агента на химическую стабильность Соединения А в препаратах, препараты, содержащие различные соотношения Соединения А к антигелеобразующему агенту, карбонату натрия, готовили следующим образом:

Таблица 4. Состав типичных препаратов

		Препарат(мг)					№ 5
Компоненты		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	(контроль)	
Внутригранулярные	Соединение А	310	310	310	310	310	
	Безводный карбонат натрия	31	31	31	31	155	
	Полиэтиленгликоль 3350	25	25	25	25	25	
	Кросповидон	25	25	25	25	25	
	Диоксид кремния	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	
	Внешне гранулярные	Безводный карбонат натрия	47	21	8	0	0
	Диоксид кремния	3	3	3	3	3	

Стеарат магния	5	5	5	5	5
Общее количество	452	426	413	405	529
Отношение: Соединение А : карбонат натрия	10:1	8:1	6:1	4:1	2:1

95 г Соединения А, 9,5 г ангидрата карбоната натрия, 7,66 г полиэтиленгликоля 3350 и 7,66 г кросповидона взвешивали и предварительно смешивали. Затем 1,6 г диоксида кремния добавляли к порошковой смеси после просеивания через сито с размером ячеек 30 и перемешивали в течение дополнительных 5 минут. Порошкообразную смесь гранулировали в расплаве, используя двухшнековый экструдер Thermo Scientific™ Pharma 11 при 200-600 мг/час и при 123-124°C со скоростью шнека 400 об/мин. Гранулы были получены путем измельчения не совсем белого непрозрачного экструдата с использованием Fitzmill с ударом вперед и круглого сита 0,033” при 5000 об/мин. Измельченные гранулы смешивали с оставшимся просеянным диоксидом кремния, стеаратом магния и различными количествами карбоната натрия, показанными в Таблице х, для получения порошковых смесей для препаратов № 1-4 соответственно. Каждую отдельную конечную смесь прессовали в таблетку с использованием пресса Carver с усилием сжатия 1000-1400 фунтов. Конечные готовые препараты таблеток содержат 4:1, 6:1, 8:1 и 10:1 отношение массы Соединения А к карбонату натрия соответственно. Таблетки контрольной композиции (№ 5) с соотношением 2:1 мас./мас. Соединения А к карбонату натрия готовили с использованием тех же стадий процесса в двухшнековом экструдере Micro 27 PH в пилотном масштабе.

[00209] Таблетки препаратов № 1-5 помещали в стеклянные сцинтилляционные флаконы с завинчивающимися крышками и хранили в условиях стресса и ускоренных испытаний при повышенной температуре и влажности, то есть 50°C/75% ОВ или 40°C/75% ОВ соответственно. Композицию № 5, содержащую 2:1 мас./мас. Отношение Соединения А к безводному карбонату натрия, использовали в качестве контроля, поскольку было показано, что она обеспечивает адекватные антигелеобразующие свойства и приемлемую долговременную стабильность. Образцы таблеток отбирали через заданные интервалы времени и анализировали на содержание, продукты разложения и содержание влаги. Результаты стабильности представлены на Фиг. 10. Продукт разложения, лактам, использовали в качестве показателя стабильности, поскольку он наиболее чувствителен к изменениям pH в препарате. Исследование продемонстрировало приемлемую стабильность всех тестируемых препаратов таблеток, сопоставимых с контрольным препаратом, несмотря на более высокое содержание влаги. При уровне антигелеобразующего агента (карбоната натрия), составляющем всего 10% от Соединения А, результаты анализа и уровни расщепления лактама находятся в допустимых пределах спецификации продукта, составляющих 90-110% и 0,5% соответственно. Одним из

продуктов разложения Соединения А является Соединение В, которое имеет лактамный фрагмент. Лактамная составляющая может быть определена с использованием многочисленных методов. В одном варианте осуществления лактамный фрагмент определяют с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым (ММ) детектированием при 275 нм. Система ВЭЖХ состоит из колонки С8 со скоростью потока 1,1 мл/мин. Температуру колонки поддерживают на уровне 50°C на протяжении всего анализа. Применяют как подвижную фазу А, так и В, где подвижная фаза А представляет собой буферный раствор триэтиламин/уксусная кислота с соотношением вода:триэтиламин:уксусная кислота 100:0,1:0,06 (об./об.) При рН 5,3, а подвижная фаза В представляет собой ацетонитрил. Разбавитель представляет собой буферный раствор триэтиламин/уксусная кислота и ацетонитрил в соотношении 50:50 (об./об.). Стандарт предела обнаружения готовят в разбавителе с точно известной концентрацией около 0,06 мкг свободной формы элаголикса/мл. Типичное относительное время удерживания (RRT - relative retention times) для лактамного фрагмента составляет около 1,48, а нормализационный фактор (НФ) составляет 1,08.

[00210] Пример 3: Исследование стабильности препаратов, содержащих различные антигелеобразующие (модифицирующие рН) агенты

[00211]

[00212] Чтобы исследовать влияние различных антигелеобразующих (модифицирующих рН) агентов на химическую стабильность Соединения А в препаратах, препараты, содержащие различные соотношения Соединения А к альтернативным модифицирующим рН агентам, аргинину и Eudragit ЕР0, были приготовлены следующим образом:

Таблица 5. Состав типичных препаратов

Компоненты	Препарат		
	А	В	С (контроль)
Соединение А	310	310	310
Аргинин	77,5	-	-
Eudragit E	-	155	-
Полиэтиленгликоль 3350	25	25	25
Кросповидон	25	25	25
Диоксид кремния	3	3	3
Стеарат магния	5	5	5
Общее количество	445	523	368
Соотношение Соединения А:	4:1	2:1	НО
Модификатор рН			

9,3 г Соединения А, 0,75 г полиэтиленгликоля 3350, 0,75 г кросповидона и 2,325 г

альгината (препарат А) или 4,65 г Eudragit ЕР0 (препарат В) взвешивали и предварительно смешивали. Затем 0,09 г диоксида кремния добавляли к порошковой смеси после просеивания через сито с размером пор 30 и перемешивали в течение 10 минут. Добавляли 0,15 г стеарата магния и перемешивали в течение еще одной минуты. Каждую порошковую смесь прессовали в таблетку с использованием пресса Carver с силой сжатия 2000 фунтов. Конечные таблетки препаратов А и В содержат 4:1 и 2:1 отношение массы Соединения А к аргинину и Eudragit Е соответственно. Препарат С не содержит антигелеобразующего агента.

Таблетки препаратов А и В помещали в стеклянные сцинтилляционные флаконы с завинчивающимися крышками и хранили в условиях стресса и ускоренных испытаний с повышенной температурой и влажностью, т.е. 50°C/75% ОВ или 40°C/75% ОВ соответственно. Композицию С, не содержащую модификатора рН, использовали в качестве контроля. Образцы таблеток отбирали через заданные интервалы времени и анализировали на содержание, продукты разложения и содержание влаги. Результаты стабильности представлены на Фиг. 11. Продукт разложения, лактам, использовали в качестве показателя стабильности, поскольку он наиболее чувствителен к изменениям рН в препарате.

Исследование продемонстрировало приемлемую стабильность обоих препаратов А и В, сопоставимых с контрольным препаратом. При использовании аргинина или Eudragit Е в качестве агента, модифицирующего рН, изменения результатов анализа, уровня влажности таблетки и уровня разложения лактама аналогичны изменениям в контрольной композиции. Уровни лактама были в пределах спецификации продукта 0,5%.

[00212] Пример 4: Фармакокинетические параметры F2

[00213] Было проведено исследование для оценки биодоступности однократной дозы фиксированной комбинации F2, эстрадиола (Е2) и ацетата норэтиндрона (NETA) в условиях натощак. Одну капсулу, содержащую таблетку F2 300 мг и таблетку E2/NETA 1 мг/0,5 мг, вводили 36 взрослым здоровым женщинам в постменопаузе. Фармакокинетические параметры приведены в Таблице 4. Данные для $C_{\text{макс}}$, AUC_t и AUC_{∞} представлены в виде среднего значения (% CV); данные для $T_{\text{макс}}$ представлены в виде медианы (мин-макс); и данные для $T_{1/2}$ представлены в виде среднего гармонического (псевдо-СО).

[00214] Таблица 6: Фармакокинетические параметры 300 мг F2

		F2
Фармакокинетические параметры (ед.)		таблетка 300 мг (N=36)
$T_{\text{макс}}$	(ч)	1,5 (1,0-3,0)
$C_{\text{макс}}$	(нг/мл)	1871 (47)
AUC_t	(нг•ч/мл)	4718 (44)
AUC_{∞}	(нг•ч/мл)	4726 (44)
$t_{1/2}$	(ч)	3,0 (0,6)

[00215] Пример А-1: Эффективность и безопасность Элаголикса в подгруппе женщин с миомой матки и недоминантным аденомиозом

[00216] Аденомиоз - это эстрогензависимое заболевание доброкачественного роста эндометриальной ткани в мышечной ткани матки, связанное с сильным менструальным кровотечением (СМК) и дисменореей. Аденомиоз возникает, когда ткань эндометрия, которая обычно выстилает матку, существует внутри и врастает в мышечную стенку матки. Смещенная ткань эндометрия продолжает действовать как обычно - утолщение, разрушение и кровотечение - во время каждого менструального цикла. Что результирует в увеличенной матке и болезненных, тяжелых месячных. Симптомы чаще всего начинаются в конце детородного возраста после рождения детей. Причина аденомиоза остается неизвестной, но болезнь обычно исчезает после менопаузы. Для женщин, которые испытывают сильный дискомфорт от аденомиоза, могут помочь определенные способы лечения, но гистерэктомия является единственным лекарством. Иногда аденомиоз не проявляется - не вызывает никаких признаков или симптомов - или вызывает только незначительное беспокойство. В других случаях аденомиоз может вызвать: Сильное или длительное менструальное кровотечение, сильные спазмы или острые, ножеподобные боли в области таза во время менструации (дисменорея), менструальные судороги, которые длятся в течение всех месячных и ухудшаются с возрастом, боль во время полового акта и тромбы, которые проходят в течение месячных.

[00217] Был проведен анализ эффективности и безопасности элаголикса в подгруппе женщин с ММ (миомой матки) и аденомиозом.

[00218] Пациенты и способы: 6-месячное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, 2-когортное клиническое исследование фазы 2b, оценивающее безопасность и эффективность элаголикса (когорты 1, 300 мг два раза в день [BID] и когорты 2, 600 мг один раз в день [QD]), элаголикс с 0,5 мг эстрадиола (E2)/0,1 мг норэтиндрона ацетата (NETA - norethindrone acetate) и элаголикс с 1,0 мг E2/0,5 мг NETA у женщин в пременопаузе с СМК (≥ 80 мл/месяц) и ММ. Элаголикс, изученный в этом клиническом испытании, содержал натриевую соль Соединения А.

[00219] Все субъекты были оценены с помощью ультразвука, а часть добровольцев также была оценена с помощью МРТ. Женщины были исключены из исследования, если у них были признаки диффузного или сегментарного аденомиоза как доминирующего состояния ($> 50\%$ миометрия по ультразвук/МРТ). Эффективность и безопасность оценивали после операции в подгруппе женщин, у которых был подтвержден недоминантный аденомиоз (ультразвук/МРТ) в начале исследования. Менструальная кровопотеря (МКП) была определена количественно из гигиенических продуктов (щелочной гематин). Составным первичным существенным параметром была доля женщин, у которых было снижение на $\geq 50\%$ от начального уровня в СМК и < 80 мл МКП за последние 28 дней лечения. Неблагоприятные явления (НЯ) были зарегистрированы.

[00220] Результаты: Из 567 женщин, которых лечили в исследовании, у 86 женщин (15%; когорты 1, n=32; когорты 2, n=54) был подтвержден аденомиоз (ультразвук и/или

МРТ). Большинство (72%) женщин с подтвержденным аденомиозом были африканского происхождения, а 87% имели ИМТ (ВМІ) ≥ 25 в начале исследования. Доля женщин в когорте 1, у которых снижение $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем в СМК и < 80 мл менструальной кровопотери (МКП) в последние 28 дней лечения составляло 40% для плацебо (n=10), 80% для 300 мг элаголикса BID (n=5), 83% для 300 мг элаголикса BID с 0,5 мг E2/0,1 мг NETA (n=12) и 100% для 300 мг элаголикса BID с 1,0 мг E2/0,5 мг NETA (n=5); и в когорте 2, 13% для плацебо (n=16), 92% для элаголикса 600 мг QD (n=13), 93% для элаголикса 600 мг QD с 0,5 мг E2/0,1 мг NETA (n=14) и 89% для элаголикса 600 мг QD с 1,0 мг E2/0,5 мг NETA (n=9). По крайней мере, 1 НЯ, связанное или не связанное с исследуемым препаратом, регистрировалось в 90% группы плацебо (n=10) и 77% групп, получавших элаголикс (n=22) в когорте 1 и 88% группы плацебо (n=16) и 67% групп, обработанных элаголиксом (n=38) в когорте 2.

[00221] Пример А-2: Безопасность и эффективность элаголикса у женщин с симптоматическим аденомиозом

[00222] Безопасность, эффективность и переносимость 300 мг элаголикса два раза в день в сочетании с E2/NETA (эстрадиол 1 мг/норэтиндрон ацетат 0,5 мг QD), в сравнении с плацебо у женщин в пременопаузе 18-51 года с симптоматическим аденомиозом будет оцениваться в клиническом испытании.

[00223] Ожидается, что 300 мг элаголикса два раза в день в сочетании с терапией прикрытия уменьшит сильное менструальное кровотечение (СМК) и боль в области таза у женщин с симптоматическим аденомиозом. Другие дозы терапии прикрытия и элаголикса, как описано ранее, также могут быть использованы для лечения симптоматического аденомиоза.

[00224] Различные аспекты оценки, в которых элаголикс может оказаться эффективным и безопасным, могут включать следующее:

Снижение сильных менструальных кровотечений до < 80 мл/мес со снижением $> 50\%$ от начального уровня менструальной кровопотери (МКП) на 6-й месяц;

Клинически значимое уменьшение (определяемое как $> 30\%$ снижение от начального уровня) боли в области таза на 3-й месяц. Данная оценка будет принимать во внимание другие сопутствующие препараты, такие как анальгетик;

Снижение сильных менструальных кровотечений до < 80 мл/мес со снижением $> 50\%$ от начального уровня МКП на 3-й месяц;

Снижение сильных менструальных кровотечений до < 80 мл/мес со снижением $> 50\%$ от начального уровня МКП на 12-й месяц;

Клинически значимое снижение (определяемое как $> 30\%$ снижение) от начального уровня боли в области таза на 6 месяце. Данная оценка будет принимать во внимание другие сопутствующие препараты, такие как анальгетик;

Изменение среднего объема МКП по сравнению с исходным уровнем по сравнению с плацебо;

Подавление кровотечения как определено аменореей +/- определение;

Подавление менструальных спазмов, которые продолжаются в течение всего менструального периода;

Уменьшение боли во время полового акта; или

Уменьшение сгустков крови, которые проходят во время менструации.

[00225] Оценки безопасности могут включать физическое обследование, показатели жизненно важных функций, оценки эндометрия (толщина эндометрия и биопсия), УЗИ органов малого таза [TAU (Трансабдоминальное УЗИ)/TVU (Трансвагинальное УЗИ)], клинические лабораторные тесты и мониторинг побочных эффектов.

[00226] Пример А-3: Безопасность и эффективность элаголикса в условиях, связанных с эндометриозом.

[00227]

(I) Элаголикс представляет собой перорально вводимый селективный непептидный антагонист рецептора GnRH короткого действия, который блокирует эндогенную передачу сигналов GnRH путем конкурентного связывания с рецепторами GnRH в гипофизе. Введение элаголикса приводит к дозозависимому подавлению уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что приводит к снижению уровня половых гормонов яичника, эстрадиола и прогестерона в крови. Подавление ЛГ и ФСГ начинается в течение нескольких часов после введения и быстро исчезает после прекращения приема элаголикса.

[00228] (a) Фармакодинамика: Влияние на овуляцию и эстрадиол

[00229]

В ходе исследования с 3 менструальными циклами у здоровых женщин 150 мг элаголикса в сутки и 200 мг два раза в день приводили к частоте овуляции около 50% и 32% соответственно. В фазе 3 исследований у женщин с эндометриозом частичное подавление эстрадиола до около 50 пг/мл наблюдалось для 150 мг элаголикса QD, тогда как почти полное подавление эстрадиола до около 12 пг/мл наблюдалось после лечения 200 мг элаголикса два раза в день (BID).

[00230] (b) влияние элаголикса на интервал QT

[00231]

Элаголикс не продлевает интервал QTc. Влияние элаголикса (до 1200 мг) на интервал QTc оценивали в тщательно контролируемом исследовании QT с активным контролем (моксифлоксацин 400 мг). В 17-23-кратном превышении (относительно 200 мг два раза в день (BID) и 150 мг режиме QD, соответственно) терапевтических концентраций элаголикса он не продлевал интервал QTc.

[00232] (II) фармакокинетические свойства элаголикса у здоровых субъектов представлены в Таблице А-1. Фармакокинетические параметры устойчивого состояния представлены в Таблице А-2.

[00233] Таблица А-1. Фармакокинетические свойства элаголикса у здоровых людей

Абсорбция

$T_{\text{макс}}$ (ч)	1,0
Эффект жирной пищи (по отношению к посту)	↓ 24%
Распределение	
%, Связанный с белками плазмы человека	80
Соотношение кровь/плазма	0,6
Метаболизм	
Метаболизм	CYP3A (основной) Второстепенные пути включают в себя: CYP2D6, CYP2C8 и уридин глюкуронозилтрансферазы (UGT)
Выведение	
Основной маршрут выведения	Печеночный метаболизм
Период полураспада терминальной фазы выведения ($t_{1/2}$) (ч)	4-6
% дозы из организма в моче	<3
% дозы из организма в кале	90

[00234] Таблица А-2. Средние (% КВ) фармакокинетические параметры элаголикса в стабильном состоянии

Фармакокинетический параметр (Единицы измерения)	150 мг QD	200 мг BID
$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	574 (29)	774 (68)
AUC_t (нг•ч/мл)	1292 (31)	1725 (57)
КВ: Коэффициент вариации $C_{\text{макс}}$: пиковая концентрация AUC_t : площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в течение интервала дозирования (τ), т.е. 12 часов для BID, 24 часа для QD.		

[00235] (III) Фармакокинетика в конкретных популяциях

[00236] (a) Почечная недостаточность

[00237] Воздействие элаголикса ($C_{\text{макс}}$ и AUC) не изменяется при почечной недостаточности. Средние значения воздействия одинаковы для женщин с почечной недостаточностью от умеренной до тяжелой или конечной стадии (включая женщин на диализе) по сравнению с женщинами с нормальной функцией почек.

[00238] (b) Печеночная недостаточность

[00239] Воздействие элаголикса ($C_{\text{макс}}$ и AUC) схожи между женщинами с

нормальной функцией печени и женщинами с легкой печеночной недостаточностью. Воздействие элаголикса у женщин с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью составляет в около 3 и 7 раз больше, соответственно, по сравнению с воздействием у женщин с нормальной функцией печени.

[00240] (IV) Исследования взаимодействия лекарственных средств

[00241]

Исследования лекарственных средств проводились с элаголиксом и другими лекарственными средствами, которые могут вводиться совместно, и с лекарственными средствами, обычно используемыми в качестве зондов для фармакокинетических взаимодействий. Таблицы А-3 и А-4 суммируют фармакокинетические эффекты, когда элаголикс вводили совместно с другими лекарственными средствами, которые показали потенциально клинически значимые изменения.

[00242] Таблица А-3. Взаимодействия лекарственных средств: Изменение фармакокинетических параметров элаголикса в присутствии совместно вводимых лекарственных средств

Совместно введенное лекарственное средство	Режим введения совместно введенного лекарственного средства	Режим введения элаголикса	N	Отношение (90% ДИ)*	
				$C_{\text{макс}}$	AUC
Кетоконазол	400 мг один раз в день	150 мг единичная доза	11	1.77 (1.48 – 2.12)	2.20 (1.98 – 2.44)
Рифампин	600 мг единичная доза	150 мг единичная доза	12	4.37 (3.62 – 5.28)	5.58 (4.88 – 6.37)
	600 мг один раз в день			2.00 (1.66 – 2.41)	1.65 (1.45 – 1.89)
ДИ: доверительный интервал * отношения для $C_{\text{макс}}$ и AUC сравнивают совместное введение лекарственного средства с элаголиксом с введением элаголикса в монотерапии					

[00243] Таблица А-4. Взаимодействия лекарственных средств: Изменение фармакокинетических параметров лекарственного средства, вводимого совместно, в присутствии элаголикса

Совместно введенное лекарственное средство	Режим введения совместно введенного лекарственного средства	Режим введения элаголикса	N	Отношение (90% ДИ)*	
				C _{макс}	AUC
Дигоксин	0,5 мг единичная доза	200 мг два раза в день – 10 дней	11	1.71 (1.53 - 1.91)	1.26 (1.17 - 1.35)
Росувастин	20 мг один раз в день	300 мг два раза в день – 7 дней	10	0.99 (0.73 – 1.35)	0.60 (0.50 - 0.71)
Мидазолам	2 мг единичная доза	300 мг два раза в день – 11 дней	20	0.56 (0.51 - 0.62)	0.46 (0.41 - 0.50)
		150 мг один раз в день – 13 дней	11	0.81 (0.74 – 0.89)	0.65 (0.58 - 0.72)
Норетиндрон	0,35 мг один раз в день – 112 дней	150 мг один раз в день – 56 дней	32	0.95 (0.86 – 1.05)	0.88 (0.79 – 0.99)
Этинил Эстрадиол	Этинил эстрадиол 35мг и тифазный Норгестимат 0,18/0,215/0,25 мг Один раз в день	150 мг один раз	21	1.15 (1.07 – 1.25)	1.30 (1.19 - 1.42)
Норелгестрамин ^а				0.87 (0.78 – 0.97)	0.85 (0.78 – 0.92)
Норгестрел ^а				0.89 (0.78 – 1.00)	0.92 (0.84 – 1.01)

ДИ: доверительный интервал
*отношения для C_{макс} и AUC сравнивают совместное введение лекарственного средства с элаголиксом с введением лекарственного средства в монотерапии
^а метаболит норгестимата

(V) ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

[00244] (a) Потенциал элаголикса по влиянию на другие лекарственные средства

[00245] Элаголикс является слабым или умеренным индуктором фермента цитохрома P450 (CYP) 3A. Совместное введение с элаголиксом может уменьшить концентрацию лекарств, которые являются субстратами CYP3A, в плазме.

[00246] Элаголикс является ингибитором эффлюкс-переносчика P-гликопротеина (P-gp - P-glycoprotein) при 200 мг в день или выше, например, 300 мг в день или 400 мг в день или 600 мг в день (QD). Совместное введение с элаголикс 200 мг BID может увеличить концентрацию в плазме лекарств, которые являются субстратами P-gp.

[00247] (b) Потенциал других лекарственных средств по влиянию на элаголикс

[00248] Элаголикс является субстратом CYP3A, P-gp и полипептида, транспортирующего органический анион (OATP - organic anion transporting polypeptide) 1B1. Клинически значимых взаимодействий не ожидается, когда элаголикс вводится совместно с лекарственными средствами, которые ингибируют CYP3A или P-gp.

[00249] Совместное введение элаголикс с лекарствами, которые индуцируют CYP3A может снизить концентрации элаголикс в плазме.

[00250] Совместное введение элаголикс с лекарствами, которые ингибируют

OATP1B1, может увеличить концентрации элаголикс в плазме. Использование мощных ингибиторов OATP1B1 не рекомендуется с режимом приема внутрь 200 мг элаголикса BID.

[00251] (c) Установленные и другие потенциальные взаимодействия лекарственных средств

[00252] В Таблице A-5 показано влияние одновременного введения элаголикса на концентрации сопутствующих лекарств и влияние сопутствующих лекарств на элаголикс.

[00253] Таблица A-5. Установленные взаимодействия лекарственных средств на основе испытаний взаимодействия лекарственных средств

Антиаритмическое средство Дигоксин	↑ дигоксин	Клинический мониторинг рекомендуется для дигоксина при совместном введении с ORILISSA.
Антимикобактериальное средство Рифампин	↑ элаголикс	Одновременное использование 200 мг ORILISSA два раза в день и рифампина не рекомендуется. Ограничьте одновременное использование 150 мг ORILISSA один раз в день и рифампина 6-ю месяцами.
Бензодиазепины Пероральный мидазолам	↓ мидазолам	Рассмотрите увеличение дозы мидазолама и индивидуализируйте терапию в зависимости от ответа пациента.
Статины росувастатин	↓ росувастатин	Рассмотрите увеличение дозы росувастатина.

См. Clinical Pharmacology, Таблицы A-3 и A-4.

Направление стрелки указывает направление изменения AUC (↑ = увеличение, ↓ = уменьшение).

[00254] (d) Лекарственные средства без клинически значимых взаимодействий с элаголиксом

[00255] Коррекция дозы не требуется, когда элаголикс вводится совместно со следующими препаратами: кетоконазол, флуконазол, сертралин и норэтиндрон или другие только прогестиновые контрацептивы.

[00256] (VI) НЕКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

[00257] (a) Канцерогенез

[00258] Двухлетние исследования канцерогенности (проведенные на мышах и крысах) не выявили увеличения опухолей у мышей при любой дозе, но увеличение опухолей щитовидной железы (у самцов и самок) и печени (только у самцов) наблюдалось у крыс при высокой дозе (при 13-ти кратном превышении уровня безопасности в отношении 200 мг BID у женщин). Опухоли крыс были идентифицированы как видоспецифичные и незначительно относящиеся к людям. Этот вывод основан на последующем исследовании, связанном с воздействием на щитовидную железу и печень, которое выполнено для документирования возможности того, что опухоли щитовидной

железы и печени могут быть специфичными для крыс, и происходило путем индукции ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты в печени, в высокой дозе.

[00259] (b) Мутагенез

[00260] Исследования мутагенности проводились с использованием элаголикса с использованием тест-систем *in vitro* и *in vivo*. Эти исследования не предоставили доказательств мутагенного или кластогенного потенциала.

[00261] (c) Ухудшение фертильности

[00262] Влияние на фертильность и репродуктивные органы оценивали в исследованиях на крысах и обезьянах, в которых концентрация в плазме была ниже, чем AUC при MRHD (maximum recommended human dose) для крыс и около в 0,28-9,9 раза у обезьян, с поправкой на видовую разницу в средстве связывания с рецептором GnRH. У крыс не было никакого эффекта в исследовании фертильности (дозы 50, 150, 300 мг/кг/день), но в исследовании с повторной дозой наблюдали инволюцию и уменьшение количества желтого тела в яичниках (дозы 600, 800 мг/кг/день). В исследовании с повторными дозами на обезьянах (75, 150, 300 и 600 мг/кг/сутки) обратимая атрофия репродуктивных органов (шейки матки, матки и влагалища) наблюдалась при всех дозах. На основании фармакологического действия элаголикса на человека можно ожидать обратимого влияния на фертильность у женщин.

[00263] (VII) КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

[00264] Эффективность 150 мг элаголикса QD и 200 мг BID в лечении эндометриоза с ассоциированной болью была продемонстрирована в двух международных двойных нераскрытых, плацебо-контролируемых исследованиях у 1686 женщин в пременопаузе (исследование EM-I и EM-II) и в двух неконтролируемых нераскрытых продленных исследованиях (исследование EM-III и EM-IV). В каждом плацебо-контролируемом исследовании оценивали уменьшение боли, связанной с эндометриозом, в течение 6 месяцев лечения. Более 75 процентов женщин, прошедших исследование EM-I и EM-II, зарегистрировались в дополнительных исследованиях на дополнительный 6-месячный период лечения. Субъекты наблюдались в течение 12 месяцев после лечения. Смотрите рисунки 3-7.

[00265] (a) Уменьшение боли

[00266] Дополнительными к первичным существенным параметрам эффективности были доли респондеров по дисменорее и тазовой боли, не связанной с менструациями (также известной как неменструальная тазовая боль [NMPP - non-menstrual pelvic pain]) на 3-й месяц по сравнению с плацебо. Первичный анализ независимо оценивал эти конечные точки, используя ежедневный дневник, в котором пациентам предлагалось оценить свою боль и ее влияние на повседневную деятельность в течение предыдущих 24 часов. Шкала суточного болевого воздействия на эндометриоз, состояла из сообщенных пациентом уровней боли «Нет», «Слабая», «Умеренная» или «Сильная» (коррелирующих с оценкой от 0 до 3 соответственно) и включала функциональный компонент для каждой оценки.

[00267] Женщины были определены как респондеры, если они испытывали

клинически значимое снижение дисменореи и/или NMPP без увеличения применения анальгетиков для боли, связанной с эндометриозом.

[00268] Более высокая доля женщин, получавших 150 мг элаголикса QD или 200 мг BID, отвечала на дисменорею и NMPP по сравнению с плацебо в зависимости от дозы в 3-й месяц. Постоянство эффективности наблюдалось до 6 месяца [см. Таблицу А-6].

[00269] Диспареуния оценивалась как вторичный существенный параметр с использованием шкалы ежедневного болевого воздействия на эндометриоз.

[00270] Более высокая доля женщин, получавших 200 мг элаголикса BID, сообщила о клинически значимом снижении диспареунии по сравнению с плацебо в период с 3 по 6 месяц.

[00271] Таблица А-6. Доля и количество респондеров † для дисменореи, неменструальной тазовой боли и диспареунии на 3-й и 6-й месяц в исследованиях EM-I и EM-II с использованием шкалы суточного болевого воздействия от эндометриоза

	Исследование EM-I			Исследование EM-II		
	Элаголикс		Плацебо	Элаголикс		Плацебо
	150 мг QD %/(n/N)	200 мг BID %/(n/N)	%/(n/N)	150 мг QD %/(n/N)	200 мг BID % (n/N)	% (n/N)
Дисменорея (3-й месяц)	46,4 *** (115/248)	75,8 *** (185/244)	19,6 (73/373)	43,4% *** (96/221)	72,4 *** (163/225)	22,7 (80/353)
Дисменорея (6-й месяц) α	42,1 *** (104/247)	75,3 *** (183/243)	23,1 (86/372)	46,2% *** (102/221)	76,9 *** (173/225)	+25,4 (90/355)
Неменструальная тазовая боль (3-й месяц)	50,4 *** (125/248)	54,5 *** (133/244)	36,5 (136/373)	49,8 ** (110/221)	57,8 *** (130/225)	36,5 (129/353)
Неменструальная тазовая боль (6-й месяц) α	45,7 ** (113/247)	62,1 *** (151/243)	34,9 (130/372)	51,6% ** (114/221)	62,2 *** (140/225)	40,6 (144/355)
Диспареуния (3-й месяц)	39,6 (74/187)	47,1 *** (81/172)	31,9 (90/282)	44,0 (70/159)	53,7 ** (87/162)	39,5 (101/256)
Диспареуния (6-й месяц)	39,6 (74/187)	50,3 *** (81/161)	33,3 (90/270)	39,9 (65/163)	55,8 *** (92/165)	39,4 (100/254)

† У респондера наблюдалось уменьшение боли от начального уровня до месяца анализа, превышающее или равное рассчитанному клинически значимому порогу улучшения, а

также было стабильное или уменьшенное использование вспомогательного анальгетика.

α Вторичный существенный параметр

***, **, * $P \leq 0,001, 0,01$ и $0,05$ соответственно для теста на отличие от плацебо

[00272] Обе группы лечения элаголиксом показали среднее снижение по сравнению с базовым уровнем показателей дисменореи, которые были статистически значимо выше, чем плацебо, начиная с 1-го месяца и сохранялись до 6-го месяца.

[00273] Женщины в этих исследованиях также проводили ежедневную самооценку боли при эндометриозе с использованием числовой рейтинговой шкалы (NRS - Numeric Rating Scale) по шкале от 0 (без боли) до 10 (самая сильная боль за все время). Женщины, принимающие 150 мг элаголикса QD и 200 мг BID, сообщили о статистически значимом ($p < 0,001$) значительном снижении показателей NRS по сравнению с плацебо в 3-й и 6-й месяцы.

[00274] В двух нераскрытых продленных исследованиях EM-III и EM-IV, в которых пациентам, которые первоначально находились на элаголиксе в контролируемых исследованиях EM-I и EM-II, поддерживалась их доза, долговечность облегчения дисменореи, NMPP и диспареунии была продемонстрирована в общей сложности на протяжении 12 месяцев, см . В исследовании EM-IV эффективность поддерживалась при приеме элаголикса с пищей и без нее.

[00275] Результаты по существенным параметрам эффективности в исследовании EM-II соответствовали тем, которые наблюдались в исследовании EM-I.

[00276] (b) Сокращение применения обезболивающих

[00277] В этих исследованиях женщины, принимающие элаголикс 200 мг BID, снизили количество опиоидов (гидрокодон с ацетаминофеном) или спароксена напроксена, используемых для лечения боли, связанной с эндометриозом, по сравнению с количеством, необходимым на исходном уровне. Кроме того, наблюдалось значительное снижение доли дней в месяц, используемых опиоидами или напроксенами, для вспомогательных препаратов у женщин, принимающих 200 мг элаголикса BID, по сравнению с женщинами, принимающими плацебо. Эти эффекты наблюдались менее последовательно у женщин, принимающих 150 мг элаголикса QD. Смотрите Фиг. 7. По сравнению с плацебо в группе, получавшей элаголикс в дозе 200 мг BID, отмечалось значительное снижение процентного изменения усредненных дневных таблеток опиоидов на 3-6-й месяц. Уменьшение боли может отражаться в уменьшении болеутоляющих лекарств, таких как опиоиды, отпускаемые по рецепту, или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые можно назначать или находить без рецепта, например, напроксен или ацетаминофен. Ожидается также, что прием 150 мг один раз в день или два раза в день снижает потребление обезболивающих и уменьшает боль, аналогично прием доз 300 мг, принимаемых один раз в день или два раза в день, также снижает прием обезболивающих препаратов и демонстрирует снижение боли. В этом объединенном анализе применения вспомогательного анальгетика в двух

исследованиях фазы 3 по сравнению с плацебо: (1) обе дозы элаголикс 150 QD и 200 BID показали значительное снижение процента дней, в которые принимались вспомогательные опиоидные препараты; (2) доза 200 мг BID элаголикса продемонстрировала значительное снижение среднего процента ежедневного количества таблеток; (3) меньше женщин в каждой группе элаголикса имели увеличение дозы опиоидов, и больше женщин имели уменьшенную или стабильную дозу опиоидов.

[00278] В EM-1 и EM-2 59% и 60% пациентов использовали опиоидный вспомогательный анальгетик от боли на исходном уровне. Опиоидные вспомогательные анальгетики, использованные в начале исследования, были преимущественно

[00279] гидрокодон/ацетаминофен (НС/АРАР) и кодеин/АРАР в дозах 5/300-325 мг и 30/300-500 мг. В EM-1 из всех пациентов, получавших опиоид в начале исследования, 98% и 2% принимали НС/АРАР и кодеин/АРАР соответственно. В EM-2 из всех пациентов, получавших опиоид в начале исследования, 50% принимали НС/АРАР, 16% принимали кодеин/АРАР, 3% принимали кодеин и 32% принимали трамадол/АРАР.

[00280] (с) Влияние на кровотечения

[00281] Влияние на менструальные кровотечения

[00282] Влияние элаголикса на менструальное кровотечение оценивалось на срок до 12 месяцев с использованием электронного ежедневника, в котором субъекты классифицировали течение менструального кровотечения (если оно присутствовало в течение последних 24 часов) как появление пятен, легкое, среднее или тяжелое элаголикс привел к зависимому от дозы снижению среднего числа дней кровотечений и пятен и интенсивности кровотечений у тех субъектов, которые сообщили о менструальном кровотечении.

[00283] Таблица В-3: Среднее количество дней кровотечения/пятен и средние показатели интенсивности на 3-й месяц

	Элаголикс 150 мг один раз в день		Элаголикс 200 мг два раза в день		Плацебо	
	Нач. уровень	Месяц 3	Нач. уровень	Месяц 3	Нач. уровень	Месяц 3
Среднее по дням кровотечения/появления пятен до 28 дней	5.3	2.8	5.7	0.8	5.4	4.6
Средний показатель интенсивности ^a	2.6	2.2	2.5	2.0	2.6	2.4
^a интенсивность для субъектов, которые сообщили по меньшей мере об одном кровотечении или появлении пятен во время 28 дневного интервала. Диапазон шкалы от 1 до 4. 1=появление пятен, 2=легкое, 3=среднее, 4=тяжелое.						

[00284] Элаголикс также продемонстрировал дозозависимое увеличение процента женщин с аменореей (определяемой как отсутствие кровотечения или появления пятен в интервале 56 дней) в течение периода лечения. Частота аменореи в течение первых шести месяцев лечения варьировала от 6-17% для элаголикса 150 мг один раз в день, 13-52% для

элаголикса 200 мг два раза в день и менее 1% для плацебо. В течение вторых 6 месяцев лечения частота аменореи варьировала от 11-15% для элаголикса 150 мг один раз в день и 46-57% для элаголикса 200 мг два раза в день.

[00285] После 6 месяцев терапии элаголиксом по 150 мг один раз в день о возобновлении менструации после остановки сообщили 59%, 87% и 95% женщин в течение 1, 2 и 6 месяцев соответственно. После 6 месяцев терапии элаголиксом по 200 мг два раза в день возобновление менструации после прекращения лечения отмечалось у 60%, 88% и 97% женщин в течение 1, 2 и 6 месяцев соответственно.

[00286] После 12 месяцев терапии элаголиксом по 150 мг один раз в день возобновление менструации после прекращения лечения отмечалось у 77%, 95% и 98% женщин в течение 1, 2 и 6 месяцев соответственно. После 12 месяцев терапии элаголиксом по 200 мг дважды в день возобновление менструации после прекращения лечения отмечалось у 55%, 91% и 96% женщин в течение 1, 2 и 6 месяцев соответственно.

[00287] (VII) Лактация

[00288] Сводка рисков: Не было проведено никаких исследований на людях для оценки воздействия элаголикса на выработку молока, его наличия в грудном молоке или его влияния на ребенка, вскармливаемого грудью. Неизвестно, присутствуют ли элаголикс и его метаболиты в грудном молоке человека, влияют ли они на выработку молока или влияют ли они на грудного ребенка.

[00289] (a) У крыс элаголикс минимально выделяется через молоко.

[00290] Следует учитывать преимущества грудного вскармливания для развития и здоровья, а также клиническую потребность матери в элаголиксе и любые возможные неблагоприятные воздействия на ребенка, вскармливаемого грудью, от элаголикса.

[00291] (b) Данные: Данные экспериментов на животных

[00292] Беременным крысам давали диету, содержащую элаголикс, в течение всего периода беременности и лактации для достижения суточной дозы элаголикса 400 мг/кг. Во время кормления матери и пометы были разделены на группы с ограниченным кормлением и группы без ограничений для определения того, был ли элаголикс выделен в материнском молоке. В постнатальный день 10 и 20 концентрации элаголикса в плазме у детенышей с ограниченным кормлением не поддаются измерению. У детенышей из группы с неограниченным кормлением концентрации в плазме элаголикса были измеряемыми и составляли около 1% от концентрации в плазме матери. Использование концентраций в плазме у детенышей, в качестве суррогата воздействия при лактации, элаголикс считается минимально секретлируемым в молоке.

[00293] (IX) НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

[00294] (a) Опыт клинических испытаний

[00295] Поскольку клинические испытания проводятся в самых разных условиях, частота нежелательных явлений, наблюдаемая в клинических испытаниях лекарственного средства, не может напрямую сравниваться с показателями в клинических испытаниях другого лекарственного средства и может не отражать показатели, наблюдаемые в

клинической практике.

[00296] Безопасность элаголикса была оценена в двух шестимесячных плацебо-контролируемых клинических исследованиях (исследование EM-I и исследование EM-II), в которых в общей сложности 952 женщины получали 150 мг QD или 200 мг BID. Возрастной диапазон населения был 18-49 лет. Женщины, которые прошли шесть месяцев лечения и соответствовали критериям приемлемости, продолжили лечение в двух нераскрытых шестимесячных дополнительных исследованиях с общей продолжительностью лечения до 12 месяцев.

[00297] (b) Нежелательные явления (>1%), которые ведут к прекращению исследования

[00298] В двух контролируемых исследованиях (EM-I и EM-II) 5,5% пациентов, получавших 150 мг элаголикса QD, и 9,6% пациентов, получавших элаголикс 200 мг BID, прекратили терапию из-за нежелательных явлений. Прекращение приема обеих лекарственных форм чаще всего происходило из-за приливов (0,8% и 2,5%) и тошноты (0,8% и 1,5%). В большинстве случаев прекращение приема из-за приливов и тошноты происходило в течение первых 2 месяцев терапии. Ни одна женщина не прекращала прием элаголикса 150 мг QD из-за приливов во время расширенного исследования после получения его в течение 6 месяцев в контролируемом исследовании.

[00299] (c) Распространенные нежелательные явления:

[00300] Нежелательные явления, отмеченные у $\geq 5\%$ женщин в двух плацебо-контролируемых исследованиях в обеих группах, получавших элаголикс, и с большей частотой, чем плацебо, отмечены в следующей Таблице А-7.

[00301] Таблица А-7. Процент пациентов в исследованиях EM-I и EM-II с нежелательными явлениями, возникающими при лечении, возникающими по меньшей мере у 5% пациентов (либо в группе, получавшей элаголикс), но и в большей степени, чем при приеме плацебо

	Элаголикс 150 мг QD N=475 %	Элаголикс 200 мг BID N=477 %	Плацебо N=734 %
Желудочно-кишечные расстройства			
Тошнота	11	16	13
Инфекции и заражения			
Назофарингит	6	6	4
Синусит	5	6	4
Инфекция верхних дыхательных путей	6	4	5

Расстройства связанные с опорно-двигательным аппаратом и соединительной тканью			
Артралгия	3	5	3
Расстройства нервной системы			
Головная боль	17	20	12
Психические расстройства			
Тревожность	3	5	3
Бессонница	6	9	3
Репродуктивная система и заболевания молочной железы			
Аменорея*	4	7	<1
Сосудистые заболевания			
Приливы	23	45	9
* [См. Клинические исследования - влияние на характер кровотечений (VII)]			

[00302] В расширенных исследованиях профиль нежелательных явлений был аналогичен отмеченному в плацебо-контролируемых исследованиях, как указано в Таблице А-7.

[00303] (d) Менее распространенные нежелательные явления:

[00304] При ЕМ-I и ЕМ-II нежелательные явления, отмеченные у $\geq 3\%$ и $<5\%$ в любой группе, получавшей элаголикс, и больше, чем у плацебо, включали:

Исследования: увеличение массы тела;

Психические расстройства: депрессия, раздражительность, снижение либидо, перепады настроения;

Желудочно-кишечные расстройства: диарея, боли в животе, запоры;

Расстройства нервной системы: головокружение; или

Расстройства кожи и подкожной клетчатки: ночные потения.

[00305] Случаи приливов были зависимы от дозы, и большинство из них были оценены от легкой до умеренной. Все другие нежелательные явления были сопоставимы между обеими дозами элаголикса. Добавление низкодозовой гормональной терапии может снизить возникновение симптомов, связанных со снижением уровня эстрогена, таких как приливы.

[00306] (e) Изменения минеральной плотности костей

[00307] В плацебо-контролируемых и расширенных клинических исследованиях МПК измеряли с помощью DXA (dual-energy x-ray absorptiometry). Данные МПК поясничного отдела позвоночника из этих исследований представлены в Таблице А-8. Изменения, наблюдаемые в МПК на других анатомических участках (шейка бедра, все бедро), как правило, были меньше, чем в поясничном отделе позвоночника.

[00308] Таблица А-8. Среднее процентное изменение от начального уровня в минеральной плотности кости и проценте субъектов с Z-показателем $\leq -1,5$ поясничного

отдела позвоночника

		150 мг элаголикса QD		200 мг элаголикса BID		
	N	Среднее процентное изменение (95%ДИ)	% Субъектов с Z-показателем $\leq -1,5$	N	Среднее процентное изменение (95%ДИ)	% Субъектов с Z-показателем $\leq -1,5$
На лечении						
Месяц 6	360	-0,52 (-0,79, -0,26)	0,8%	365	-2,54 (-2,81, -2,28)	4,1%
Месяц 12	235	-0,87 (-1,29, -0,45)	1,3%	217	-3,76 (-4,19, -3,32)	5,1%

[00309] После 12 месяцев лечения элаголиксом ни у одного пациента, получавшего суточную дозу 150 мг, и менее чем у 1% пациентов, получавших BID дозу 200 мг, Z-показатель не был ниже нормальной нижней границы -2,0. В обеих группах лечения элаголиксом было прогрессивное восстановление МПК в трех участках DXA: поясничном отделе позвоночника, целом тазобедренном суставе и шейке бедра в период после лечения 6 и 12 месяцев.

[00310] Дополнительный анализ, моделирования воздействия-ответа, демонстрирует, что для элаголикса 150 мг QD прогнозируемая средний (95%ДИ) Z-показатель составляет 0,23 (0,01-0,45) и 0,18 (-0,04-0,40) в 12 и 24 месяца соответственно. Модель предсказывает, что у субъектов, которые начинают лечение элаголиксом 150 мг QD в течение 3 месяцев, а затем увеличивают дозу до 200 мг BID, прогнозируемое среднее значение (95%ДИ) Z-показателя составляет 0,23 (-0,01-0,47) и 0,11 (-0,13) - 0,36) на 6 и 12 месяцах соответственно.

[00311] (f) Изменения лабораторных показателей во время лечения

[00312] (i) Липиды

[00313] В то время как дозозависимое увеличение общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-Х), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-Х) и триглицеридов было отмечено во время лечения элаголиксом, эти значения в целом оставались в пределах нормы.

[00314] Повышение уровня липидов обычно происходило в течение 1-2 месяцев после начала терапии элаголиксом и оставалось стабильным в течение 12 месяцев. Повышенные уровни липидов вернулись к исходному уровню через один месяц после прекращения лечения.

[00315] Среднее увеличение от начального уровня ЛПНП до лечения составило 5,25 мг/дл для 150 мг QD и 13,10 мг/дл для 200 мг BID. Среднее увеличение от начального уровня лечения ЛПВП-Х составило 2,24 мг/дл для 150 мг QD и 4,16 мг/дл для 200 мг BID.

Среднее увеличение по сравнению с исходным уровнем триглицеридов до лечения составляло 0,42 мг/дл для 150 мг QD и 11,08 мг/дл для 200 мг BID после 6-месячного лечения элаголиксом.

[00316] Изменения в соотношении липидов были минимальными из-за увеличения как ЛПНП-Х, так и ЛПВП-Х.

[00317] Профили липидов должны оцениваться и управляться в соответствии с действующими руководящими принципами клинической практики.

[00318] (ii) Безопасность для эндометрия

[00319] Биопсия эндометрия была выполнена у субъектов в исследовании EM-I и его продлении на 6-й и 12-й месяц. Результаты свидетельствуют о дозозависимом снижении показателей пролиферативной и секреторной биопсии и увеличении показателей спокойной/минимально стимулированной биопсии. Не было аномальных результатов биопсии после начального уровня, таких как гиперплазия эндометрия или рак.

[00320] Основываясь на трансвагинальном ультразвуковом исследовании, в ходе исследования с 3 менструальными циклами у здоровых женщин, 150 мг элаголикса QD и 200 мг BID приводили к дозозависимому уменьшению средней толщины эндометрия по сравнению со значениями до лечения.

[00321] (X) Уменьшение минеральной плотности костей

[00322] Элаголикс снижает уровни эстрадиола в сыворотке в зависимости от дозы, что также может быть связано с зависимым от дозы снижением минеральной плотности кости (МПК). Через 6 и 12 месяцев после прекращения лечения наблюдается прогрессивное восстановление МПК [см. Нежелательные явления (6.1)].

[00323] Оцените МПК с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) после 12 месяцев непрерывного применения. Прекратите элаголикс, если Z-показатель МПК ниже чем -2,0, пока МПК не будет в характерном для данного возраста диапазоне.

[00324] Если использование элаголикса продолжается в течение более 12 месяцев, рекомендуется оценивать МПК как клинически указано. Потеря МПК у женщин в пременопаузе должна учитываться при оценке пользы/риска для женщин, получающих элаголикс для продолжительного долговременного применения.

[00325] Рассмотрите оценку МПК раньше, чем обычно ежегодно у пациентов с более высоким риском низкого МПК. К факторам риска относятся: прием элаголикса по 200 мг два раза в день, Z-показатель менее -2,0 после предыдущего курса лечения элаголиксом, предшествующее использование агонистов GnRH, метаболическое заболевание костей, хроническое употребление алкоголя и/или табака, нервная анорексия, сильный семейный анамнез остеопороза или хроническое использование лекарств, которые могут уменьшить костную массу, таких как противосудорожные препараты или кортикостероиды.

[00326] Хотя нет исследований, посвященных тому, могут ли кальций и витамин D

снизить потерю МПК у женщин, использующих элаголикс, все пациенты должны иметь адекватное потребление кальция и витамина D.

[00327] Клинические исследования с аналогами GnRH или элаголиксом (в других популяциях) предполагают, что применение гормональной терапии прикрытия в низких дозах (эстрогены/прогестины или ацетат норэтиндрона) может быть эффективным для снижения потери минералов в костной ткани, которая происходит только с этими агентами.

[00328] (XI) ДОЗИРОВКА И ВВЕДЕНИЕ

[00329] (a) Информация о дозировании

[00330] Элаголикс будет доступен в виде таблеток по 150 мг (один раз в день, QD) или таблеток по 200 мг (два раза в день, BID), 150 мг в день, 300 мг в день или 400 мг в день или 600 мг в день для перорального приема с или без еды.

[00331] (b) Рекомендации по дозированию

[00332] Исходя из серьезности симптомов и целей лечения, используйте самую низкую эффективную дозу [см. Клинические исследования (VII)]. Лечение элаголиксом может быть начато в любое время во время менструального цикла пациента.

[00333] Таблица В-1. В одном варианте осуществления, рекомендуемая дозировка и продолжительность применения

Режим дозирования	Максимальная продолжительность лечения	Сопутствующее состояние
Начать лечение 150 мг ORILISSA один раз в день	24 месяца	Нет
Рассмотреть начало лечения 200 мг ORILISSA два раза в день	6 месяцев	Диспареуния
Начать лечение 150 мг ORILISSA один раз в день.	6 месяцев	Значительная печеночная недостаточность
Применять 200 мг два раза в день не рекомендуется.		(Класс В по шкале Чайлда-Пью)

[00334] У женщин с легкой печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью (Child-Pugh) A) коррекция дозы элаголикса не требуется.

[00335] По сравнению с женщинами с нормальной функцией печени, у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью воздействие элаголиксом было около в 3 раза выше, а у женщин с тяжелой печеночной недостаточностью воздействие элаголикса было около в 7 раз выше. Из-за этих увеличенных воздействий и риска потери костной массы: 150 мг элаголикса один раз в день рекомендуется для женщин с умеренной печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью В) с продолжительностью лечения,

ограниченной 6 месяцами. Применение элаголикса 200 мг два раза в день не рекомендуется женщинам с умеренной печеночной недостаточностью. Элаголикс противопоказан женщинам с тяжелой печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью С).

[00336]

Каждая таблетка содержащая 155,2 мг элаголикса натрия содержит эквивалент 150 мг элаголикса. Каждая таблетка содержащая 207,0 мг элаголикса натрия содержит эквивалент 200 мг элаголикса.

[00337] (с) Почечная недостаточность

[00338]

Коррекция дозы элаголикса не требуется женщинам с какой-либо степенью почечной недостаточности или терминальной почечной недостаточностью (включая женщин, находящихся на диализе) [см. Использование в конкретных группах населения и клинической фармакологии].

[00339] (d) Печеночная недостаточность

[00340] Корректировка дозы элаголикс не требуется женщинам с легкой печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью А). Режим 150 мг элаголикса QD рекомендуется у женщин с умеренной печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью В); 200 мг BID не рекомендуется.

[00341] Элаголикс противопоказан женщинам с тяжелой печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью С).

[00342] Повышенные уровни печеночных трансаминаз

[00343] В клинических испытаниях элаголикс наблюдалось повышение дозы сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ), по меньшей мере, в 3 раза превышающей верхний предел контрольного диапазона. Рекомендуется использование самой низкой эффективной дозы элаголикса. Кроме того, пациентам предписывают незамедлительно обращаться за медицинской помощью в случае появления симптомов или признаков, которые могут отражать повреждение печени, например желтуху. Пациентов незамедлительно оценивают на наличие повышений в тестах печени, чтобы определить, перевешивают ли преимущества продолжения терапии риски.

[00344]

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях (исследования EM-1 и EM-2) дозозависимые бессимптомные повышения уровня АЛТ в сыворотке по меньшей мере в 3 раза превышали верхний предел контрольного диапазона во время лечения ORILISSA (150 мг один раз в день - 1/450, 0,2%; 200 мг два раза в день - 5/443, 1,1%; плацебо - 1/696, 0,1%). Подобные увеличения были замечены в расширенных испытаниях (исследования EM-3 и EM-4).

[00345] (е) Суицидальные мысли, суицидальное поведение и обострение расстройств настроения

[00346] Субъекты, использующие элаголикс, имели более высокую частоту депрессии и изменений настроения по сравнению с плацебо, а субъекты, употребляющие

элаголикс, с историей суицидальности или депрессии, имели более высокую частоту депрессии по сравнению с пациентами, не имеющими такой истории. Пациенты с депрессивными симптомами должны быть оценены, чтобы определить, перевешивают ли риски продолжения терапии преимущества. Пациенты с новой или ухудшающейся депрессией, тревогой или другими изменениями настроения должны быть направлены к специалисту по психическому здоровью, в зависимости от обстоятельств. Пациенты с суицидальными идеями и поведением должны немедленно обратиться к врачу. Преимущества и риски продолжения приема элаголикса следует переоценить, если такие события происходят, и при желании элаголикс следует прекратить с ухудшением или серьезной депрессией, беспокойством, изменениями настроения или суицидальными идеями.

[00347] В плацебо-контролируемых исследованиях (исследования EM-1 и EM-2) элаголикс ассоциировался с неблагоприятными изменениями настроения, особенно у пациентов с депрессией в анамнезе.

[00348] Таблица В-2. Суицидальные мысли, суицидальное поведение и расстройства настроения в исследованиях EM-1 и EM-2

	Элаголикс			Плацебо (N=734) N (%)
	150 мг Раз в день (N=475) N (%)	200 мг Два раза в день (N=477) N (%)		
Нежелательные явления				
Завершенное самоубийство	1 (0,2)	0		0
Суицидальные мысли	1 (0,2)	1 (0,2)		0
Депрессивное настроение, депрессия, депрессивные симптомы и/или склонность к плачу	13 (2.7)	29 (6.1)		17 (2.3)
Измененное настроение, перепады настроения	25 (5,7)	25 (5.2)		25 (3.4)

ПРИМЕЧАНИЕ: Один и тот же субъект может быть включен в более чем один ряд, если она сообщила о более чем одном нежелательном явлении (например, суицидальные

мысли и депрессия).

[00349] Пример А-4. Элаголикс снижает утомляемость у пациентов с болью при эндометриозе средней и тяжелой степени:

[00350] Фаза III исследования была проведена, чтобы оценить влияние элаголикса на клинически значимое уменьшение боли и других симптомов. Представленные данные изучали влияние элаголикса на утомляемость у женщин с болью, связанной с эндометриозом, от умеренной до тяжелой. В исследовании трех когорт первая группа включала женщин, получавших плацебо, вторая группа включала женщин, получавших 150 мг элаголикса один раз в день, а третья группа включала женщин, получавших 200 мг элаголикса два раза в день. Ожидается, что 300 мг один раз в день или два раза в день и 600 мг один раз в день, или аналогичные дозы будут аналогично показывать снижение усталости. Усталость оценивалась с использованием Информационной системы для измерения результатов по отчетам пациентов (PROMIS® - Patient Reported Outcome Measurement Information System), краткая форма для усталости (SF) 6а. Шесть пунктов оценивали ряд самостоятельно внесенных симптомов от умеренного, субъективного чувства усталости до подавляющего, устойчивого чувства истощения, которое, вероятно, снижает способность выполнять повседневные действия и нормально функционировать. Домен был разделен на испытанную усталость (частота, продолжительность и интенсивность) и влияние усталости на физическую, умственную и социальную активность. Все субъекты оценивали усталость в течение предыдущих семи дней. Ответы на каждый вопрос были поданы по 5-балльной шкале Лайкерта: 1 - «Совсем нет»; 2 - «Немного»; 3 - «В некоторой степени»; 4 - «Значительно»; и 5 - «Очень много». Анкета раздавали в начале исследования и через 1, 3 и 6 месяцев. Более низкие оценки указывают на меньшее утомление. Исходные необработанные показатели усталости SF-6а были преобразованы в T-показатели. T-показатель пересчитывает необработанный показатель в стандартизированный показатель, так что общая популяция имеет среднее значение 50 и стандартное отклонение (CO) 10.

[00351] Анализ: Изменения по сравнению с исходными показателями в T-показателях PROMIS усталость SF-6а сравнивали между каждым активным лечением (150 мг элаголикса QD и 200 мг BID) и плацебо. Был использован односторонний анализ ковариации (ANCOVA). ANCOVA контролируется для лечения в качестве основного эффекта. Базовая показатель усталости SF-6а включена в качестве ковариантного показателя.

[00352] Усталость среди женщин с болью, связанной с эндометриозом, остается неудовлетворенной медицинской потребностью. В начале исследования у женщин в этом исследовании был уровень усталости, который был в среднем на 1CO хуже, чем у женщин в общей популяции. По сравнению с плацебо, элаголикс снижал утомляемость в зависимости от дозы у женщин с умеренной или сильной болью, связанной с эндометриозом. Смотрите Фиг. 8. Статистически значимо снижался по сравнению с плацебо T-показатель PROMIS усталости SF-6а, наблюдаемый при обеих дозах элаголикса

в 3 и 6 месяцы. Статистически значимое снижение утомляемости при 200 мг элаголикса также наблюдалось уже на 1-й месяц. Смотри Фиг. 9. Ожидается, что все терапевтические дозы элаголикса, описанные выше, будут снижать усталость у женщин, страдающих от умеренного до тяжелого эндометриоза.

[00353] Пример 5: Гелеобразование и рН раствора элаголикса натрия

[00354] 1,23 г элаголикс натрия добавляли к 2 мл очищенной воды в пробирку. Наблюдалось, что элаголикс натрия начал образовывать гель во время процесса растворения. Для облегчения продолжающегося растворения раствор перемешивали и гель непрерывно диспергировали с помощью шпателя. рН раствора измеряли в присутствии нерастворенного твердого вещества, используя калиброванный рН-метр. Значение рН раствора составляло 9,80 при 20°C.

[00355] Понятно, что вышеприведенное подробное описание и сопровождающие примеры являются просто иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения, который определяется исключительно прилагаемой формулой изобретения и ее эквивалентами. Различные изменения и модификации раскрытых вариантов осуществления будут очевидны для специалистов в данной области техники. Такие изменения и модификации, включая без ограничения изменения, относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным, промежуточным соединениям, синтезам, препаратам или способам, или любую комбинацию таких изменений и модификаций применения изобретения, могут быть сделаны без отклонения от его сущности и объема.

[00356] Все ссылки (патентные и непатентные), указанные выше, включены посредством ссылки в данную патентную заявку. Обсуждение этих ссылок предназначено просто для обобщения утверждений, сделанных их авторами. Не признается, что какая-либо ссылка (или часть какой-либо ссылки) относится к предшествующему уровню техники (или уровню техники вообще). Заявитель оставляет за собой право оспаривать точность и уместность цитируемых ссылок.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил] -1-фенилэтиламино) масляную кислоту (Соединение А) или ее фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое плавкое связующее.

2. Твердая фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемое плавкое связующее выбрано из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, гидроксипропилцеллюлозы, сукцината d- α -токоферилполиэтиленгликоля 1000 и полоксамера.

3. Твердая фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемое плавкое связующее может смешиваться с 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) масляной кислотой (Соединение А) или ее фармацевтически приемлемой солью.

4. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемое плавкое связующее присутствует в количестве от около 0,5 мас.% до около 20 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции, предпочтительно от около 2 мас.% до около 10 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции.

5. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит дезинтегрант.

6. Твердая фармацевтическая композиция по п. 5, отличающаяся тем, что дезинтегрант выбран из группы, состоящей из сшитых модифицированных крахмалов, сшитого поливинилпирролидона и сшитой карбоксиметилцеллюлозы.

7. Твердая фармацевтическая композиция по пп. **5** или **6**, отличающаяся тем, что дезинтегрант присутствует в количестве от около 2 мас.% до около 30 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции, предпочтительно от около 3 мас.% до около 10 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции, более предпочтительно от около 4 мас.% до около 6 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции.

8. Твердая фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит глидант.

9. Твердая фармацевтическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанный глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

10. Твердая фармацевтическая композиция по пп. **8** или **9**, отличающаяся тем, что глидант присутствует в количестве от около 0,1 мас.% до около 5 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции, предпочтительно от около 0,2 мас.% до около 3 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции.

11. Твердая фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит агент,

модифицирующий рН.

12. Твердая фармацевтическая композиция по п. 11, отличающаяся тем, что агент, модифицирующий рН, представляет собой гидроксид щелочного или щелочноземельного металла или слабое основание с рКа 6, или полимерное основание, катионную смолу или соль щелочного или щелочноземельного металла, предпочтительно карбонат натрия.

13. Твердая фармацевтическая композиция по пп. 11 или п. 12, отличающаяся тем, что массовое отношение Соединения А или его соли к агенту, модифицирующему рН, составляет от около 1:1 до около 10:1, например от около 2:1 до около 10:1 или от около 2:1 до около 8:1, или от около 2:1 до около 6:1, или от около 2:1 до около 4:1, или от около 2:1 до около 1:1.

14. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что Соединение А или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 40 мас.% до около 80 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции, предпочтительно в количестве около от от около 50 мас.% до около 70 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции.

15. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная твердая фармацевтическая композиция высвобождает по меньшей мере около 80% Соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в течение около 60 минут, как измеренно с использованием устройства USP II в 900 мл фосфата натрия, рН 6,8, при 37°C и скорости вращения лопастей 50 об/мин.

16. Твердая фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит соль Соединения А.

17. Твердая фармацевтическая композиция по п. 16, отличающаяся тем, что указанная соль Соединения А представляет собой натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират.

18. Твердая фармацевтическая композиция по п. 16, отличающаяся тем, что указанная соль Соединения А представляет собой аморфный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират.

19. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая около 200 мг 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) масляной кислоты (Соединение А) или ее фармацевтически приемлемой соли; и полиэтиленгликоль, при этом полиэтиленгликоль присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 2% до около 20%.

20. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая около 300 мг 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-

дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) масляной кислоты (Соединение А) или ее фармацевтически приемлемой соли; и полиэтиленгликоль, при этом полиэтиленгликоль присутствует в твердой фармацевтической композиции в количестве от около 2% до около 20%.

21. Фармацевтическая композиция по п. 19 или по п. 20, отличающаяся тем, что полиэтиленгликоль представляет собой полиэтиленгликоль 3350.

22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 19-21, дополнительно содержащая агент, модифицирующий рН.

23. Фармацевтическая композиция по п. 22, отличающаяся тем, что указанный агент, модифицирующий рН, представляет собой гидроксид щелочного или щелочноземельного металла или соль щелочного или щелочноземельного металла, предпочтительно карбонат натрия.

24. Фармацевтическая композиция по любому из пп. **19-23**, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит соль Соединения А.

25. Фармацевтическая композиция по п. 24, отличающаяся тем, что указанная соль Соединения А представляет собой натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил] -1-фенилэтиламино) бутират.

26. Фармацевтическая композиция по п. 24, отличающаяся тем, что указанная соль Соединения А представляет собой аморфный натрий 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират.

27. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая:

4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) масляную кислоту (Соединение А) или ее фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое плавкое связующее в твердом матриксе, таком как аморфная твердая дисперсия;

агент, модифицирующий рН;

дезинтегрант; и

глидант;

при этом указанные агент, модифицирующий рН, дезинтегрант и глидант находятся вне твердой дисперсии.

28. Твердая фармацевтическая композиция по п. 27, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемое плавкое связующее выбрано из группы, состоящей из полиэтиленгликоля 3350, гидроксипропилцеллюлозы и полоксамера 188.

29. Твердая фармацевтическая композиция по пп. **27** или **28**, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемое плавкое связующее присутствует в количестве от около 1 мас.% до около 20 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции, предпочтительно от около 2 мас.% до около до 10 мас.% указанной твердой

фармацевтической композиции.

30. Твердая фармацевтическая композиция по п. 27, отличающаяся тем, что указанный дезинтегрант выбран из группы, состоящей из сшитых модифицированных крахмалов, сшитого поливинилпирролидона и сшитой карбоксиметилцеллюлозы.

31. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-30, отличающаяся тем, что дезинтегрант присутствует в количестве от около 2 мас.% до около 10 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции, предпочтительно от около 3 мас.% до около 6 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции.

32. Твердая фармацевтическая композиция по п. 27, отличающаяся тем, что указанный глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

33. Твердая фармацевтическая композиция по п. 27-32, отличающаяся тем, что глидант присутствует в количестве от около 0,1 мас.% до около 5 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции, предпочтительно от около 1 мас. до около 3 мас.% указанной твердой фармацевтической композиции.

34. Твердая фармацевтическая композиция по п. 27, отличающаяся тем, что указанная твердая фармацевтическая композиция дополнительно содержит агент, модифицирующий рН.

35. Твердая фармацевтическая композиция по п. 34, отличающаяся тем, что указанный агент, модифицирующий рН, представляет собой гидроксид щелочного или щелочноземельного металла или соль щелочного или щелочноземельного металла, предпочтительно карбонат натрия.

36. Твердая фармацевтическая композиция по п. 34, или п. 35, отличающаяся тем, что массовое отношение Соединения А или его соли к агенту, модифицирующему рН, составляет от около 1:1 до около 10:1, например от около 2:1 до около 10:1, или от около 2:1 до около 8:1, или от около 2:1 до около 6:1, или от около 2:1 до около 4:1, или от около 2:1 до около 1:1.

37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-36, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит соль Соединения А.

38. Фармацевтическая композиция по п. 37, отличающаяся тем, что указанная соль Соединения А представляет собой натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират.

39. Фармацевтическая композиция по п. 37, отличающаяся тем, что указанная соль Соединения А представляет собой аморфный натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутират.

40. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая:

от около 55 мас.% до около 60 мас.% аморфного натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутирата;

от около 4 мас.% до около 6 мас.% фармацевтически приемлемого гидрофильного плавкого полимера;

от около 25 мас.% до около 35 мас.% агента, модифицирующего рН;

от около 4 мас.% до около 6 мас.% дезинтегранта;

от около 0,1 мас.% до около 2 мас.% глиданта; и

от около 0,5 мас.% до около 1,5 мас.% смазочного вещества.

41. Твердая фармацевтическая композиция по п. 40, отличающаяся тем, что указанный фармацевтически приемлемый гидрофильный плавкий полимер представляет собой полиэтиленгликоль, предпочтительно полиэтиленгликоль 3350.

42. Твердая фармацевтическая композиция по пп. 40 или 41, отличающаяся тем, что указанный агент, модифицирующий рН представляет собой карбонат натрия, предпочтительно моногидрат карбоната натрия.

43. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 40-42, отличающаяся тем, что дезинтегрант представляет собой кросповидон.

44. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 40-43, отличающаяся тем, что глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния.

45. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 40-44, отличающаяся тем, что смазочным веществом является стеарат магния.

46. Способ лечения эндометриоза, включающий введение твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1-45 нуждающемуся в этом пациенту.

47. Способ лечения миомы матки, включающий введение твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1-45 нуждающемуся в этом пациенту.

48. Способ обеспечения частичного или практически полного подавления эстрадиола у пациентки с эндометриозом или миомой матки, причем способ включает введение твердой фармацевтической композиции по любому из пп. 1-45 указанной пациентке.

49. Способ по п. 48, в котором уровни эстрадиола у пациентки составляют менее 50 пг/мл.

50. Способ по п. 48, в котором уровни эстрадиола у пациентки составляют менее чем около 20 пг/мл.

51. Способ лечения недоминантного аденомиоза или симптоматического аденомиоза, включающий введение фармацевтической композиции по пп. 1-45 нуждающемуся в этом пациенту.

52. Способ по п. 51, в котором Соединение А вводят в дозе 300 мг два раза в день или 600 мг один раз в день.

53. Способ по п. 51, в котором лечение недоминантного аденомиоза или симптоматического аденомиоза включает:

Снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня менструальной кровопотери (МКП) на 6-й месяц;

Клинически значимое снижение (определяемое как >30% снижение от начального

уровня) боли в области таза на 3-й месяц;

Снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня МКП на 3-й месяц;

Снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня МКП на 12-й месяц;

Клинически значимое снижение (определяемое как >30% снижение) от начального уровня боли в области таза на 6-й месяц;

Среднее уменьшение объема МКП от исходного уровня по сравнению с плацебо;

Подавление кровотечения как определено по аменорее +/- появление пятен;

Подавление менструальных спазмов, которые продолжаются в течение всего менструального периода;

Уменьшение боли во время полового акта; или

Уменьшение сгустков крови, которые проходят во время менструации.

54. Способ лечения сильного менструального кровотечения и боли в области таза у женщины с симптоматическим аденомиозом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей около 300 мг эквивалента Соединения А, при этом указанная композиция содержит:

около 33,2 мас.% натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутирата;

около 16,7 мас.% соли щелочного металла; и

около 51,1 мас.% одного или большего количества наполнителей, причем наполнители содержат связующее, водорастворимый наполнитель, смазочный материал и пленочное покрытие.

55. Способ по п. 54, включающий:

около 33,2 мас.% натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутирата;

около 2,9 мас.% связующего;

около 16,7 мас.% соли щелочного металла;

около 41,6 мас.% водорастворимого наполнителя;

около 1,8 мас.% смазочного материала; и

около 3,8 мас.% пленочного покрытия.

56. Способ по п. 54, в котором лечение, дополнительно включает терапию прикрытия выбранную из группы, состоящей из эстрадиола, ацетата норэтиндрона или их комбинаций.

57. Способ по п. 56, отличающийся тем, что указанная терапия прикрытия включает 1 мг эстрадиола, 0,5 мг ацетата норэтиндрона или их комбинации и отличающийся тем, что указанная терапия прикрытия вводится один раз в день пациентам, нуждающимся в этом.

58. Способ по п. 54, отличающийся тем, что лечение симптоматического аденомиоза включает:

Снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня менструальной кровопотери (МКП) на 6-й месяц;

Клинически значимое снижение (определяемое как >30% снижение от начального уровня) боли в области таза на 3-й месяц;

Снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня МКП на 3-й месяц;

Снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня МКП на 12-й месяц;

Клинически значимое снижение (определяемое как >30% снижение) от начального уровня боли в области таза на 6-й месяц;

Среднее уменьшение объема МКП от исходного уровня по сравнению с плацебо;

Подавление кровотечения как определено по аменорее +/- появление пятен;

Подавление менструальных спазмов, которые продолжаются в течение всего менструального периода;

Уменьшение боли во время полового акта; или

Уменьшение сгустков крови, которые проходят во время менструации.

59. Способ лечения сильного менструального кровотечения и боли в области таза у женщины с недоминантным аденомиозом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей около 300 мг эквивалента Соединения А, при этом указанная композиция содержит:

около 33,2 мас.% натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутирата;

около 16,7 мас.% соли щелочного металла; и

около 51,1 мас.% одного или большего количества наполнителей, причем указанные наполнители содержат связующее, водорастворимый наполнитель, смазочный материал и пленочное покрытие.

Способ по п. 85, включающий:

около 33,2 мас.% натрия 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметил-бензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино) бутирата;

около 2,9 мас.% связующего;

около 16,7 мас.% соли щелочного металла;

около 41,6 мас.% водорастворимого наполнителя;

около 1,8 мас.% смазочного материала; и

около 3,8 мас.% пленочного покрытия.

60. Способ по п. 59, в котором лечение, дополнительно включает терапию прикрытия, выбранную из группы, состоящей из эстрадиола, ацетата норэтиндрона или их

комбинаций.

61. Способ по п. 59, в котором указанная терапия прикрытия включает 1 мг эстрадиола, 0,5 мг ацетата норэтиндрона или их комбинации, при этом терапия прикрытия вводится один раз в день пациентам, нуждающимся в этом.

62. Способ по п. 59, отличающийся тем, что лечение недоминантного аденомиоза включает:

Снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня менструальной кровопотери (МКП) на 6-й месяц;

Клинически значимое снижение (определяемое как >30% снижение от начального уровня) боли в области таза на 3-й месяц;

Снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня МКП на 3-й месяц;

Снижение сильных менструальных кровотечений до <80 мл/мес со снижением >50% от начального уровня МКП на 12-й месяц;

Клинически значимое снижение (определяемое как >30% снижение) от начального уровня боли в области таза на 6-й месяц;

Среднее уменьшение объема МКП от исходного уровня по сравнению с плацебо;

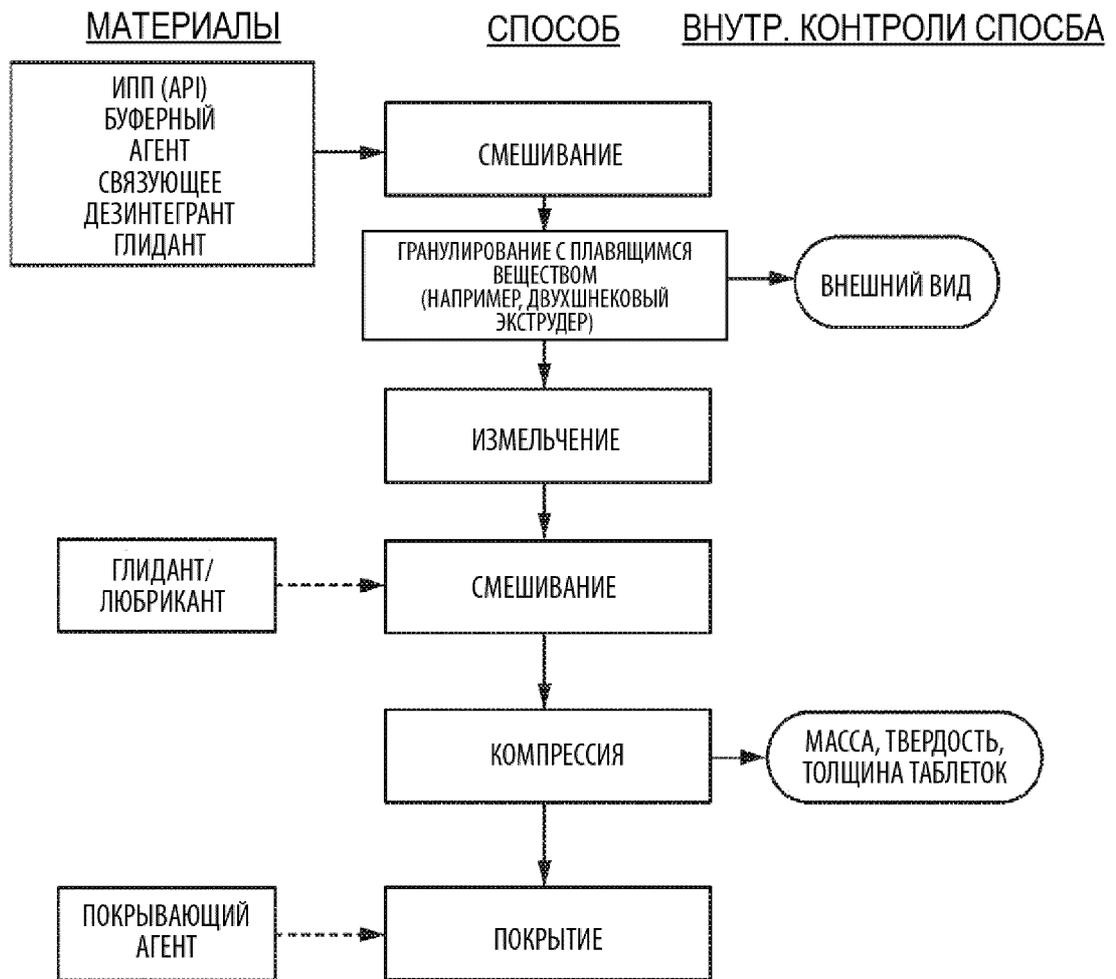
Подавление кровотечения как определено по аменорее +/- появление пятен;

Подавление менструальных спазмов, которые продолжаются в течение всего менструального периода;

Уменьшение боли во время полового акта; или

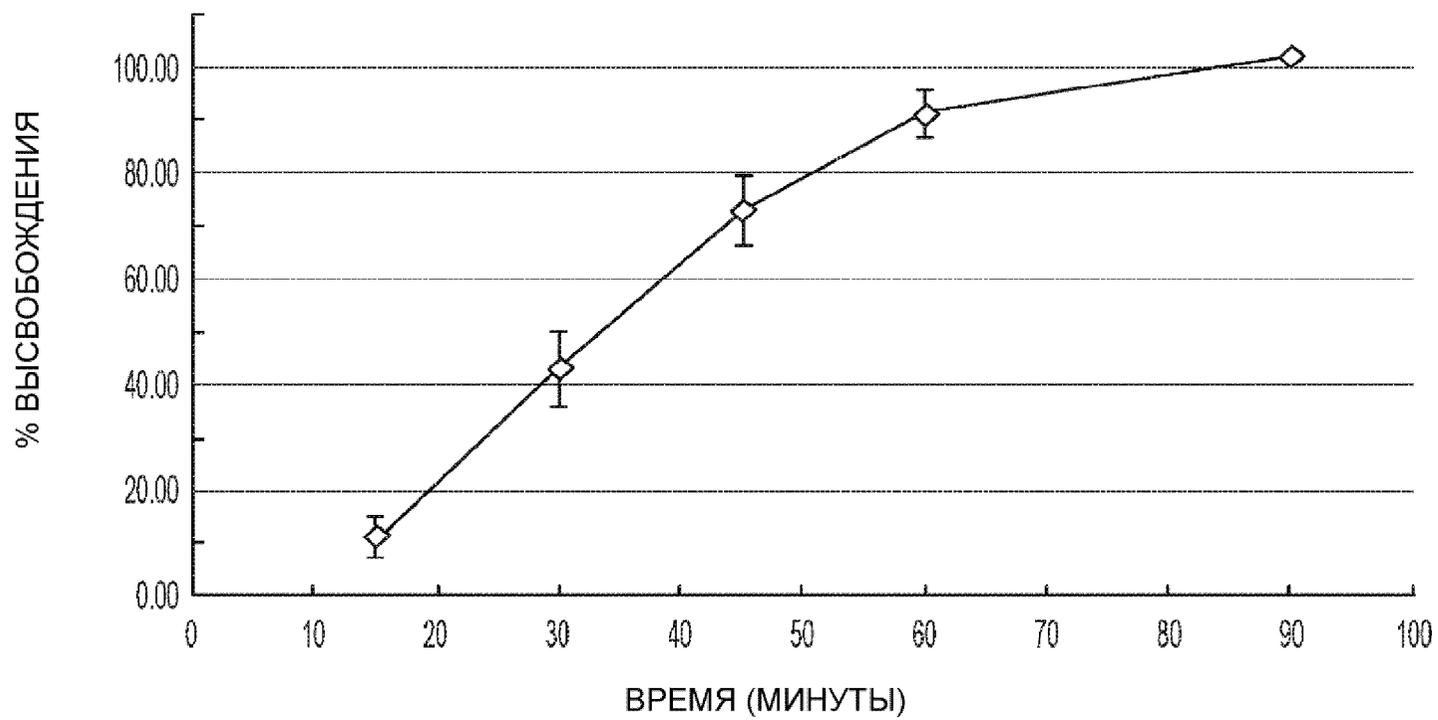
Уменьшение сгустков крови, которые проходят во время менструации.

По доверенности

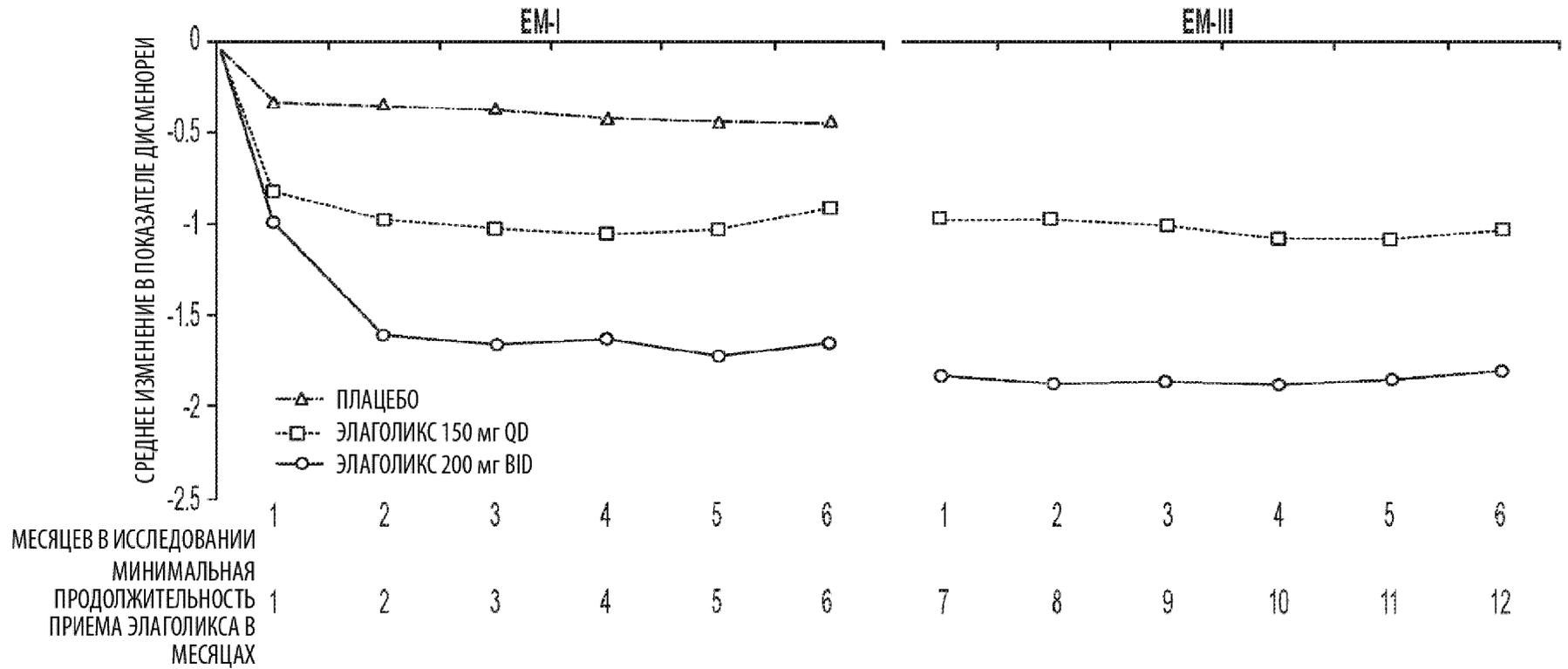


Фиг. 1

ПРОФИЛЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ IN VITRO ДЛЯ ПРЕПАРАТА F2

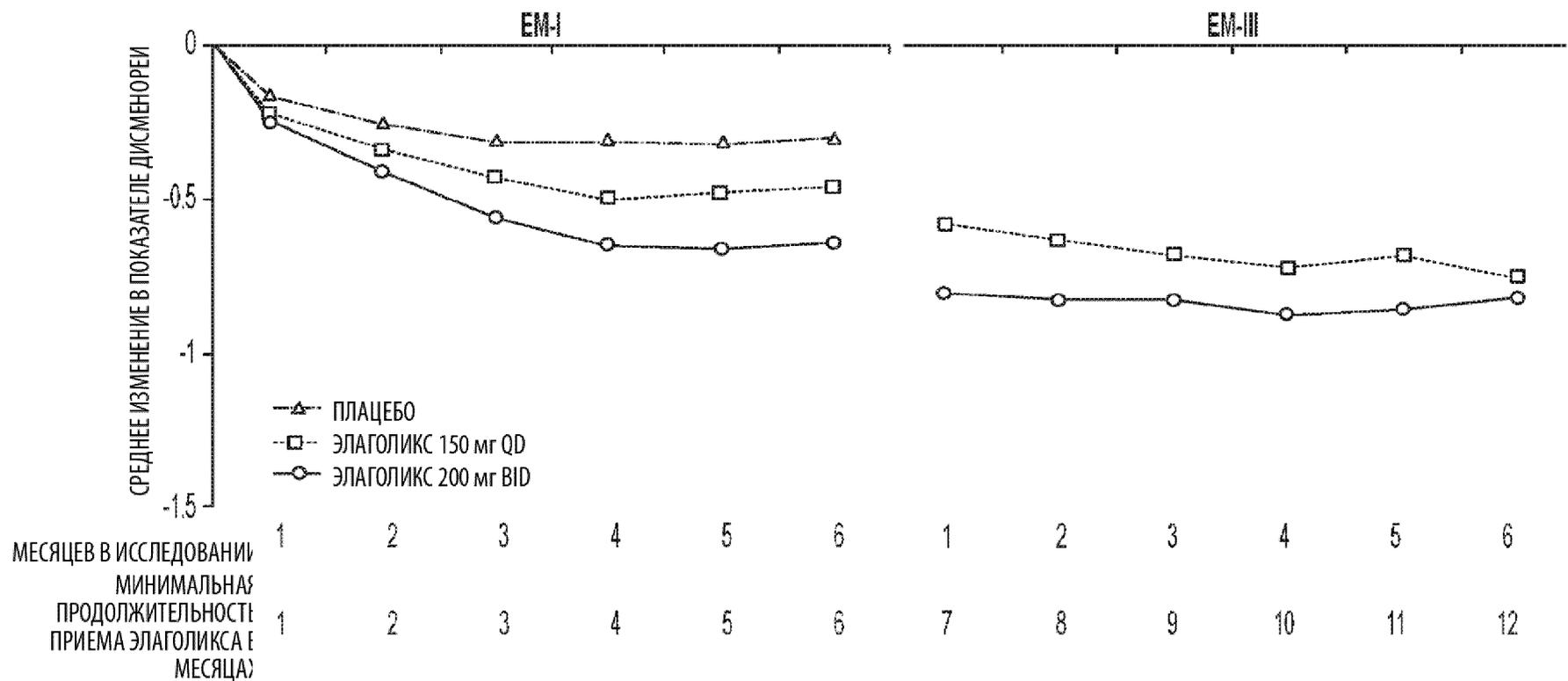


Фиг. 2



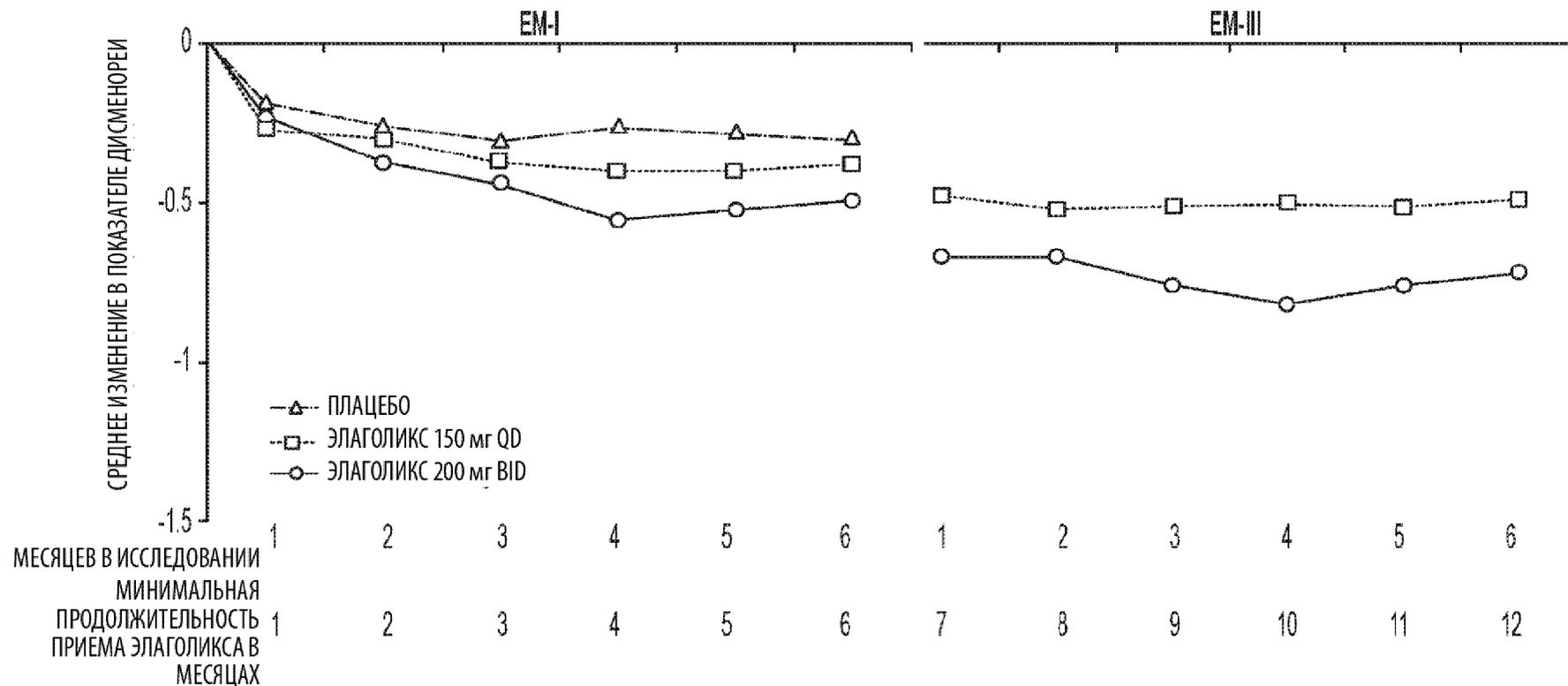
НАЧАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ЗНАЧЕНИЯ ЕЖЕМЕСЯЧНЫХ ВИЗИТОВ БЫЛИ ОСНОВАНЫ НА СРЕДНЕМ ЗА 35 ДНЕЙ

Фиг. 3



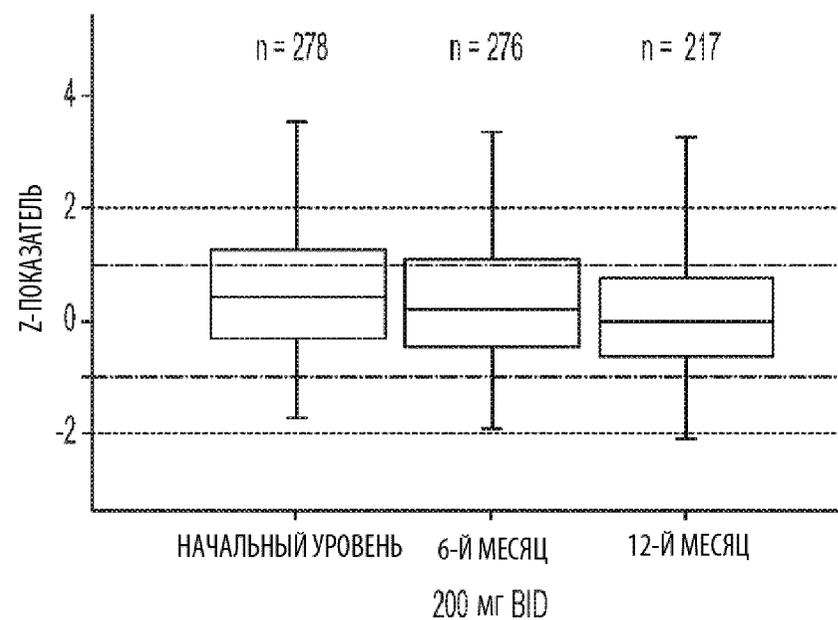
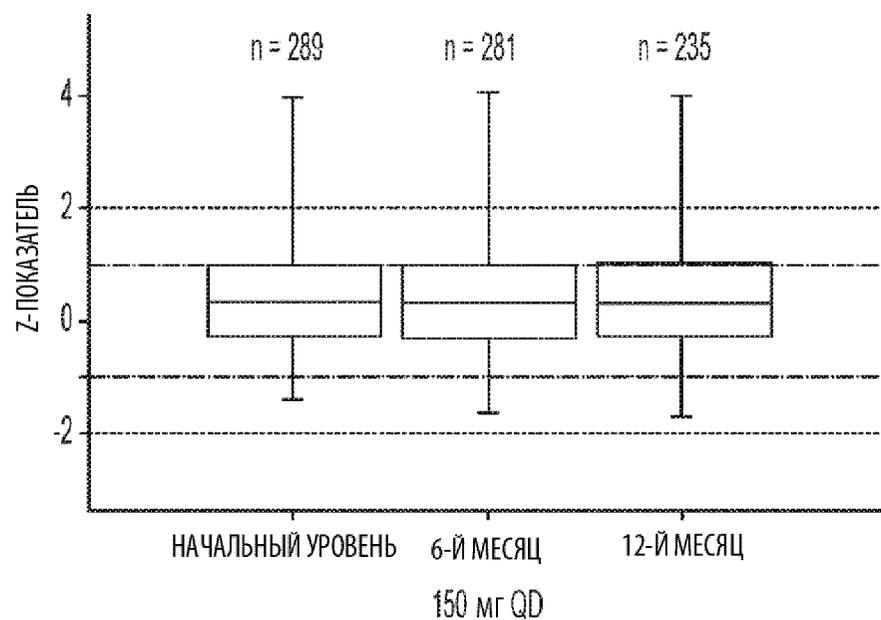
НАЧАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ЗНАЧЕНИЯ ЕЖЕМЕСЯЧНЫХ ВИЗИТОВ БЫЛИ ОСНОВАНЫ НА СРЕДНЕМ ЗА 35 ДНЕЙ

Фиг. 4



НАЧАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ЗНАЧЕНИЯ ЕЖЕМЕСЯЧНЫХ ВИЗИТОВ БЫЛИ ОСНОВАНЫ НА СРЕДНЕМ ЗА 35 ДНЕЙ

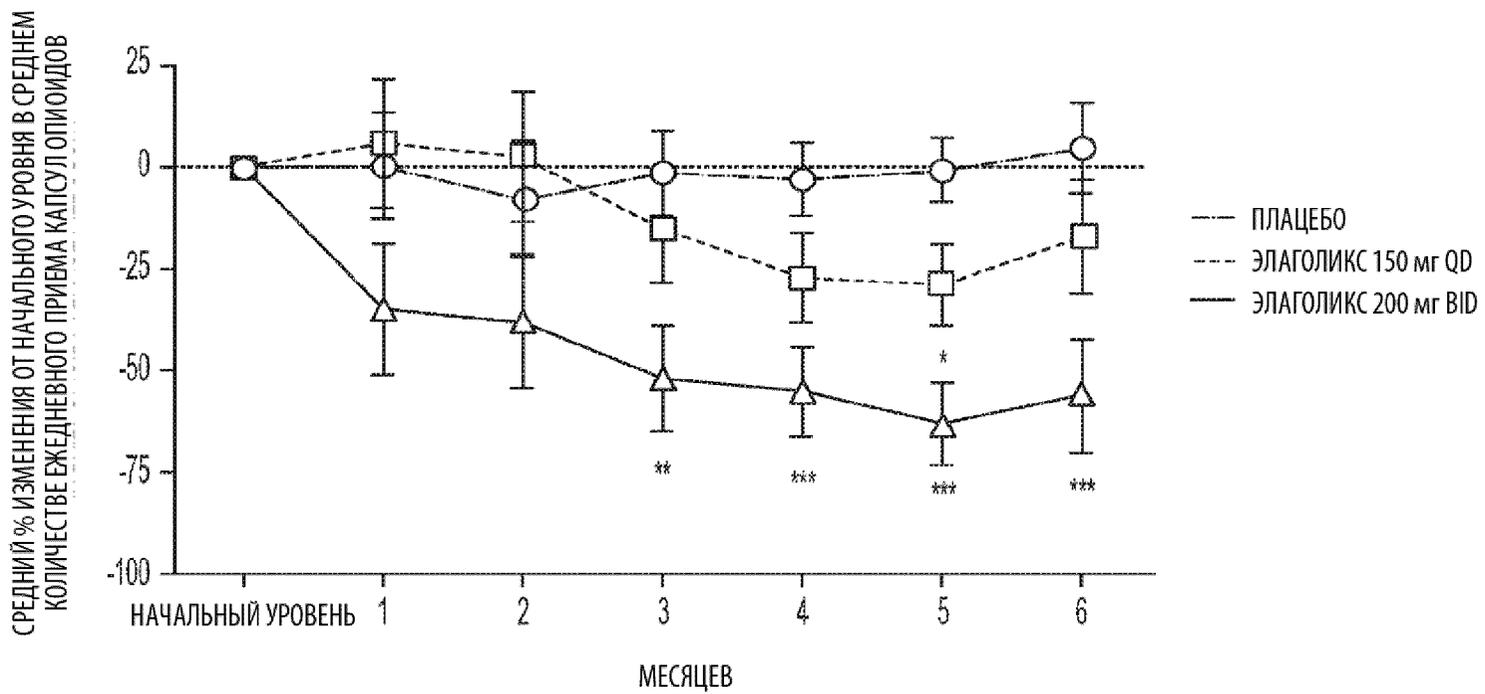
Фиг. 5



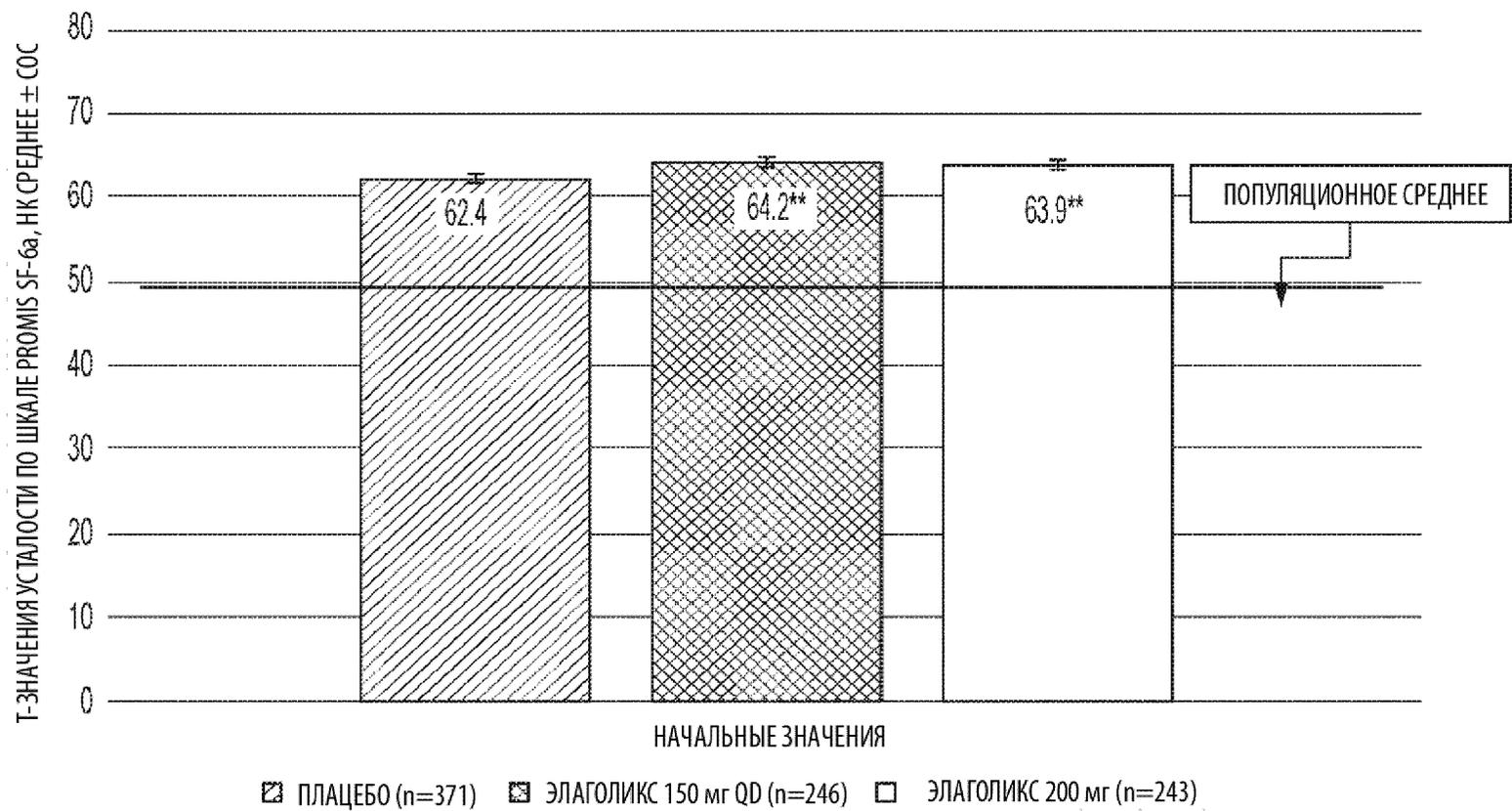
6/15

ПРЯМОУГОЛЬНИКИ ПРЕДСТАВЛЯЮТ МЕДИАННОЕ ЗНАЧЕНИЕ (СПЛОШНАЯ ТОЛСТАЯ ЛИНИЯ) С 25% И 75% КВАРТИЛЯМИ; ОТРЕЗКИ ОТКЛОНЕНИЙ – МИНИМАЛЬНЫЕ И МАКСИМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ. ПРЕРЫВИСТЫЕ ЛИНИИ С ЧЕРТОЧКАМИ - ПОРОГИ +1 И -1 (ЧЕРНЫЙ) Z-ПОКАЗАТЕЛЯ, И ПРЕРЫВИСТЫЕ ЛИНИИ С ТОЧКАМИ - - ПОРОГИ +2 И -2 (СЕРЫЙ) Z-ПОКАЗАТЕЛЯ

Фиг. 6



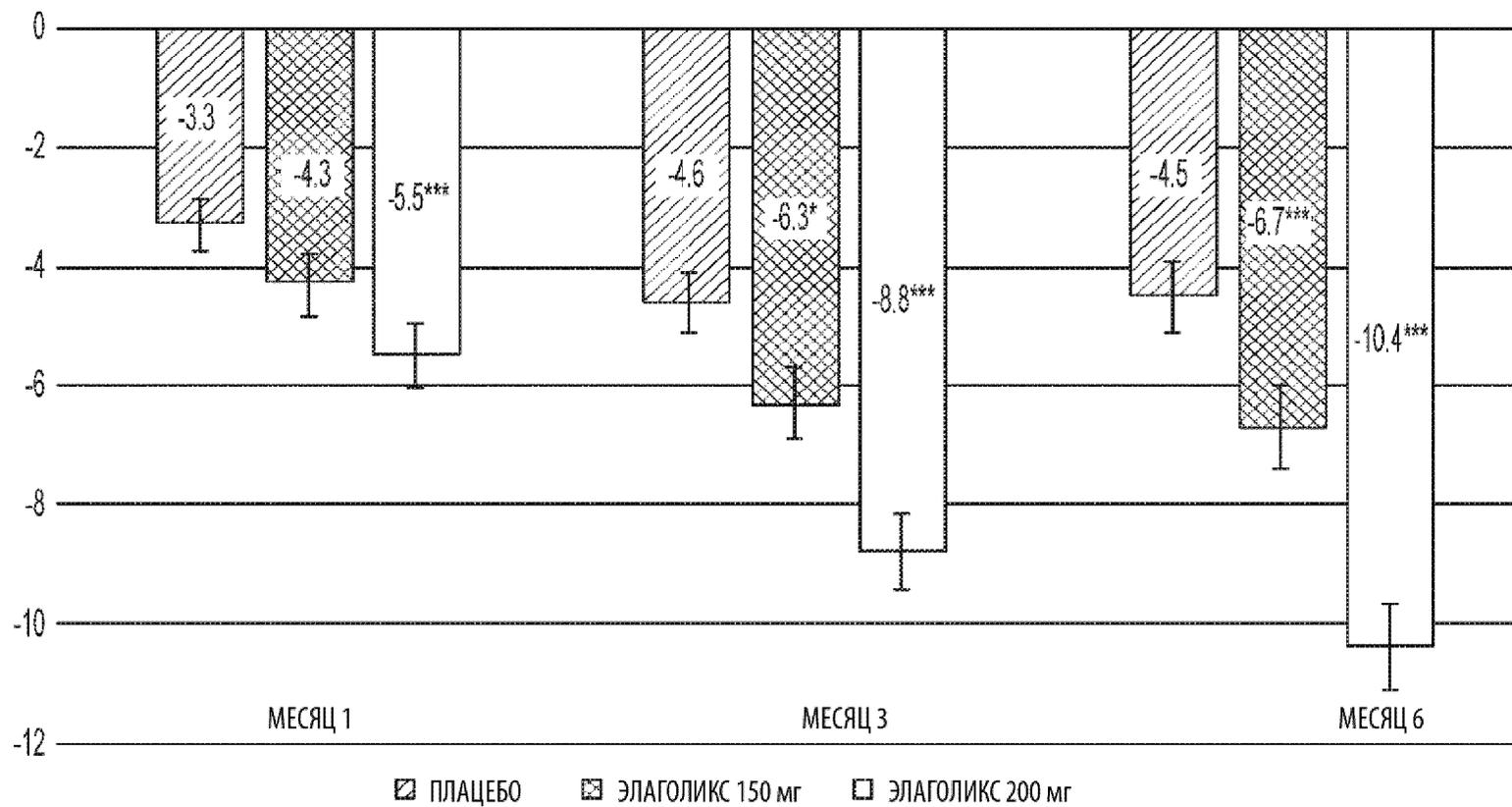
Фиг. 7



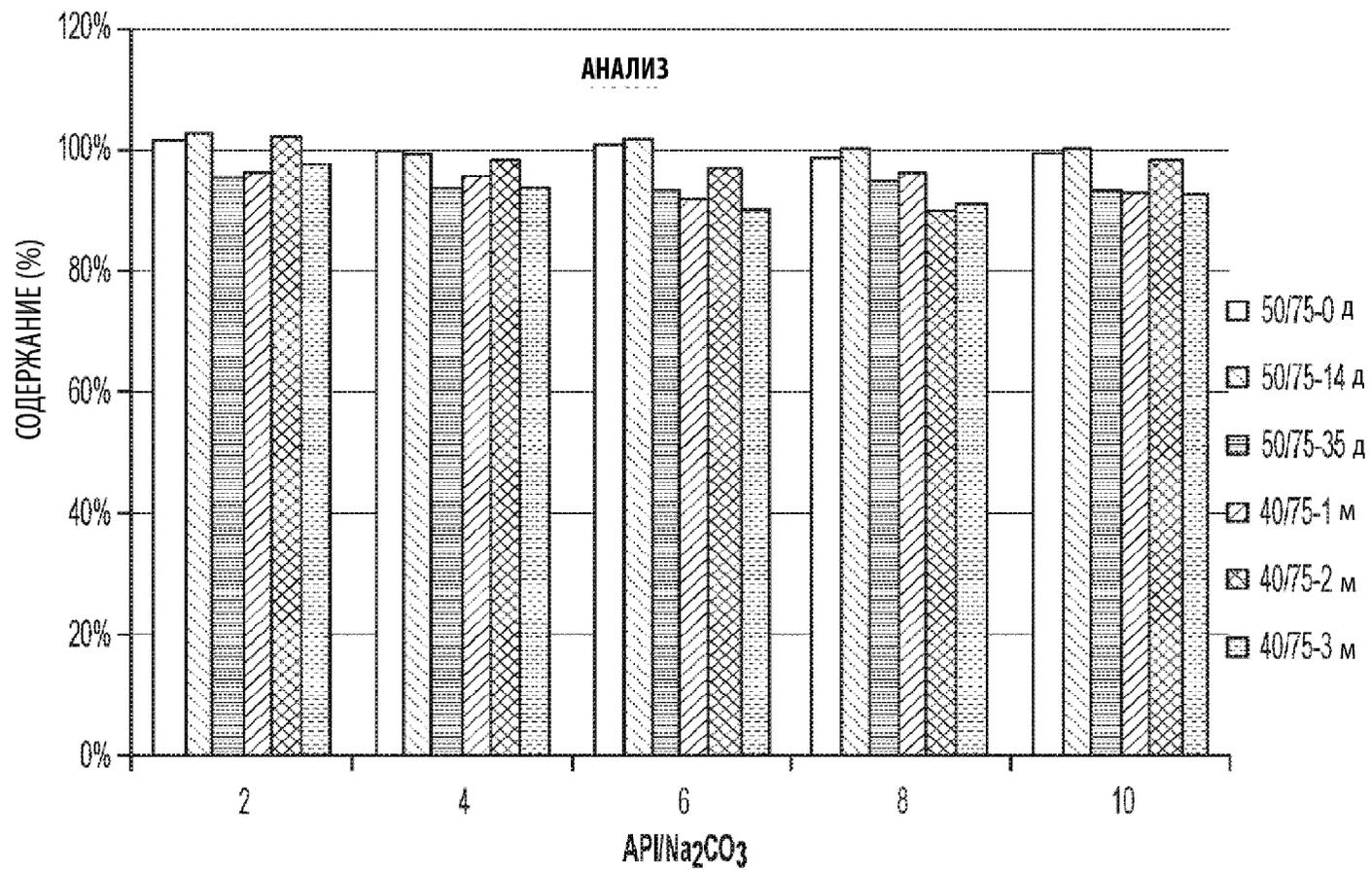
Фиг. 8

НК СРЕДНЕЕ (СОС) ИЗМЕНЕНИЯ ОТ НАЧАЛЬНОГО УРОВНЯ Т-ЗНАЧЕНИЙ УСТАЛОСТИ SF-6a

УМЕНЬШЕНИЕ Т-ЗНАЧЕНИЙ УСТАЛОСТИ ПО ШКАЛЕ PROMIS SF-6a

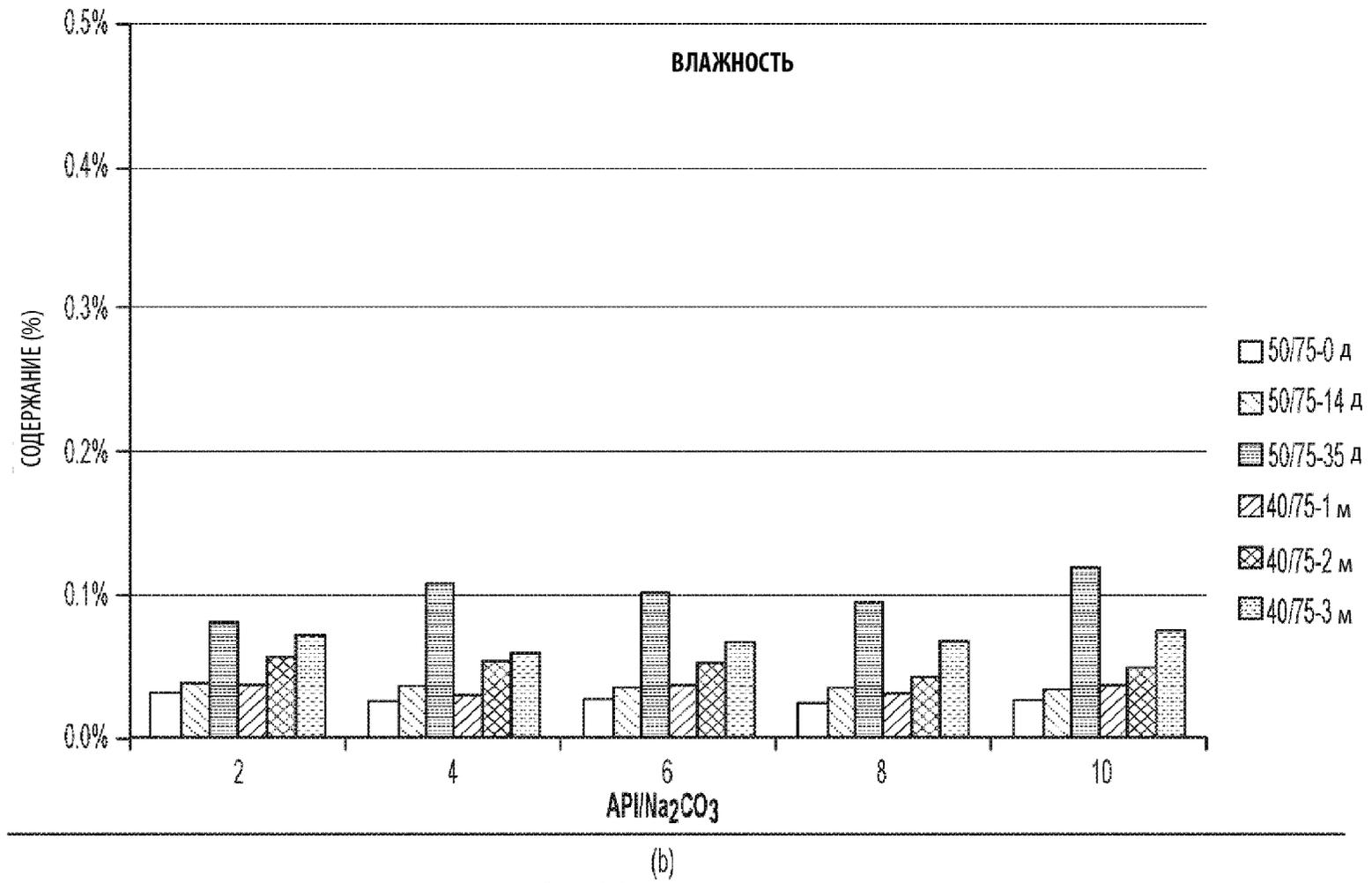


Фиг. 9

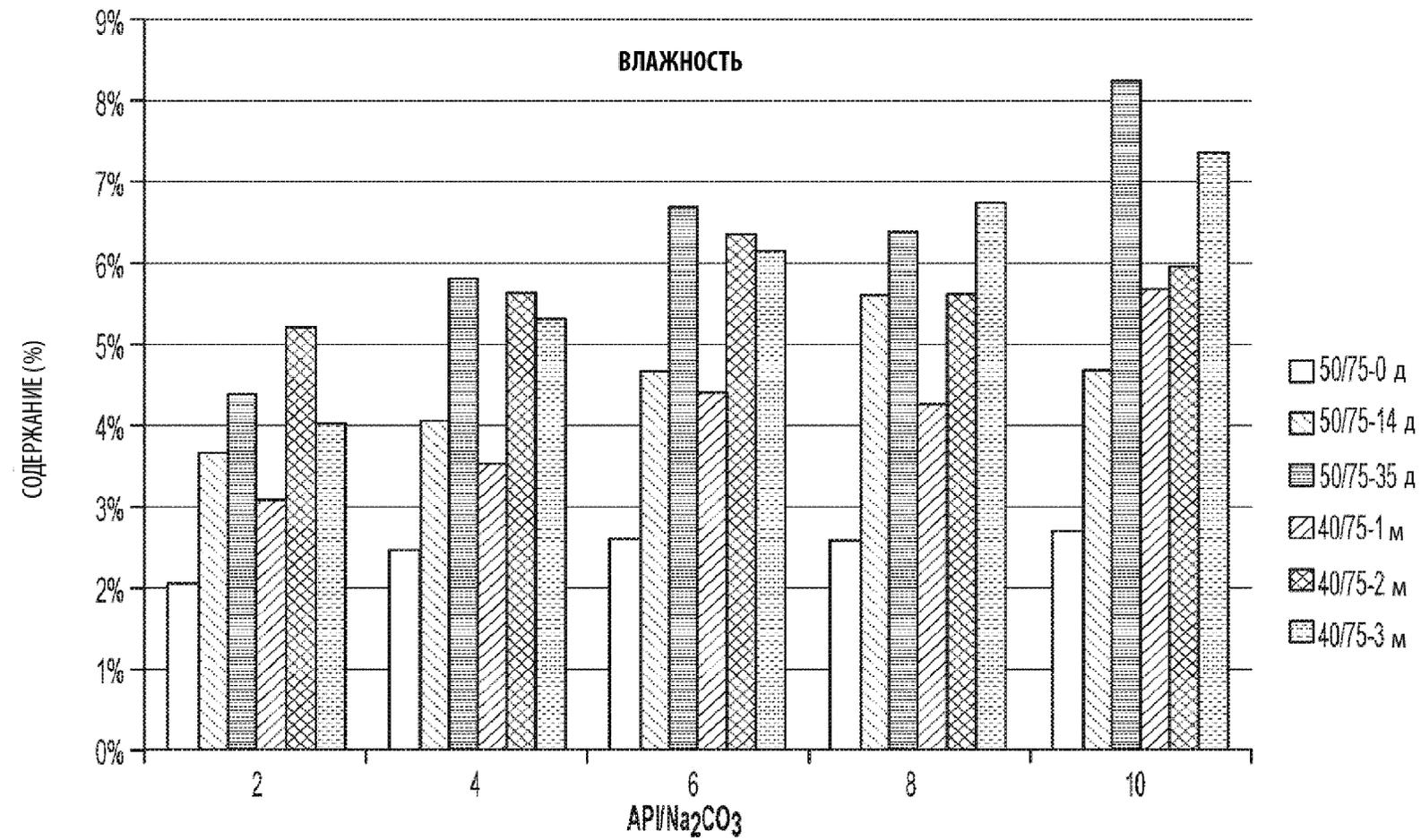


(a)

Фиг. 10



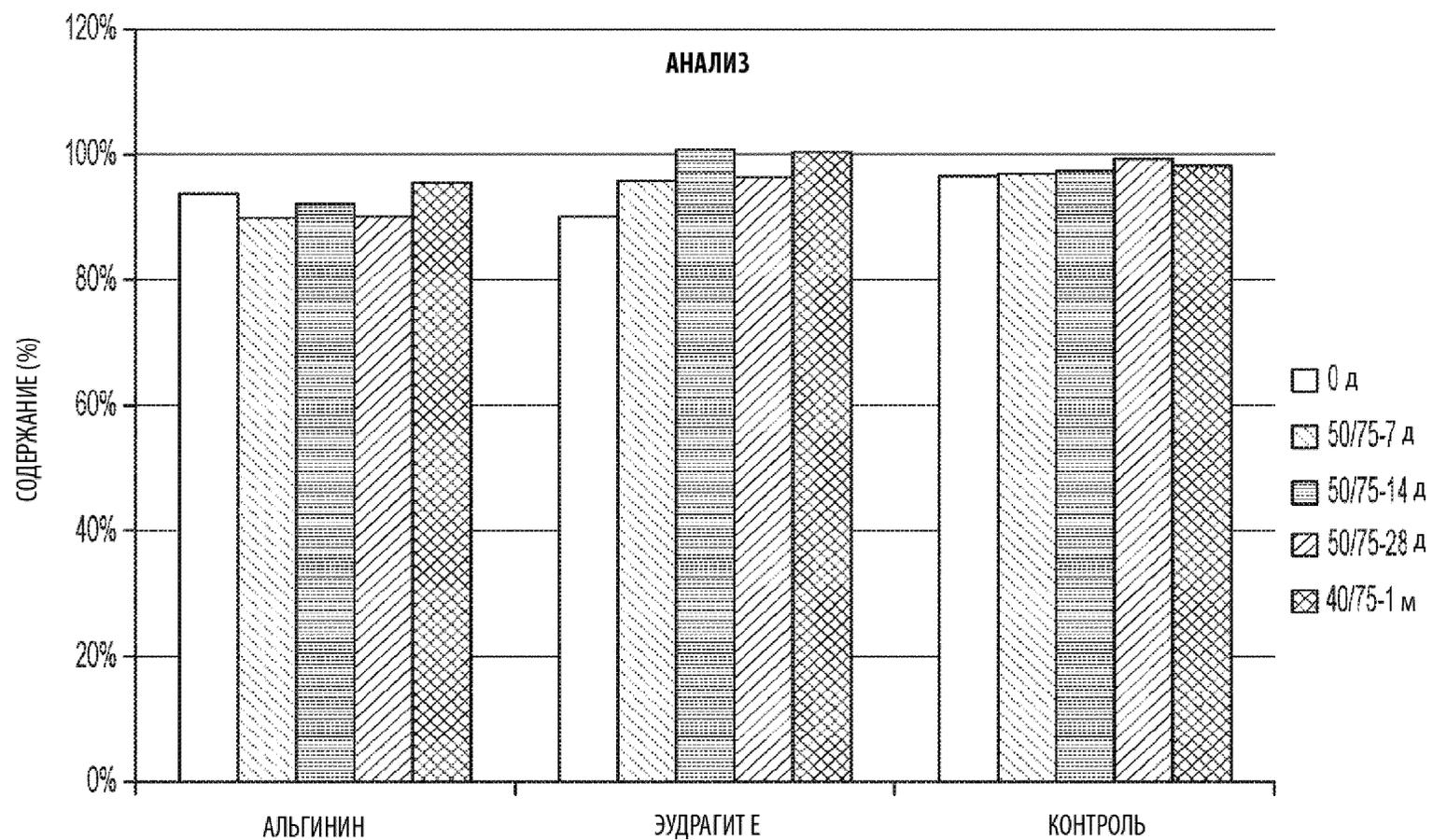
Фиг. 10 продолжение



12/15

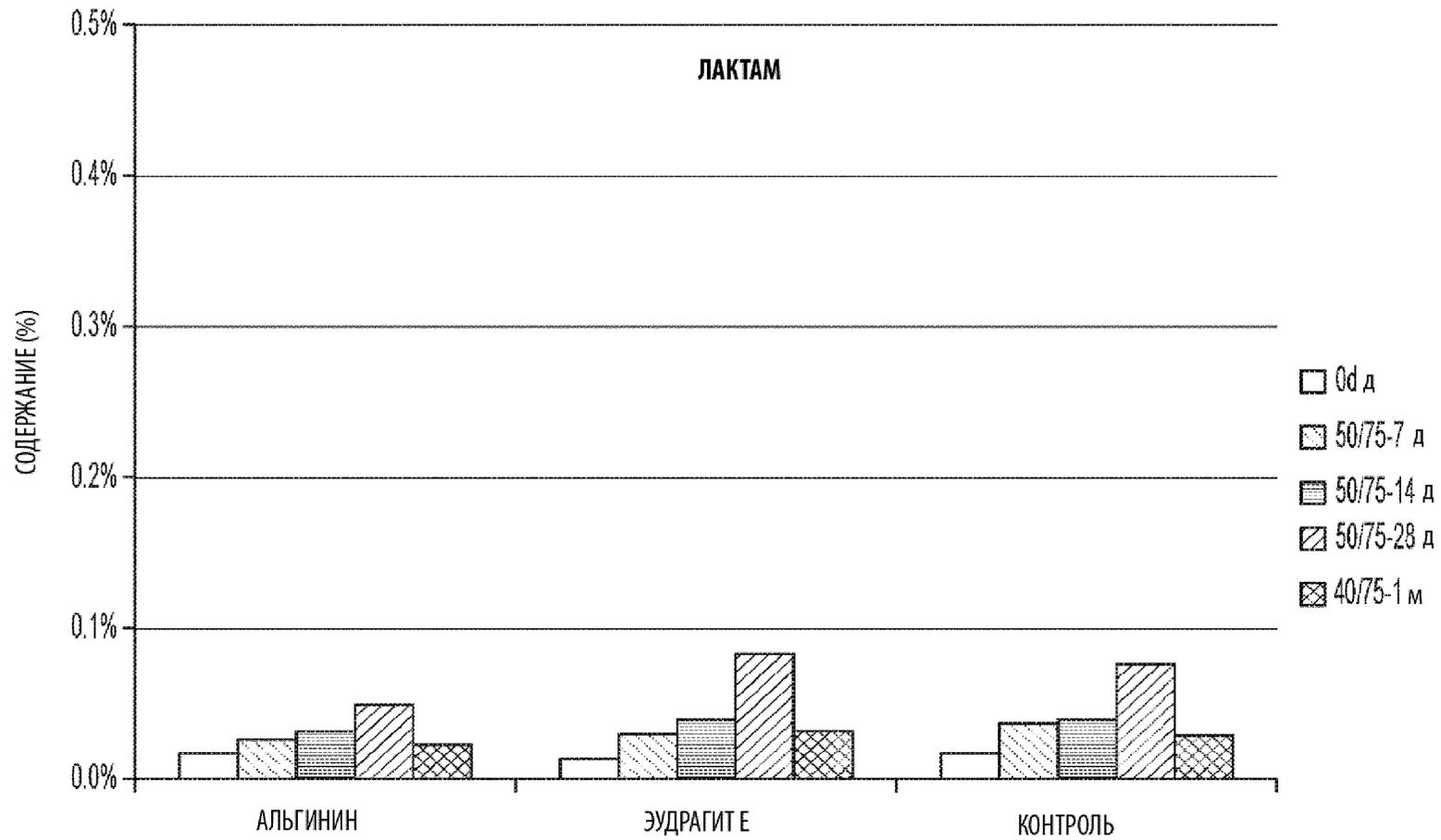
(с)

Фиг. 10 продолжение



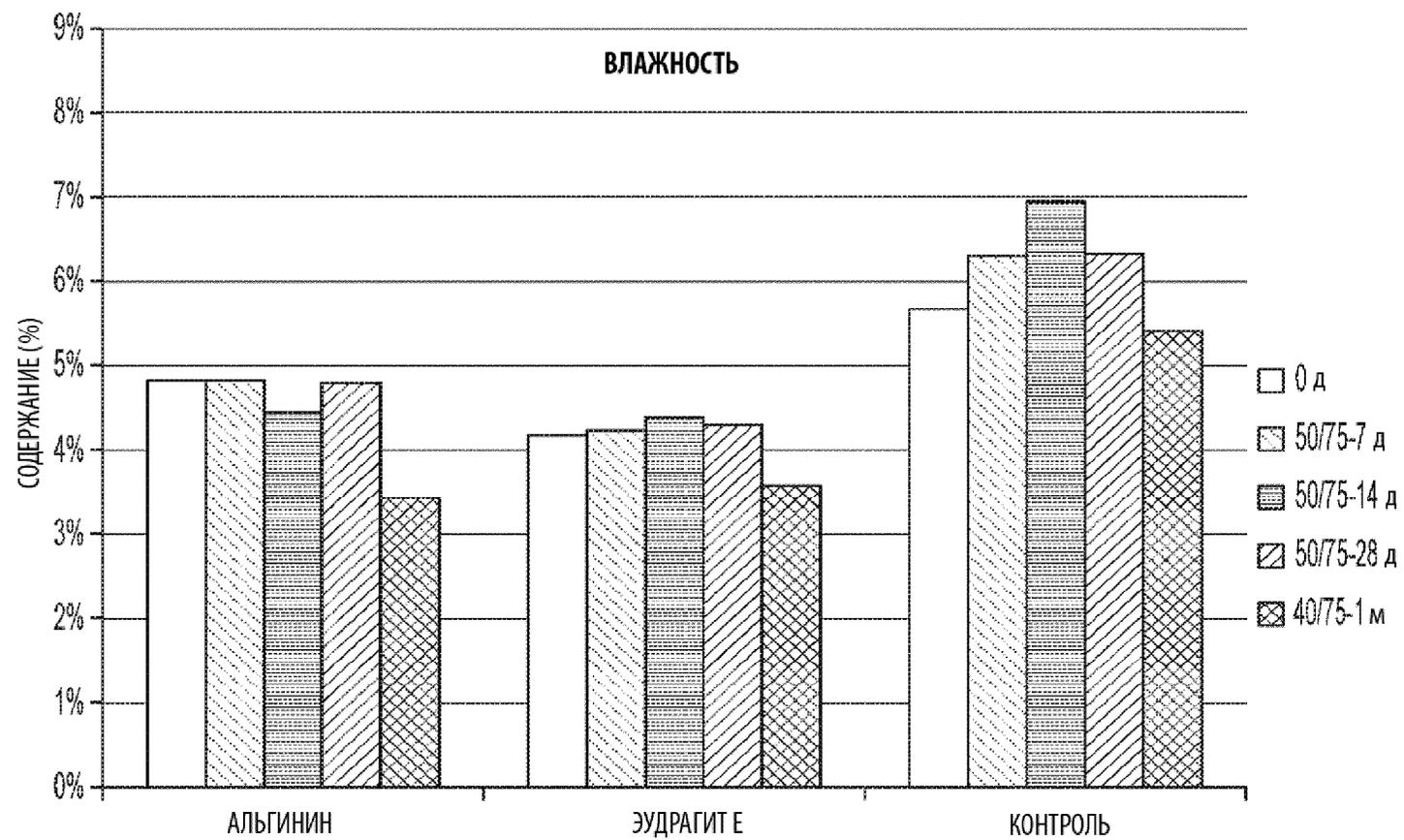
(a)

Фиг. 11



(b)

Фиг. 11 продолжение



15/15

(с)

Фиг. 11 продолжение