(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292565 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.09.29

(51) Int. Cl. ***A61K 31/513*** (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ И ЭНДОМЕТРИОЗА

(31) **62/402,034; 62/402,055; 62/402,150; 62/492,839; 62/528,409**
(32) **2016.09.30; 2016.09.30; 2016.09.30; 2017.05.01; 2017.07.03**
(33) **US**
(62) **201990857; 2017.09.29**

(71) Заявитель:
МИОВАНТ САЕНСИС ГМБХ (CH); ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

(72) Изобретатель:
Джонсон Брендан Марк, Сили Линн, Мадд, мл., Пол Н., Уолловиц Сюзан (US), Хибберд Марк (GB), Танимото Масатака (JP), Раджашекхар Виджайкумар Редди, Сукхатме Маюкх Васант (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Способы лечения миомы матки, эндометриоза, аденомиоза или обильного менструального кровотечения у субъекта, которые включают в себя введение субъекту от 10 до 60 мг в день N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и от 0,01 до 5 мг в день гормон-заместительного препарата. Настоящее раскрытие содержит способы уменьшения менструального кровотечения у субъекта, снижения потери минеральной плотности кости у субъекта, вызванного введением субъекту антагониста ГнРГ, подавления половых гормонов у субъекта, уменьшения вазомоторных симптомов или приливов у субъекта и уменьшения симптомов снижения либидо у субъекта, имеющего миомы матки, эндометриоз или аденомиоз. Дополнительно представлены способы поддержания профиля глюкозы в крови, поддержания липидного профиля и/или поддержания минеральной плотности кости у женщины в пременопаузе, получающей лечение от одного или нескольких состояний или симптомов эндометриоза, аденомиоза, миомы матки или обильного менструального кровотечения; и способы контрацепции и лечения бесплодия.

202292565 A2

202292565 A2

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ И ЭНДОМЕТРИОЗА

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/402,034, поданной 30 сентября 2016 г.; предварительной заявке США № 62/402,055, поданной 30 сентября 2016 г.; предварительной заявке США № 62/402,150, поданной 30 сентября 2016 г.; предварительной заявке США № 62/492,839, поданной 1 мая 2017 г.; и предварительной заявке США № 62/528,409, поданной 3 июля 2017 г., содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее раскрытие в целом относится к способам лечения чувствительных к эстрогену состояний и более конкретно относится к способам лечения миом матки, эндометриоза, аденомиоза, обильного менструального кровотечения или боли, связанной с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом, у субъекта, нуждающегося в этом. Настоящее раскрытие также относится к способам лечения одного или нескольких побочных эффектов введения антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Гормоночувствительные заболевания репродуктивной системы, такие как миома матки, эндометриоз и аденомиоз, могут оказывать значительное влияние на качество жизни многих женщин. В этих условиях гормоны, такие как эстрогены и прогестерон, могут оказывать влияние на тяжесть и/или частоту симптомов.

[0004] Например, миомы матки — это доброкачественные, чувствительные к эстрогену опухоли (миомы), которые растут в мышечной стенке матки примерно у 25% женщин репродуктивного возраста. Большинство миом матки протекает бессимптомно, но примерно у 25% женщин с миомой матки развиваются симптомы, требующие лечения. В дополнение к генетической предрасположенности человека эстрогены, прогестерон и гормон роста человека могут играть важные роли в регуляции роста миомы. Хотя миомы матки представляют собой доброкачественные опухоли, которые часто протекают бессимптомно, они могут вызывать симптомы истощения, такие как аномальное маточное кровотечение, обильные или болезненные месячные, анемия, боль в животе, боль в спине, увеличение обхвата живота и вздутие живота, частое мочеиспускание или задержка мочеиспускания, запор или болезненная дефекация, потеря беременности, болезненный половой акт и, в некоторых случаях, бесплодие. Эндометриоз представляет собой

гинекологическое заболевание, при котором клетки слизистой оболочки матки растут вне полости матки, чаще всего на яичниках. Эндометриоз представляет собой хроническое и, как правило, прогрессирующее заболевание, которое встречается почти исключительно у женщин репродуктивного возраста и может вызывать неменструальную боль в области таза, дисменорею, диспареунию и бесплодие. По оценкам, от него страдают 10% фертильных женщин и от 20% до 40% бесплодных женщин. Поражения эндометриоза вне пределов матки проявляют паттерн гормональной реакции, сходной с таковой в слизистой оболочке матки. В течение менструального цикла поражения растут, дифференцируются и выходят в брюшную полость, вызывая тем самым каскад воспалительных явлений, которые могут привести к неменструальной боли в области таза, боли во время менструации, болезненному половому акту и, в некоторых случаях, бесплодию. Аденомиоз — это состояние, отличное от эндометриоза, при котором эндометриальная ткань обнаруживается в миометрии (мышечный слой матки). Среди прочих симптомов пациенты с аденомиозом могут испытывать обильное менструальное кровотечение (ОМК) и хроническую боль.

[0005] Нехирургическое лечение этих состояний может включать в себя нестероидные противовоспалительные препараты, оральные контрацептивы и агонисты ГнРГ. Хирургические вмешательства могут включать в себя гистерэктомию и миомэктомию и могут использоваться, когда нехирургическая терапия оказывается безуспешной для лечения симптомов или перестает быть эффективной.

[0006] Поскольку эти состояния чувствительны к гормонам, существует интерес к способам лечения, которые включают в себя регулирование одного или нескольких гормонов, таких как эстроген или прогестерон, например, с применением агониста ГнРГ (агониста рецептора ГнРГ) или антагониста ГнРГ (антагониста рецептора ГнРГ). Достаточно сложно достичь баланса эстрогена и прогестерона, который смягчает один или несколько симптомов, и при этом избежать значительных побочных эффектов подавления гормонов. Например, если уровень эстрадиола упадет ниже определенного порога, может произойти потеря минеральной плотности кости (МПК). Потеря минеральной плотности кости со временем может привести к серьезным негативным последствиям, таким как повышенный риск перелома костей или остеопороз. Подавление прогестерона без одновременного подавления эстрогена может привести к гиперплазии эндометрия, что является фактором риска развития рака эндометрия. Наоборот, чувствительные к эстрогену или прогестерону симптомы и расстройства могут

усугубляться, если уровни эстрогена или прогестерона превышают верхний терапевтический предел. Уравновешивание таких гормональных взаимодействий еще более осложняется чувствительностью самих состояний, поскольку не все гинекологические состояния, реагирующие на гормоны, чувствительны к одним и тем же уровням эстрогена или прогестерона. Например, определенные состояния демонстрируют иерархию чувствительности к эстрогену — миомы (например, миома матки) обычно более чувствительны к эстрогену, чем эндометриоз. (*См.* R. L. Barbieri, Am. J. Obstet. Gynecol (1992), 166(2): 740-745). Кроме того, некоторые симптомы одного состояния могут быть быстрее ослаблены путем подавления прогестерона, в то время как другие симптомы того же состояния могут более быстро реагировать на подавление эстрогеном. Таким образом, разработка терапии, которая может использоваться для лечения более чем одного состояния или более чем одного симптома или их комбинации, является сложной задачей.

[0007] Пептидные агонисты ГнРГ, такие как ацетат лейпролида (продается компанией AbbVie Endocrine Inc. под товарными знаками LUPRON и LUPANETA), обычно используются для лечения доброкачественных гинекологических заболеваний, зависящих от половых гормонов, таких как эндометриоз и миома матки. Однако подавляющему действию агонистов ГнРГ на секрецию половых гормонов обычно предшествует кратковременное увеличение секреции гонадотропинов. Затем следует снижение чувствительности (десенсибилизация) в гипофизе и снижение секреции гипофизом половых гормонов лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Первоначальное повышение уровня гормонов, вызванное агонистами ГнРГ, может привести к временному ухудшению симптомов, известному как «клиническая вспышка». Такая начальная стимулирующая (или вспышечная) фаза, в которой ЛГ и ФСГ секретируются в сверхфизиологических количествах, может представлять собой проблему при заболеваниях, зависящих от половых стероидных гормонов. Временное ухудшение симптомов может включать в себя ухудшение ОМК. Эффективность терапии агонистами ГнРГ начинает проявляться примерно через 3–4 недели после начальной дозы. Кроме того, полное подавление эстрогена, возникающее в результате лечения агонистами ГнРГ, может привести к неприемлемым побочным эффектам, в частности, к ускоренной потере минеральной плотности кости. Агонисты ГнРГ также нельзя вводить перорально, поскольку они являются пептидами. Кроме того, эти агонисты доступны только в виде составов в виде депо, и ослабление эффекта может произойти через несколько месяцев.

[0008] В противоположность этому, антагонисты ГнРГ вместо понижающей регуляции и десенсибилизации демонстрируют классическую конкурентную блокаду рецепторов ГнРГ на клеточной мембране гонадотропных клеток. Ингибирование рецепторов ГнРГ уменьшает высвобождение гонадотропинов, тем самым снижая выработку эстрогена и прогестерона у женщин. Следовательно, антагонисты ГнРГ могут иметь быстрое начало действия и достигать подавления гормонов быстрее, чем агонисты ГнРГ. Без какой-либо внутренней агонистической активности можно полностью избежать клинической вспышки, связанной с агонистами ГнРГ. Кроме того, эффекты антагонистов ГнРГ могут быть обратимыми и приводить к быстрому восстановлению функции половых желез после прекращения приема. Следовательно, антагонисты ГнРГ могут обеспечить больший контроль для пациентов и их врачей в отношении устранения любых нежелательных побочных эффектов подавления гормонов.

[0009] Для каждого отдельного пациента стратегия лечения антагонистом ГнРГ заключалась в том, чтобы достичь баланса либо с применением более низкой дозы антагониста, например, более низкой дозы элаголикса, либо более высокой дозы с добавлением возвратной терапии, но все же не максимальной подавляющей дозы, или подход, принятый компанией Obseva (представляющий собой индивидуальное титрование для каждого пациент). Организм многих женщин показывает недостаточную реакцию на такие процедуры. Таким образом, современные способы лечения антагонистами ГнРГ приводят к значительной изменчивости в реакции организма женщин, вызванной неполным подавлением антагонистом ГнРГ. У многих женщин, вероятно, настоящие способы и применения могут избежать причин изменчивости протекания терапии, вызванной неполным подавлением антагонистом ГнРГ, что в противном случае добавило бы еще одну изменчивость в дополнение к изменчивости, вызванной дозировкой гормонов, вводимых в комбинации. При сильно подавляющих дозах изменчивость, вызванная неполным подавлением, может быть сведена к минимуму или устранена, а изменчивость может быть обусловлена только дозировкой гормонов.

[0010] Были попытки объединить гормон-заместительный препарат с активным ингредиентом, который подавляет уровни половых гормонов, чтобы смягчить эффект, который активный ингредиент оказывает на потерю минеральной плотности кости. Однако существующие агонисты ГнРГ обычно предоставляются в дозированной форме, которая отделена от гормон-заместительного препарата, например, в виде инъекции, за которой следует либо капсула, либо таблетка. Это создает проблемы соблюдения режима

приема для субъектов, которые должны помнить о приеме не только продукта с действующим ингредиентом, но и гормон-заместительного препарата в отдельной дозированной форме. Это вызывает серьезные опасения в отношении безопасности при хроническом введении агониста или антагониста ГнРГ, поскольку любые неблагоприятные эффекты, например, потеря минеральной плотности кости, из-за несоблюдения режима приема, будут наблюдаться в течение длительного периода времени. По этим и дополнительным причинам Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США до настоящего времени не разрешало использовать схемы продолжительного применения агонистов или антагонистов ГнРГ. Как описано выше, лечение агонистом ГнРГ обычно имеет начальный период «вспышки». Введение гормон-заместительного препарата, начинающегося в начале лечения агонистом ГнРГ, может еще более усугубить симптомы гормональной вспышки. Откладывание введения гормон-заместительного препарата до того момента, пока гормональные уровни не будут подавлены после вспышки, все еще может привести к вазомоторным и другим симптомам. Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП) представляют собой еще один класс соединений, которые могут быть использованы для модуляции эффектов гормонов. СМРП представляют собой вещества, которые могут оказывать смешанное антагонистическое и агонистическое действие на рецепторы прогестерона тканеспецифичным образом.

[0011] Достижение баланса гормонов, симптомов и побочных эффектов при лечении гормон-чувствительных состояний, таких как миома матки, эндометриоз или аденомиоз, может быть затруднено, как обсуждалось выше. Простое объединение любого антагониста ГнРГ, агониста ГнРГ или СМРП с гормон-заместительным препаратом может не привести к достаточному подавлению гормонов для адекватного лечения одного или нескольких симптомов или может не поддерживать достаточно высокие уровни гормонов, чтобы избежать одного или нескольких пагубных побочных эффектов. В некоторых случаях концентрация в плазме крови одного или нескольких гормонов у субъекта может меняться в течение каждого дня, так что не достигается ни адекватное лечение, ни предотвращение определенных побочных эффектов. В других случаях изменение или дисбаланс в течение более длительного периода времени, например, в течение нескольких месяцев, может препятствовать длительному применению терапии, например, в течение более чем 3, 6 или 12 месяцев. Например, некоторые способы лечения назначаются только для периодического использования, требуя от пациента прекращения лечения на определенный период времени, чтобы снизить риск пагубных побочных эффектов, таких

как гиперплазия эндометрия или потеря минеральной плотности кости. Терапия с применением таких способов лечения может также потребовать дополнительного мониторинга нежелательных побочных эффектов, такого как ультразвук, биопсия эндометрия и/или денситометрия кости.

[0012] Таким образом, необходим способ лечения гормоночувствительных гинекологических состояний, таких как миома матки, эндометриоз или аденомиоз, или симптомов, связанных с такими состояниями, который эффективно лечит состояние или симптом, одновременно сводя к минимуму или избегая одного или нескольких побочных эффектов, которые обычно ассоциируются с антагонистом ГнРГ, и помогает обеспечить правильную дозировку таким образом, что антагонист ГнРГ может быть безопасно использован для длительной терапии и в качестве альтернативы инвазивным хирургическим процедурам. Кроме того, необходим непептидный препарат, который можно вводить перорально, предпочтительно один раз в день.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0013] Вместо того чтобы пытаться достичь целевого диапазона гормонов путем введения определенных доз антагониста ГнРГ для снижения уровней гормонов, настоящие способы и применения могут использовать сильно подавляющую дозу, которая в сочетании с описанными в данном документе гормональными лекарственными средствами может последовательно обеспечивать уровни гормонов в диапазоне, который является одновременно эффективным для лечения симптомов, например, эндометриоза, миомы матки, аденомиоза и т. д., как описано в данном документе, в то же время сводя к минимуму побочные эффекты, как правило связанные с лечением антагонистами ГнРГ. Таким образом, при использовании в описанных в данном документе способах и применениях сильно подавляющие дозы в сочетании с введением гормонов могут привести к более узкому распределению уровней эстрадиола для многих женщин, которые эффективны в отношении симптомов состояний, описанных в настоящем документе, и при этом у них минимизированы один или несколько побочных эффектов лечения антагонистами ГнРГ.

[0014] В одном аспекте в настоящем документе предложен комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или

соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола; и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения при лечении одного или нескольких из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение или боли, связанные с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом у женщины в пременопаузе.

[0015] В некоторых вариантах лечение включает в себя пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель. В определенных вариантах прогестин представляет собой норэтистерон или его соль в количестве от около 0,1 мг до около 0,5 мг. В еще одних других вариантах комбинированный препарат содержит от около 20 мг до около 50 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли В других вариантах комбинированный препарат содержит около 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[0016] В некоторых вариантах комбинированный препарат содержит около 1 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола. В других вариантах прогестин представляет собой ацетат норэтистерона (NETA), и комбинированный препарат содержит около 0,5 мг NETA.

[0017] В других вариантах комбинированный препарат содержит около 0,5 мг NETA, около 1 мг эстрадиола и около 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[0018] В определенных вариантах комбинированный препарат представляет собой единичную дозированную форму. В других вариантах комбинированный препарат содержит отдельные дозированные формы, которые вводятся совместно.

[0019] В еще одних других вариантах перед введением комбинированного препарата лечение дополнительно включает в себя пероральное введение один раз в день от около 10

мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере 4 последовательных недель и до 24 последовательных недель.

[0020] В некоторых вариантах комбинированный препарат предназначен для применения при лечении эндометриоза. В других вариантах комбинированный препарат предназначен для применения при лечении аденомиоза. В еще одних других вариантах комбинированный препарат предназначен для применения при лечении миомы матки.

[0021] В некоторых вариантах комбинированный препарат предназначен для применения при лечении обильного менструального кровотечения. В определенных вариантах обильное менструальное кровотечение связано с незлокачественной этиологией. В некоторых вариантах обильное менструальное кровотечение связано с одним или несколькими из следующих состояний: миома матки, эндометриоз или аденомиоз.

[0022] В некоторых вариантах комбинированный препарат предназначен для лечения боли, связанной с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом. В определенных вариантах боль связана с эндометриозом. В некоторых вариантах боль представляет собой хроническую боль, диспареунию, боль, связанную с дефекацией, или боль, связанную с мочеиспусканием.

[0023] В другом аспекте в настоящем документе предложен комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения в способе поддержания минеральной плотности кости у женщины в пременопаузе, в котором женщина в пременопаузе получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-

тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах способ содержит пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0024] В одном из других аспектов в настоящем документе предложен комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола; и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения при лечении одного или нескольких из следующих состояний: приливы, ночная потливость и другие вазомоторные симптомы у женщины в пременопаузе, в котором женщина в пременопаузе получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах лечение включает в себя пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0025] В другом аспекте в настоящем документе предложен комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения в способе поддержания одного или обоих из следующих показателей: липидного профиля или диапазона уровней глюкозы в крови у женщины в пременопаузе, в котором женщина в пременопаузе получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-

метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли.

[0026] В некоторых вариантах способ содержит пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0027] В других вариантах один или более из следующих показателей у женщины в пременопаузе: липидный профиль или диапазон уровней глюкозы в крови не изменяется клинически значимым образом после или во время лечения по сравнению с липидным профилем или диапазоном уровней глюкозы в крови до лечения.

[0028] В дополнительном аспекте в настоящем документе предложен комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения в способе лечения одного или обоих из вульвовагинальной атрофии или вагинальной сухости у женщины в пременопаузе, в котором женщина в пременопаузе получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах способ содержит пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0029] В еще одном другом аспекте в настоящем документе предложен комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от

около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения для лечения головных болей у женщины в пременопаузе, в котором женщина в пременопаузе получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли.

[0030] В некоторых вариантах лечение включает в себя пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0031] В определенных вариантах головная боль представляет собой мигрень, связанную с менструальным циклом.

[0032] В другом аспекте в настоящем документе предложен комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения в способе контрацепции у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом.

[0033] В некоторых вариантах способ содержит пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0034] В некоторых вариантах любого из приведенных выше аспектов прогестин представляет собой норэтистерон или его соль в количестве от около 0,1 мг до около 0,5 мг. В определенных вариантах комбинированный препарат содержит от около 20 мг до около 50 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли. В еще одних дополнительных вариантах комбинированный препарат содержит около 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-

метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[0035] В некоторых вариантах комбинированный препарат представляет собой единичную дозированную форму. В других вариантах комбинированный препарат содержит отдельные дозированные формы, которые вводятся совместно.

[0036] В некоторых вариантах комбинированный препарат содержит около 1 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола. В других вариантах прогестин представляет собой ацетат норэтистерона (NETA), и комбинация содержит около 0,5 мг NETA.

[0037] В определенных вариантах комбинированный препарат содержит около 0,5 мг NETA, около 1 мг эстрадиола и около 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[0038] В некоторых вариантах перед введением комбинированного препарата способ дополнительно включает в себя пероральное введение один раз в день от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере 4 последовательных недель и до 24 последовательных недель.

[0039] В другом аспекте в настоящем документе предложен комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения в способе достижения аменореи у женщины в пременопаузе на по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 недели. В некоторых вариантах способ содержит пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0040] В другом аспекте в настоящем документе предложен комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения в способе повышения фертильности или препятствования выкидышам у женщины в пременопаузе, в котором женщина в пременопаузе получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах способ содержит пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 последовательных недель и прекращение лечения на по меньшей мере 4 недели, пока женщина пытается или повторяет попытку зачатия.

[0041] В еще одном другом аспекте в настоящем документе предложен комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения при лечении анемии у женщины в пременопаузе. В одном варианте способ содержит пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0042] В некоторых вариантах у женщины в пременопаузе наблюдается обильное менструальное кровотечение. В определенных вариантах обильное менструальное кровотечение связано с незлокачественной этиологией.

[0043] В других вариантах у женщины в пременопаузе имеется одно или несколько из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение или симптомы, связанные с одним или несколькими из следующих состояний: миома матки, эндометриоз или аденомиоз.

[0044] В некоторых вариантах любого из указанных выше аспектов введение комбинированного препарата проводится один раз в день в течение по меньшей мере 48 последовательных недель, по меньшей мере 72 последовательных недель или по меньшей мере 96 последовательных недель.

[0045] В некоторых вариантах применение комбинированного препарата приостанавливается для зачатия и беременности. В некоторых вариантах введение возобновляется после родов.

[0046] В других вариантах комбинированный препарат вводят перед приемом пищи. В некоторых вариантах прием препарата проводится по меньшей мере за 30 минут до еды или натощак. В некоторых вариантах комбинированный препарат вводят по меньшей мере за 1 час до еды или по меньшей мере через 2 часа после еды.

[0047] В некоторых вариантах комбинированный препарат вводят в виде одной или нескольких дозированных форм с немедленным высвобождением.

[0048] В еще одном другом аспекте в настоящем документе предложен комбинированный препарат, содержащий от около 65 мг до около 140 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 1,5 мг до около 5,0 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,5 мг до около 2,0 мг ацетата норэтистерона или другого прогестина, для одновременного или последовательного применения при лечении симптомов миомы матки или эндометриоза у женщины в пременопаузе.

[0049] В некоторых вариантах лечение включает в себя введение комбинированного препарата указанной женщине один раз в день. В некоторых вариантах введение комбинированного препарата подавляет эндометрий. В некоторых вариантах комбинированный препарат находится в единичной дозированной форме.

[0050] В другом аспекте в настоящем документе предложен комбинированный препарат, содержащий от около 65 мг до около 140 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли; от около 1,5 мг до около 5,0 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,5 мг до около 2,0 мг ацетата норэтистерона или другого прогестина; для одновременного или последовательного применения при лечении одного или нескольких из следующих состояний: приливы и прочие вазомоторные симптомы и потеря минеральной плотности кости у женщины в пременопаузе, у которой продолжают проявляться один или более из следующих симптомов: приливы и другие вазомоторные симптомы и потеря минеральной плотности кости, при пероральном введении один раз в день комбинации от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, около 1,0 мг эстрадиола и около 0,5 мг ацетата норэтистерона, причем лечение включает в себя введение комбинированного препарата указанной женщине в пременопаузе. В одном варианте введение комбинированного препарата подавляет ткани эндометрия.

[0051] В одном аспекте представлен способ лечения одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз или аденомиоз у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, причем способ содержит пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины (Соединение 1) или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина. В некоторых вариантах прогестин представляет собой норэтистерон или его соль в количестве от около 0,1 мг до около 0,5 мг.

[0052] В некоторых вариантах женщина в пременопаузе получает лечение от эндометриоза. В других вариантах женщина в пременопаузе получает лечение от

аденомиоза. В еще других вариантах женщина в пременопаузе получает лечение от миомы матки.

[0053] В другом аспекте представлен способ лечения обильного менструального кровотечения у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, прием способ содержит пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[0054] В некоторых вариантах обильное менструальное кровотечение связано с незлокачественной этиологией. В определенных вариантах обильное менструальное кровотечение связано с одним или несколькими из следующих состояний: миома матки, эндометриоз или аденомиоз.

[0055] В другом аспекте в данном документе представлен способ лечения боли, связанной с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом, у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, причем способ содержит пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[0056] В некоторых вариантах боль связана с эндометриозом. В некоторых вариантах боль представляет собой хроническую боль, диспареунию, боль, связанную с дефекацией, или боль, связанную с мочеиспусканием.

[0057] В определенных вариантах предшествующих способов после прекращения лечения указанная женщина в пременопаузе забеременеет или родит. В некоторых вариантах до лечения у женщины в пременопаузе наблюдались один или несколько выкидышей, или неспособность забеременеть, или комбинация таких состояний.

[0058] В одном аспекте представлен способ поддержания минеральной плотности кости у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, причем способ содержит пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[0059] В другом аспекте представлен способ лечения одного или нескольких из следующих состояний: приливы, ночная потливость или вазомоторные симптомы, отличные от приливов или ночной потливости, у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, причем способ содержит пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[0060] В еще одном другом аспекте представлен способ поддержания одного или обоих из следующих показателей: липидный профиль или диапазон уровней глюкозы в крови у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное

менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, причем способ содержит пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; причем один или более из следующих показателей женщины в пременопаузе: липидный профиль или диапазон уровней глюкозы в крови не изменяется клинически значимым образом после или во время лечения по сравнению с липидным профилем или диапазоном уровней глюкозы в крови до лечения.

[0061] В другом аспекте представлен способ лечения одного или обоих из следующих состояний: вульвовагинальная атрофия или вагинальная сухость у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, причем способ содержит пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[0062] В еще одном другом аспекте представлен также способ лечения головной боли у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное

менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, причем способ содержит пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина. В некоторых вариантах головная боль представляет собой мигрень, связанную с менструальным циклом.

[0063] В одном аспекте представлен способ контрацепции у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, причем способ содержит пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[0064] В определенных вариантах любого из приведенных выше способов прогестин представляет собой норэтистерон или его соль в количестве от около 0,1 мг до около 0,5 мг. В других вариантах комбинация содержит от около 20 мг до около 50 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах композиция содержит около 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[0065] В некоторых вариантах любого из способов, представленных выше, комбинация представляет собой единичную дозированную форму. В других вариантах способов, представленных выше, комбинация содержит отдельные дозированные формы, которые вводятся совместно.

[0066] В других вариантах любого из указанных выше способов комбинация содержит около 1 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола.

[0067] В других вариантах любого из указанных выше способов прогестин представляет собой ацетат норэтистерона (NETA), и комбинация содержит около 0,5 мг NETA.

[0068] В определенных вариантах любого из приведенных выше способов комбинация содержит 0,5 мг NETA, около 1 мг эстрадиола и около 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[0069] В некоторых вариантах любого из указанных выше способов лечение приводит к одному или обоим проявлениям: противозачаточный эффект и аменорея во время лечения.

[0070] В других вариантах любого из указанных выше способов после по меньшей мере 4 последовательных недель введения комбинации выработка эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе подавляется.

[0071] В еще других вариантах любого из указанных выше способов после по меньшей мере 4 последовательных недель введения комбинации концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет от 20 пг/мл до 50 пг/мл между суточными дозами комбинации.

[0072] В определенных вариантах любого из указанных выше способов после по меньшей мере 4 последовательных недель введения комбинации выработка прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе подавляется.

[0073] В еще одних других вариантах любого из указанных выше способов после по меньшей мере 4 последовательных недель введения комбинации концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации.

[0074] В некоторых вариантах любого из указанных выше способов для женщины в пременопаузе с миомой матки одно или оба из количества и размера миомы матки уменьшаются во время и/или после лечения по сравнению с одним или обоими из количества и размера миомы матки до лечения.

[0075] В некоторых вариантах любого из приведенных выше способов перед введением комбинации способ дополнительно включает в себя пероральное введение один раз в день от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере 4 последовательных недель и до 24 последовательных недель.

[0076] В некоторых вариантах любого из указанных выше способов во время и/или после лечения у женщины в пременопаузе наблюдается улучшение одного или нескольких из следующих симптомов, которые выбраны из группы, состоящей из анемии, нерегулярных менструаций, кровяных выделений, воспаления, боли, усталости, непроходимости мочи, частого мочеиспускания, недержания мочи, запора, беспокойства, нарушений сна, качества жизни, повседневной деятельности, женской сексуальной дисфункции и депрессии. В некоторых вариантах боль представляет собой хроническую боль. В других вариантах боль представляет собой диспареунию. В других дополнительных вариантах боль представляет собой боль при дефекации или боль при мочеиспускании.

[0077] В одном аспекте представлен способ достижения аменореи у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 недель, причем способ содержит пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[0078] В другом аспекте представлен способ предотвращения выкидышей у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, причем способ содержит пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; и прекращение лечения на по меньшей мере 4 недели, пока женщина повторно пытается зачать ребенка.

[0079] В еще одном другом аспекте представлен способ повышения фертильности у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, причем способ содержит пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; и прекращение лечения на срок по меньшей мере 4 недели, пока женщина в пременопаузе пытается зачать ребенка. В некоторых вариантах после прекращения лечения указанная женщина в пременопаузе забеременеет или родит.

В определенных вариантах до лечения у женщины в пременопаузе наблюдались один или несколько выкидышей, неспособность забеременеть или комбинация таких состояний.

[0080] В одном аспекте представлен способ лечения анемии у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, прием способ содержит пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[0081] В определенных вариантах у женщины в пременопаузе наблюдается обильное менструальное кровотечение. В некоторых вариантах обильное менструальное кровотечение связано с незлокачественной этиологией.

[0082] В некоторых вариантах описанного выше способа у женщины в пременопаузе имеется одно или несколько из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение или симптомы, связанные с одним или несколькими из следующих состояний: миома матки, эндометриоз или аденомиоз.

[0083] В определенных вариантах любого из указанных выше способов введение комбинации проводят один раз в день в течение по меньшей мере 48 последовательных недель, по меньшей мере 72 последовательных недель или по меньшей мере 96 последовательных недель.

[0084] В других вариантах любого из указанных выше способов введение комбинации приостанавливается для зачатия и беременности. В некоторых вариантах введение возобновляется после родов.

[0085] В некоторых вариантах любого из указанных выше способов комбинацию вводят перед приемом пищи. В других вариантах любого из указанных выше способов введение осуществляется по меньшей мере за 30 минут до еды или натощак. В некоторых вариантах любого из указанных выше способов комбинацию вводят по меньшей мере за 1 час до еды или по меньшей мере через 2 часа после еды.

[0086] В определенных вариантах любого из указанных выше способов комбинацию вводят в виде одной или нескольких дозированных форм с немедленным высвобождением.

[0087] В других вариантах любого из указанных выше способов минеральная плотность кости женщины в пременопаузе во время и/или после лечения находится в пределах ± 2% от минеральной плотности кости женщины в пременопаузе до лечения.

[0088] В другом аспекте в данном документе также представлен способ лечения женщины в пременопаузе с симптомами миомы матки или эндометриоза, причем способ содержит введение указанной женщине один раз в день комбинации от около 65 мг до около 140 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли; от около 1,5 мг до около 5,0 мг эстрадиола или соответствующего количества эквивалента эстрадиола и от около 0,5 мг до около 2,0 мг ацетата норэтистерона или другого прогестина, и где введение комбинации подавляет эндометрий. В некоторых вариантах комбинация эффективна для лечения симптомов миомы матки или эндометриоза и уменьшения одного или нескольких побочных эффектов, включая один или несколько из следующих: приливы, ночная потливость, потеря минеральной плотности кости или вазомоторные симптомы, отличные от приливов или ночной потливости. В определенных вариантах комбинация находится в единичной дозированной форме.

[0089] В еще одном другом аспекте в данном документе представлен способ лечения женщины в пременопаузе, которая продолжает испытывать одно или более из следующего: приливы, ночная потливость, вазомоторные симптомы, отличные от приливов или ночной потливости, или потеря минеральной плотности кости при пероральном введении один раз в день комбинации от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, около 1,0 мг эстрадиола и около 0,5 мг ацетата норэтистерона, причем способ включает в себя введение указанной женщине в пременопаузе комбинации от около 65 мг до около 140 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или

ее фармацевтически приемлемой соли; от около 1,5 мг до около 5,0 мг эстрадиола или соответствующего количества эквивалента эстрадиола и от около 0,5 мг до около 2,0 мг ацетата норэтистерона или другого прогестина, и где введение комбинации подавляет ткань эндометрия.

[0090] В одном аспекте в данном документе представлено применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для лечения одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз или аденомиоз у женщины в пременопаузе.

[0091] В другом аспекте в данном документе представлено применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для лечения обильного менструального кровотечения у женщины в пременопаузе.

[0092] В еще одном другом аспекте в данном документе представлено применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для лечения боли, связанной с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом, у женщины в пременопаузе. В некоторых вариантах боль представляет собой хроническую боль, диспареунию, боль, связанную с дефекацией, или боль, связанную с мочеиспусканием.

[0093] В еще одном другом аспекте в данном документе представлено применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для поддержания минеральной плотности кости у женщины в пременопаузе.

[0094] В другом аспекте в данном документе представлено применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-

тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для лечения одного или более из следующих состояний: приливы, ночная потливость и другие вазомоторные симптомы у женщины в пременопаузе.

[0095] В одном аспекте в данном документе представлено применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для поддержания одного или обоих из липидного профиля или диапазона уровней глюкозы в крови у женщины в пременопаузе.

[0096] В другом аспекте в данном документе представлено применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для лечения одного или обоих из следующих состояний: вульвовагинальная атрофия или вагинальная сухость у женщины в пременопаузе.

[0097] В еще одном дополнительном аспекте в данном документе представлено применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для лечения головных болей у женщины в пременопаузе.

[0098] В одном аспекте в данном документе представлено применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для контрацепции у женщины в пременопаузе.

[0099] В некоторых вариантах женщина в пременопаузе получала лечение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-

тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевиной от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение.

[00100] В другом аспекте в данном документе представлено применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для достижения аменореи у женщины в пременопаузе.

[00101] В одном аспекте в данном документе представлено применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для предотвращения выкидыша у женщины в пременопаузе.

[0100] В еще одном другом аспекте в данном документе представлено применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для повышения фертильности у женщины в пременопаузе.

[0101] В другом аспекте в данном документе представлено применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для лечения анемии у женщины в пременопаузе.

[0102] В некоторых вариантах любого из вышеуказанных применений лекарственный препарат содержит от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до

около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[0103] В одном аспекте в данном документе представлено применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и ацетата норэтистерона или другого прогестина для изготовления лекарственного препарата для лечения симптомов миомы матки или эндометриоза у женщины в пременопаузе. В некоторых вариантах лекарственный препарат содержит от около 65 мг до около 140 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 1,5 мг до около 5,0 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,5 мг до около 2,0 мг ацетата норэтистерона или другого прогестина.

[0104] В еще одном другом аспекте в данном документе представлено применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и ацетата норэтистерона или другого прогестина для изготовления лекарственного препарата для лечения женщины в пременопаузе, которая продолжает испытывать одно или более из следующего: приливы и другие вазомоторные симптомы или потеря минеральной плотности кости при пероральном введении один раз в день комбинации от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, около 1,0 мг эстрадиола и около 0,5 мг ацетата норэтистерона, при этом лекарственный препарат содержит от около 65 мг до около 140 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 1,5 мг до около 5,0 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,5 мг до около 2,0 мг ацетата норэтистерона или другого прогестина.

[0105] Другие объекты и преимущества настоящего раскрытия станут очевидными из подробного описания, которое следует ниже.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0106] Варианты осуществления настоящего раскрытия описаны ниже более подробно со ссылкой на прилагаемые чертежи, на которых показаны некоторые, но не все, варианты осуществления раскрытия. Одинаковые числа относятся к одинаковым элементам на протяжении всего документа.

[0107] На ФИГ. 1 представлена иллюстративная таблица графической оценки величины менструальной кровопотери для оценки объема менструальной кровопотери.

[0108] На ФИГ. 2 представлена иллюстративная числовая оценочная шкала (NRS) для измерения боли при миоме матки.

[0109] На ФИГ. 3A–C показаны вопросы из иллюстративного опросника симптомов миомы матки (Uterine Fibroid Symptom - UFS) и связанного со здоровьем качества жизни (Quality of Life – QOL) (UFS-QOL), используемого для анализа качества жизни.

[0110] На ФИГ. 4 представлена таблица схемы повышения дозы для когорт 1–10 в соответствии с Примером 4.

[0111] На ФИГ. 5A–C представлены таблицы фармакокинетических (ФК) параметров плазмы для когорт 1–6 в соответствии с Примером 4.

[0112] На ФИГ. 6A–C представлены таблицы ФК параметров плазмы для когорты 7 в соответствии с Примером 4.

[0113] На ФИГ. 7A–F представлены таблицы ФК параметров плазмы для когорт 8–10 в соответствии с Примером 4.

[0114] На ФИГ. 8 представлена таблица ФК параметров плазмы и мочи для когорт 1–6 в соответствии с Примером 4.

[0115] На ФИГ. 9 представлена таблица ФК параметров плазмы и мочи для когорты 7 в соответствии с Примером 4.

[0116] На ФИГ. 10 представлена таблица ФК параметров мочи для когорты 7 в соответствии с Примером 4.

[0117] На ФИГ. 11 представлена таблица ФК параметров плазмы и мочи для когорт 8–10 в дни 1 и 14 периода лечения в соответствии с Примером 4.

[0118] На ФИГ. 12 представлена таблица ФК параметров мочи для когорт 8–10 в день 1 периода лечения в соответствии с Примером 4.

[0119] На ФИГ. 13 представлена таблица ФК параметров мочи для когорт 8–10 в день 14 периода лечения в соответствии с Примером 4.

[0120] На ФИГ. 14 представлен статистический анализ ФК параметров плазмы после еды и натощак в соответствии с Примером 4.

[0121] На ФИГ. 15A и 15B графически изображены средние концентрации в плазме по отношению к временным профилям после однократных доз Соединения 1 в соответствии с Примером 4.

[0122] На ФИГ. 16 представлена статистическая оценка концентраций Соединения 1 в плазме для когорт 8–10 в соответствии с Примером 4.

[0123] На ФИГ. 17 графически изображены средние минимальные концентрации в ответ на дозу 10 мг Соединения 1 относительно дня лечения в части с многократными возрастающими дозами в соответствии с Примером 4.

[0124] На ФИГ. 18 графически изображены средние минимальные концентрации в ответ на дозу 20 мг Соединения 1 относительно дня лечения в части с многократными возрастающими дозами в соответствии с Примером 4.

[0125] На ФИГ. 19 графически изображены средние минимальные концентрации в ответ на дозу 40 мг Соединения 1 относительно дня лечения в части с многократными возрастающими дозами в соответствии с Примером 4.

[0126] На ФИГ. 20 представлен статистический анализ независимости от времени Соединения 1 в соответствии с Примером 4.

[0127] На ФИГ. 21 графически изображена нормализованная по отдельной дозе $AUC_{(0-inf)}$ из части с однократными возрастающими дозами в соответствии с Примером 4.

[0128] На ФИГ. 22 графически изображена нормализованная по отдельной дозе C_{max} из части с однократными возрастающими дозами в соответствии с Примером 4.

[0129] На ФИГ. 23 графически изображена нормализованная по отдельной дозе C_{max} из части с многократными возрастающими дозами в соответствии с Примером 4.

[0130] На ФИГ. 24 графически изображена нормализованная по отдельной дозе $AUC_{(0-tau)}$ из части с многократными возрастающими дозами в соответствии с Примером 4.

[0131] На ФИГ. 25A и 25B графически изображены средние концентрации в плазме после нескольких доз Соединения 1 в соответствии с Примером 4.

[0132] На ФИГ. 26A и 26B графически изображены средние концентрации Соединения 1 в плазме в условиях после приема пищи и натощак в соответствии с Примером 4.

[0133] На ФИГ. 27 представлен график линейной шкалы средних концентраций эстрадиола (E_2) в сыворотке после однократных доз Соединения 1 в соответствии с Примером 4.

[0134] На ФИГ. 28 представлен график линейной шкалы средних концентраций эстрадиола (E_2) в сыворотке после нескольких доз Соединения 1 в соответствии с Примером 4.

[0135] На ФИГ. 29 представлен график линейной шкалы средних концентраций прогестерона в сыворотке после нескольких доз Соединения 1 в соответствии с Примером 4.

[0136] На ФИГ. 30A–H представлены таблицы демографических и базовых характеристик в соответствии с Примером 5A.

[0137] На ФИГ. 31 представлена таблица с общим показателем графической оценки величины менструальной кровопотери (PBAC) на неделях 6–12 за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5A.

[0138] На ФИГ. 32 представлена таблица с общим показателем графической оценки величины менструальной кровопотери (PBAC) на неделях 6–12, показывающм изменения относительно исходного значения за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5A.

[0139] На ФИГ. 33 представлена таблица доли субъектов с общим показателем графической оценки величины менструальной кровопотери (PBAC) менее 10 на неделях

6–12 в сравнении со значением объема матки на момент начала лечения за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5A.

[0140] На ФИГ. 34 представлена таблица объемов миомы за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5A.

[0141] На ФИГ. 35 представлена таблица объемов матки за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5A.

[0142] На ФИГ. 36 графически изображены концентрации в плазме неизмененного Соединения 1 за период лечения 12 недель, в котором Соединение 1 вводили за 30 минут до еды, в соответствии с Примером 5A.

[0143] На ФИГ. 37 представлена таблица концентраций в плазме неизмененного Соединения 1, изображенного на ФИГ. 36.

[0144] На ФИГ. 38 графически изображены концентрации в плазме неизмененного Соединения 1 за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5A.

[0145] На ФИГ. 39 представлена таблица концентраций в плазме неизмененного Соединения 1, изображенного на ФИГ. 38.

[0146] На ФИГ. 40 представлена таблица концентраций в плазме неизмененного Соединения 1 за период лечения 12 недель, в котором Соединение 1 не вводили за 30 минут до еды.

[0147] На ФИГ. 41 представлена таблица показателей NRS, измеряющих болевые симптомы, за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5A.

[0148] На ФИГ. 42 представлена таблица показателей UFS-QOL, измеряющих тяжесть симптомов, за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5A.

[0149] На ФИГ. 43 представлена таблица показателей UFS-QOL (общее качество жизни, связанное со здоровьем (HRQL – англ. Health Related Quality of Life)) за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5A.

[0150] На ФИГ. 44 представлена таблица показателей UFS-QOL, измеряющих влияние миомы матки на уровень беспокойства субъекта, за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5A.

[0151] На ФИГ. 45 представлена таблица показателей UFS-QOL, измеряющих активность субъекта, за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5А.

[0152] На ФИГ. 46 представлена таблица показателей UFS-QOL, измеряющих энергию/настроение субъекта, за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5А.

[0153] На ФИГ. 47 представлена таблица показателей UFS-QOL, измеряющих уровень контроля субъекта, за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5А.

[0154] На ФИГ. 48 представлена таблица показателей UFS-QOL, измеряющих самосознание субъекта, за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5А.

[0155] На ФИГ. 49 представлена таблица показателей UFS-QOL, измеряющих сексуальную функцию субъекта, за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5А.

[0156] На ФИГ. 50 представлена таблица концентраций гемоглобина за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5А.

[0157] На ФИГ. 51 представлена таблица концентраций гемоглобина у субъектов, принимающих сопутствующие препараты железа, за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5А.

[0158] На ФИГ. 52 представлена таблица концентраций гемоглобина у субъектов, не принимающих сопутствующие препараты железа, за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5А.

[0159] На ФИГ. 53 представлена таблица процентного значения гематокрита за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5А.

[0160] На ФИГ. 54 представлена таблица концентраций железа в сыворотке за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5А.

[0161] На ФИГ. 55 представлена таблица концентраций ферритина за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5А.

[0162] На ФИГ. 56А–D представлены графики, изображающие концентрации ЛГ в сыворотке за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5А.

[0163] На ФИГ. 57 представлена таблица концентраций ЛГ в сыворотке, изображенных на ФИГ. 56A–D.

[0164] На ФИГ. 58A–D представлены графики, изображающие концентрации ФСГ в сыворотке за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5A.

[0165] На ФИГ. 59 представлена таблица концентраций ФСГ в сыворотке, изображенных на ФИГ. 58A–D.

[0166] На ФИГ. 60A–D представлены графики, изображающие концентрации E_2 в сыворотке за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5A.

[0167] На ФИГ. 61 представлена таблица концентраций эстрадиола (E_2) в сыворотке, изображенных на ФИГ. 60A–D.

[0168] На ФИГ. 62A–D представлены графики, изображающие концентрации P в сыворотке за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5A.

[0169] На ФИГ. 63 представлена таблица концентраций прогестерона в сыворотке, изображенных на ФИГ. 62A–D.

[0170] На ФИГ. 64 представлена таблица, показывающая возврат менструальных циклов после введения плацебо или одного из трех составов Соединения 1 (10 мг, 20 мг и 40 мг) за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5A.

[0171] На ФИГ. 65A–C представлена часть вопросов, включенных в дневник пациента в соответствии с Примером 6.

[0172] На ФИГ. 66A–B представлены вопросы из иллюстративного опросника производительности труда и нарушений деятельности (общее состояние здоровья), используемого для анализа качества жизни.

[0173] На ФИГ. 67 представлен иллюстративный опросник общего впечатления пациента об изменении для определения изменения симптомов миомы матки с момента начала лечения.

[0174] На ФИГ. 68 суммируется доля пациентов с общей графической оценкой величины менструальной кровопотери (PBAC) <10 в течение 6–12 недель в соответствии с Примером 5A.

[0175] На ФИГ. 69 показаны медианные уровни эстрадиола в сыворотке.

[0176] На ФИГ. 70 графически изображены концентрации в плазме неизмененного Соединения 1 за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0177] На ФИГ. 71 представлена таблица концентраций в плазме неизмененного Соединения 1, изображенного на ФИГ. 70.

[0178] На ФИГ. 72 графически изображены концентрации в плазме неизмененного Соединения 1 за период лечения 24 недели, в котором Соединение 1 вводили за 30 минут до еды, в соответствии с Примером 8.

[0179] На ФИГ. 73 представлена таблица концентраций в плазме неизмененного Соединения 1, изображенного на ФИГ. 72.

[0180] На ФИГ. 74 графически изображены концентрации в плазме неизмененного Соединения 1 за период лечения 24 недели, в котором Соединение 1 не вводили за 30 минут до еды, в соответствии с Примером 8.

[0181] На ФИГ. 75 представлена таблица концентраций в плазме неизмененного Соединения 1, изображенного на ФИГ. 74.

[0182] На ФИГ. 76A–C представлена таблица демографических и базовых характеристик в соответствии с Примером 8.

[0183] На ФИГ. 77 графически изображены концентрации в сыворотке лютеинизирующего гормона (ЛГ) за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0184] На ФИГ. 78A–B представлена таблица концентраций ЛГ в сыворотке, изображенных на ФИГ. 77.

[0185] На ФИГ. 79 графически изображены концентрации в сыворотке фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0186] На ФИГ. 80A–B представлена таблица концентраций ФСГ в сыворотке, изображенных на ФИГ. 79.

[0187] На ФИГ. 81 графически изображены концентрации в сыворотке эстрадиола (E_2) за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0188] На ФИГ. 82A–B представлена таблица концентраций эстрадиола (E_2) в сыворотке, изображенных на ФИГ. 81.

[0189] На ФИГ. 83 графически изображены концентрации в сыворотке прогестерона за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0190] На ФИГ. 84A–B представлена таблица концентраций прогестерона в сыворотке, изображенных на ФИГ. 83.

[0191] На ФИГ. 85 представлена таблица концентраций биохимического маркера эндометриоза (CA125) за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0192] На ФИГ. 86 представлена таблица процентных изменений по сравнению с исходным значением в концентрациях биохимического маркера эндометриоза (CA125) за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0193] На ФИГ. 87 графически изображены средние показатели визуальной аналоговой шкалы (VAS – англ.: visual analogue scale) по визитам для боли в области таза за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0194] На ФИГ. 88 представлена таблица средних значений показателей VAS по визитам для боли в области таза, изображенная на ФИГ. 87.

[0195] На ФИГ. 89 графически изображено изменение по сравнению с исходным значением средних показателей VAS по визитам для боли в области таза за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0196] На ФИГ. 90 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей VAS по визитам, изображенных на ФИГ. 89.

[0197] На ФИГ. 91 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей VAS по визитам (в сравнении с ацетатом лейпролида) для боли в области таза за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0198] На ФИГ. 92 графически изображено среднее значение показателей VAS по визитам для диспареунии за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0199] На ФИГ. 93 представлена таблица средних показателей VAS по визитам для диспареунии, изображенных на ФИГ. 92.

[0200] На ФИГ. 94 графически изображены изменения по сравнению с исходным значением средних показателей VAS по визитам для диспареунии за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0201] На ФИГ. 95 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей VAS по визитам для диспареунии, изображенных на ФИГ. 94.

[0202] На ФИГ. 96 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей VAS по визитам (в сравнении с ацетатом лейпролида) для диспареунии за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0203] На ФИГ. 97 графически изображено среднее значение показателей VAS по визитам для дисменореи за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0204] На ФИГ. 98 представлена таблица средних показателей VAS по визитам для дисменореи, изображенных на ФИГ. 97.

[0205] На ФИГ. 99 графически изображено изменение по сравнению с исходным значением средних показателей VAS по визитам для дисменореи за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0206] На ФИГ. 100 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей VAS по визитам для дисменореи, изображенных на ФИГ. 99.

[0207] На ФИГ. 101 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей VAS по визитам (в сравнении с ацетатом лейпролида) для дисменореи за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0208] На ФИГ. 102 представлена таблица средних значений модифицированных показателей Biberoglu & Behrman (M-B&B) для боли в области таза за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0209] На ФИГ. 103 представлена таблица средних показателей M-B&B для дисменореи за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0210] На ФИГ. 104 представлена таблица средних показателей M-B&B для глубокой диспареунии за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0211] На ФИГ. 105 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей M-B&B для боли в области таза за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0212] На ФИГ. 106 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей M-B&B для дисменореи за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0213] На ФИГ. 107 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей M-B&B для глубокой диспареунии за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0214] На ФИГ. 108 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей M-B&B (в сравнении с ацетатом лейпролида) для боли в области таза за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0215] На ФИГ. 109 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей M-B&B (в сравнении с ацетатом лейпролида) для дисменореи за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0216] На ФИГ. 110 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей M-B&B (в сравнении с ацетатом лейпролида) для глубокой диспареунии за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0217] На ФИГ. 111 представлена таблица средних показателей Biberoglu & Behrman (B&B) по визитам для дисменореи за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0218] На ФИГ. 112 представлена таблица средних показателей B&B по визитам для диспареунии за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0219] На ФИГ. 113 представлена таблица средних показателей B&B по визитам для боли в области таза за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0220] На ФИГ. 114 представлена таблица средних показателей B&B по визитам для чувствительности таза за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0221] На ФИГ. 115 представлена таблица средних показателей B&B по визитам для индурации за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0222] На ФИГ. 116 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей B&B по визитам для дисменореи за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0223] На ФИГ. 117 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей B&B по визитам для диспареунии за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0224] На ФИГ. 118 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей B&B по визитам для боли в области таза за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0225] На ФИГ. 119 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей B&B по визитам для чувствительности таза за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0226] На ФИГ. 120 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением средних показателей B&B по визитам для индурации за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0227] На ФИГ. 121 представлена таблица соотношения дней с применением болеутоляющего средства за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0228] На ФИГ. 122 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением соотношения дней с применением болеутоляющего средства за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0229] На ФИГ. 123 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением соотношения дней с применением болеутоляющего средства (в сравнении с ацетатом лейпролида) за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0230] На ФИГ. 124 представлена таблица среднего количества кровотечений за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0231] На ФИГ. 125 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением среднего количества кровотечений за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0232] На ФИГ. 126 представлена таблица изменений по сравнению с исходным значением среднего количества кровотечений (в сравнении с ацетатом лейпролида) за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0233] На ФИГ. 127A–B представлена таблица количества субъектов, которые достигли аменореи, за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0234] На ФИГ. 128 представлена таблица доли субъектов, которые достигли аменореи (в сравнении с ацетатом лейпролида) за период лечения 168 дней в соответствии с Примером 8.

[0235] На ФИГ. 129 представлена таблица статистики качества жизни (QOL) по статусу-30 здоровья больных эндометриозом (EHP-30, англ.: Endometriosis Health Profile-30) в отношении боли за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0236] На ФИГ. 130 представлена таблица статистики для качества жизни (EHP-30) в отношении контроля и бессилия за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0237] На ФИГ. 131 представлена таблица статистики для качества жизни (EHP-30) в отношении эмоционального благополучия за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0238] На ФИГ. 132 представлена таблица статистики для качества жизни (EHP-30) в отношении социальной поддержки за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0239] На ФИГ. 133 представлена таблица статистики для качества жизни (EHP-30) в отношении самовосприятия за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0240] На ФИГ. 134 представлена таблица статистики изменения по сравнению с исходным значением качества жизни (EHP-30) в отношении боли за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0241] На ФИГ. 135 представлена таблица статистики изменения по сравнению с исходным значением качества жизни (EHP-30) в отношении контроля и бессилия за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0242] На ФИГ. 136 представлена таблица статистики изменения по сравнению с исходным значением качества жизни (EHP-30) в отношении эмоционального благополучия за период лечения 24 недель в соответствии с Примером 8.

[0243] На ФИГ. 137 представлена таблица статистики изменения по сравнению с исходным значением качества жизни (EHP-30) в отношении социальной поддержки за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0244] На ФИГ. 138 представлена таблица статистики изменения по сравнению с исходным значением качества жизни (EHP-30) в отношении самооценки за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0245] На ФИГ. 139 представлена таблица статистики изменения по сравнению с исходным значением качества жизни (EHP-30) (в сравнении с ацетатом лейпролида) по отношению к боли за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0246] На ФИГ. 140 представлена таблица статистики изменения по сравнению с исходным значением качества жизни (EHP-30) (в сравнении с ацетатом лейпролида) в отношении контроля и бессилия за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0247] На ФИГ. 141 представлена таблица статистики изменения по сравнению с исходным значением качества жизни (EHP-30) (в сравнении с ацетатом лейпролида) в отношении эмоционального благополучия за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0248] На ФИГ. 142 представлена таблица статистики изменения по сравнению с исходным значением качества жизни (EHP-30) (в сравнении с ацетатом лейпролида) в отношении социальной поддержки за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0249] На ФИГ. 143 представлена таблица статистики изменения по сравнению с исходным значением качества жизни (EHP-30) (в сравнении с ацетатом лейпролида) в отношении самовосприятия за период лечения 24 недели в соответствии с Примером 8.

[0250] На ФИГ. 144 представлен иллюстративный опросник боли при эндометриозе, используемый для психометрических анализов.

[0251] На ФИГ. 145 представлена иллюстративная шкала оценки M-B&B, используемая для дисменореи, боли в области таза и глубокой диспареунии.

[0252] На ФИГ. 146A–C представлена иллюстративная шкала симптомов эндометриоза (SEMS), используемая для психометрических анализов.

[0253] На ФИГ. 147A–M представлена иллюстративная электронная шкала симптомов эндометриоза (SEMS), используемая для психометрических анализов.

[0254] На ФИГ. 148A–C представлена иллюстративная форма состояний настроения, используемая для психометрических анализов.

[0255] На ФИГ. 149A–C представлен иллюстративный базовый клинический опросник, используемый для психометрических анализов.

[0256] На ФИГ. 150A–B представлен иллюстративный итоговый клинический опросник, используемый для психометрических анализов.

[0257] На ФИГ. 151A–E представлен иллюстративный опросник состояния здоровья больных эндометриозом (EHP-30), используемый для анализа качества жизни.

[0258] На ФИГ. 152A (график) и ФИГ. 152B (таблица) представлен средний показатель VAS для общей боли в области таза (мм) в соответствии с Примером 8A.

[0259] На ФИГ. 153A и ФИГ. 153B (таблица) представлен средний показатель VAS для дисменореи (мм) в соответствии с Примером 8A.

[0260] На ФИГ. 154A и ФИГ. 154B (таблица) представлен средний показатель VAS для неменструальной боли в области таза (мм) в соответствии с Примером 8A.

[0261] На ФИГ. 155A и ФИГ. 155B (таблица) представлен средний показатель VAS для диспареунии (мм) в соответствии с Примером 8A.

[0262] На ФИГ. 156A–B представлено изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS в конце периода лечения (мм) в соответствии с Примером 8A (средний показатель VAS и модифицированный показатель (пациент) B&B). Слева

направо в каждой группе столбцы: плацебо, 10 мг Соединения 1 (релуголикс), 20 мг Соединения 1, 40 мг Соединения 1, лейпрорелин.

[0263] На ФИГ. 157 представлен отчет о том, что лечение Соединением 1 в течение 12 недель приводило к значительному дозозависимому снижению общей боли в области таза в соответствии с Примером 7. Слева направо в каждой группе столбцы: плацебо, 10 мг Соединения 1 (релуголикс), 20 мг Соединения 1, 40 мг Соединения 1, лейпрорелин.

[0264] На ФИГ. 158 представлено среднее значение процентного изменения по сравнению с исходным значением VAS для общей боли в области таза в конце периода лечения в соответствии с Примером 7. Слева направо в каждой группе столбцы: плацебо, 10 мг Соединения 1 (релуголикс), 20 мг Соединения 1, 40 мг Соединения 1, лейпрорелин.

[0265] На ФИГ. 159 представлено среднее значение процентного изменения по сравнению с исходным значением VAS для общей боли в области таза и дисменореи в конце периода лечения в соответствии с Примером 7. Слева направо в каждой группе столбцы: плацебо, 10 мг Соединения 1 (релуголикс), 20 мг Соединения 1, 40 мг Соединения 1, лейпрорелин.

[0266] На ФИГ. 160 представлено изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS для общей боли в области таза, неменструальной боли в области таза, дисменореи и диспареунии по визитам в соответствии с Примером 7. Маркер в виде ромба обозначает плацебо; маркер в виде светлого квадрата обозначает 10 мг Соединения 1; маркер в виде треугольника обозначает 20 мг Соединения 1; маркер в виде темного квадрата обозначает 40 мг Соединения 1; а маркер в виде круга обозначает лейпрорелин.

[0267] На ФИГ. 161 показана концентрация в сыворотке (медианное значение) фармакодинамических маркеров, как определено в Примере 7. Маркер в виде ромба обозначает плацебо; маркер в виде светлого квадрата обозначает 10 мг Соединения 1; маркер в виде треугольника обозначает 20 мг Соединения 1; маркер в виде темного квадрата обозначает 40 мг Соединения 1; а маркер в виде круга обозначает лейпрорелин.

[0268] На ФИГ. 162 представлен график, показывающий начало/смещение эндокринных эффектов после введения Соединения 1, как описано в исследовании в Примере 7.

[0269] На ФИГ. 163 представлены уровни эстрадиола у здоровых женщин-добровольцев, получавших лечение в исследовании фазы 1 Соединением 1, с возвратной гормональной терапией и без нее.

[0270] На ФИГ. 164 представлен график, изображающий среднее значение и стандартное отклонение (СО) эстрадиола в сыворотке в последний день лечения (6-я неделя) — верхняя линия обозначает Соединение 1 с возвратной терапией, а нижняя линия — Соединение 1 без возвратной терапии.

[0271] На ФИГ. 165 представлен график, изображающий среднее значение и стандартное отклонение (СО) С-телопептида и N-телопептида (Соединение 1 слева; Соединение 1 с возвратной терапией справа) каждого недельного результата.

[0272] На ФИГ. 166 представлен график, показывающий среднее количество приливов (любой степени тяжести) — верхняя линия обозначает Соединение 1; нижняя линия — Соединение 1 с возвратной терапией.

[0273] На ФИГ. 167 представлена таблица, в которой обобщены некоторые различия между Соединением 1 (релуголикс) и антагонистом ГнРГ элаголиксом.

[0274] На ФИГ. 168 изображен график рассеяния AUC_{024} Соединения 1 (релуголикс) по сравнению с концентрацией C_{avg} эстрадиола (E_2) на неделе 6 в исследовании, описанном в Примере 9.

[0275] На ФИГ. 169 изображен график рассеяния C_{avg} эстрадиола (E_2) по сравнению с изменением от исходного значения N-телопептида (NTx) на 6 неделе исследования, описанного в Примере 9.

[0276] На ФИГ. 170 изображен график рассеяния C_{avg} эстрадиола (E_2) по сравнению с изменением от исходного значения С-телопептида (CTx) на 6 неделе исследования, описанного в Примере 9.

[0277] На ФИГ. 171 изображена диаграмма размаха отношения менструального кровотечения (по данным, полученным от субъекта) к C_{avg} эстрадиола (E_2) на 6 неделе исследования, описанного в Примере 9.

[0278] На ФИГ. 172 представлен график, показывающий процент субъектов с уровнем эстрадиола (E_2) в сыворотке менее 10 пг/мл в зависимости от дозы Соединения 1 (релуголикс) в исследовании, описанном в Примере 5А.

[0279] На ФИГ. 173 представлен график, изображающий уровень эстрадиола (E_2) в сыворотке отдельных субъектов в зависимости от концентрации Соединения 1 в плазме в исследовании, описанном в Примере 5A.

[0280] На ФИГ. 174 представлен график, показывающий процент субъектов с показателем графической оценки величины менструальной кровопотери (PBAC) равным 0 на 6–12 неделях и среднее изменение по сравнению с исходным значением минеральной плотности кости на 12 неделе в зависимости от дозы Соединения 1 в исследовании, описанном в Примере 5A.

[0281] На ФИГ. 175 представлен график, изображающий AUC_{0-24} Соединения 1 (релуголикс) на 3 неделе по сравнению с исходным индексом массы тела в исследовании, описанном в Примере 9.

[0282] На ФИГ. 176 представлен график доли субъектов, ответивших на PBAC, достигших результатов первичной конечной точки в исследовании, описанном в Примере 10.

[0283] На ФИГ. 177 представлен график, показывающий долю ответивших, достигших результатов вторичной конечной точки в исследовании, описанном в Примере 10. Результаты первичной конечной точки также включены для контекста.

[0284] На ФИГ. 178A–C изображены графики объема миомы на момент достижения вторичной конечной точки, объема матки на момент достижения вторичной конечной точки и вторичного гемоглобина для субъектов в исследовании, описанном в Примере 10

[0285] На ФИГ. 179 изображен график минеральной плотности кости с течением времени в двух разных группах лечения в исследовании, описанном в Примере 10.

[0286] На ФИГ. 180A–E изображены записи eDiary (электронный дневник) для исследований, описанных в примерах 13 и 14.

[0287] На ФИГ. 181 представлено краткое изложение результатов когнитивного опроса в исследовании, описанном в Примере 18.

[0288] На ФИГ. 182 представлено краткое изложение каждой из концепций, измеренных SEMS, оцененных в Примере 18, вместе с количеством субъектов, которые сообщили об актуальности этой концепции.

[0289] На ФИГ. 183A–C представлено сравнение симптомов, о которых сообщают субъекты, с результатами, о которых сообщают пациенты (PRO), в исследовании, описанном в Примере 18.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0290] Как обсуждалось выше, достижение баланса гормонов, который ослабляет один или несколько симптомов таких состояний, как миома матки, эндометриоз и/или аденомиоз, и в то же время избегает определенных побочных эффектов подавления гормонов, является сложной задачей. Неожиданно было обнаружено, что в некоторых вариантах осуществления предлагаемые здесь способы могут лечить миому матки, эндометриоз или аденомиоз или один или несколько симптомов, связанных с этими состояниями. Также неожиданно было обнаружено, что в некоторых вариантах осуществления эти способы могут дополнительно включать в себя предотвращение или ослабление одного или нескольких побочных эффектов введения антагониста ГнРГ, таких как потеря минеральной плотности кости или вазомоторные симптомы. Например, вместо использования дозы, которая просто снижает уровень гормонов, полное или почти полное подавление гормонов и последующее добавление определенного количества гормонов, как описано в данном документе, может привести к более узкому распределению уровней эстрадиола для большого числа женщин и может быть одновременно эффективным в отношении симптомов, описанных в настоящем документе, и одновременно контролировать побочные эффекты, обычно связанные с лечением антагонистами ГнРГ. Другими словами, по сравнению с подходом достижения баланса, описанным выше, настоящие способы и применения могут неожиданно привести к успешному лечению большего количества женщин. Таким образом, например, применение и способы, описанные в данном документе, могут привести к меньшей потере минеральной плотности кости для данного уровня эффективности (в отношении контроля симптомов) или, альтернативно, к большей эффективности контроля симптомов для данного количества изменения минеральной плотности кости.

[0291] В данном документе раскрыты способы использования активного при пероральном применении антагониста ГнРГ (N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины) (Соединение 1) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения миомы матки, эндометриоза, аденомиоза или обильного менструального кровотечения, бесплодия; боли, связанной с

миомой матки, эндометриозом или аденомиозом; анемии; или одного или более симптомов миомы матки, эндометриоза или аденомиоза; или для предотвращения выкидыша. Также раскрыты способы контрацепции; поддержания плотности костей, нормального липидного профиля или нормального диапазона уровней глюкозы в крови; или лечения одного или нескольких из следующих состояний: приливы, ночная потливость, другие вазомоторные симптомы, вульвовагинальная атрофия, сухость влагалища, усталость, недомогание и головные боли у женщины в пременопаузе, получавшей лечение от одного или нескольких из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильные менструальные кровотечения, с помощью Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Пероральное введение один раз в день Соединения 1 или фармацевтически приемлемой соли субъекту может привести к быстрому подавлению уровней эстрогена и прогестерона без первоначального повышения уровня гормонов, приводящего к ухудшению симптомов, также известному как клиническая или гормональная вспышка.

[0292] Понятие «женщина в пременопаузе» может, например, включать в себя женщину, у которой начались менструации, но еще не наступила менопауза. Понятие «женщина в пременопаузе» может включать в себя женщину, которая испытывает перименопаузу. Находится ли женщина в пременопаузе, можно определить, оценивая историю болезни женщины, например, задавая женщине вопросы. У женщины, у которой не было менструации в течение года или дольше, уровень ФСГ в сыворотке, превышающий или равный 30 мМЕ/мл, может также указывать на то, что женщина достигла менопаузы.

[0293] Способы, представленные в настоящем документе, включают в себя совместное введение гормон-заместительного препарата (например, комбинации эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина). Как обсуждалось выше, подавление эстрогена и/или прогестерона, например, путем введения агониста ГнРГ или антагониста ГнРГ, или изменение действия прогестерона, например, путем введения СМРП, может привести к нежелательным и побочным эффектам.

[0294] Подавление эстрогена может привести к потере минеральной плотности кости и к вазомоторным побочным эффектам, таким как приливы или ночная потливость. Потеря минеральной плотности кости может быть побочным эффектом, заслуживающим отдельного внимания, поскольку субъект может не знать о потере минеральной плотности кости в краткосрочной перспективе (например, в течение недель или месяцев), но со

временем это может привести к значительным проблемам со здоровьем, таким как повышенная вероятность перелома костей и/или остеопороза. Эта потеря минеральной плотности кости может происходить при падении уровня эстрогена ниже определенного порога и может происходить в течение коротких периодов времени, например, в течение всего нескольких часов в день, если уровень эстрогена падает ниже порога. Таким образом, если уровень эстрогена не поддерживается постоянно в течение каждого дня во время лечения, субъект может потерять минеральную плотность кости в течение части дня, что может привести к кумулятивным негативным долгосрочным последствиям для здоровья.

[0295] Точно так же подавление прогестерона без одновременного подавления эстрогена может привести к пагубным побочным эффектам. Свободный эстроген у женщин может вызвать гиперплазию эндометрия, которая является фактором риска развития рака эндометрия. Терапия, которая подавляет прогестерон без одновременного подавления эстрогена, может привести к негативным эффектам при введении в течение долгого времени, например, три месяца или более. Пациентам могут быть назначены циклы терапии с перерывами между ними для снижения риска серьезных побочных эффектов, таких как гиперплазия эндометрия. Этот тип прерывистого планирования может потребоваться для терапий с применением СМРП, которые избирательно модулируют рецепторы прогестерона.

[0296] Введение комбинации гормон-заместительного препарата с Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, как описано в данном документе, может способствовать поддержанию минеральной плотности кости или лечению одного или нескольких вазомоторных симптомов (например, приливов или ночной потливости) или других побочных эффектов введения Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Эти другие побочные эффекты могут включать в себя, например, вульвовагинальную атрофию, сухость влагалища, усталость, недомогание и головную боль. Введение гормон-заместительного препарата может также в некоторых вариантах осуществления предотвращать или уменьшать один или несколько симптомов свободного эстрогена. Способность смягчать побочные эффекты лечения антагонистом ГнРГ, сохраняя при этом эффективность (например, уменьшение обильного менструального кровотечения, связанного с миомой матки или аденомиозом, или боли, связанной с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом, и т. д.), может позволить долгосрочное применение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, такое

безопасное и эффективное длительное лечение может обеспечить альтернативу хирургическому лечению (например, гистерэктомии или миоэктомии) или другим инвазивным процедурам (например, лапароскопии), обычно назначаемым при некоторых состояниях, описанных в данном документе, таких как миома матки и эндометриоз. Таким образом, женщины с этими состояниями могут в некоторых вариантах осуществления эффективно управлять симптомами своего заболевания в долгосрочной перспективе, не жертвуя своим репродуктивным потенциалом.

[0297] Может также существовать верхний предел эстрогена и верхний предел прогестерона для определенных состояний. Расстройства, описанные в данном документе, и их симптомы чувствительны к эстрогену, например, эндометриоз и миома матки. Эти расстройства могут усугубляться гормонами, такими как эстроген, поднимающимися выше верхнего предела, даже если уровень выше предела только в течение короткого периода времени, например, нескольких часов в день. В некоторых случаях это обострение расстройства может быть неизвестно субъекту в краткосрочной перспективе, но может со временем привести к вспышке симптомов. Аналогично, некоторые симптомы миомы матки, как полагают, имеют больший ответ на прогестерон, чем на эстроген, например, рост фибромы.

[0298] Доза гормон-заместительного препарата и Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и их совместимое введение в комбинации могут быть важны для поддержания концентрации Соединения 1 и эстрогена в пределах окна лечения, где уровень Соединения 1 достаточен для подавления выработки эндогенного эстрогена, таким образом обеспечивая лечение симптомов и/или состояний, в то время как уровень эстрогена, обеспечиваемый гормон-заместительным препаратом (например, комбинацией эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина), достаточен для предотвращения одного или нескольких симптомов гипоэстрогенного состояния (например, потери минеральной плотности кости, вазомоторных симптомов, вульвовагинальной атрофии, сухости влагалища, усталости, недомогания или головной боли). Как описано выше, выпадение за пределы этого окна лечения в течение дня может привести к одному или нескольким негативным побочным эффектам, таким как потеря минеральной плотности кости, вазомоторные симптомы или обострение симптома или состояния, которое лечат.

[0299] Простое объединение любого антагониста ГнРГ или агониста ГнРГ с гормон-заместительным препаратом может не привести к достаточному подавлению гормонов

для адекватного лечения одного или нескольких симптомов или может не поддерживать достаточно высокие уровни гормонов, чтобы избежать одного или нескольких пагубных побочных эффектов. В некоторых случаях для других способов лечения концентрация в плазме крови одного или нескольких гормонов у субъекта может меняться в течение каждого дня, так что не достигается ни адекватное лечение, ни предотвращение определенных побочных эффектов. В других случаях для других способов лечения изменение или дисбаланс в течение более длительного периода времени, например, в течение нескольких месяцев, может препятствовать длительному применению терапии, например, в течение более 3, 6 или 12 месяцев. Неожиданно было обнаружено, что введение один раз в день Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата может привести к большей стабильности концентрации эстрогена в плазме крови, чем введение других антагонистов ГнРГ или агонистов ГнРГ.

[0300] На ФИГ. 163 изображены два графика, демонстрирующие влияние на уровни эстрадиола в сыворотке однократного перорального введения Соединения 1 или комбинации Соединения 1 и гормон-заместительного препарата, содержащего эстрадиол и прогестин ацетат норэтистерона (E_2/NETA), в соответствии с Примером 9. График слева показывает медианную минимальную концентрацию эстрадиола в сыворотке, измеренную в пробе крови, взятой во время визита в рамках исследования до введения в этот день. Как показано на этом графике, введение Соединения 1 один раз в день приводит к концентрации эстрадиола в сыворотке, которая постоянно ниже 10 пг/мл в течение нескольких недель. Субъекты, которым вводили эстрадиол и NETA (E_2/NETA) в качестве возвратной терапии, по результатам измерений при каждом визите также имели постоянную минимальную концентрацию эстрадиола в сыворотке, но выше порога в 20 пг/мл. Как показано на правом графике, медианная концентрация эстрадиола во время визита в рамках исследования на неделе 3 оставалась в пределах от 20 пг/мл до 50 пг/мл в течение 24 часов после введения Соединения 1 и эстрадиола и NETA (E_2/NETA). Введение Соединения 1 без гормон-заместительного препарата приводило к уровням эстрадиола в сыворотке ниже 10 пг/мл в течение последующих 24 часов. Поддержание уровней эстрадиола в сыворотке в пределах этого диапазона от 20 пг/мл до 50 пг/мл путем введения Соединения 1 и гормон-заместительного препарата, такого как эстрадиол или эквивалент эстрадиола и прогестин, может обеспечить облегчение от одного или нескольких симптомов чувствительных к эстрогену состояний (например, миомы матки, эндометриоза или аденомиоза) или обильного менструального кровотечения, а также

уменьшение одного или нескольких побочных эффектов антагониста ГнРГ, таких как потеря минеральной плотности кости или вазомоторные симптомы.

[0301] Напротив, другие антагонисты ГнРГ, такие как элаголикс, являются менее эффективными или неэффективными для подавления уровней эстрогена при введении один раз в день. На ФИГ. 167 суммируются некоторые аспекты введения элаголикса по сравнению с Соединением 1 (релуголикс). В некоторых исследованиях максимальное подавление эстрогена было достигнуто при введении дважды в день 200 или более мг элаголикса, в то время как другие исследования показывают, что введение один раз в день 200 мг элаголикса менее эффективно для подавления E_2 (эстрадиола), чем 200 мг, разделенных на 7 введений в течение дня. (*См.* J. W. Ng, et al., "Dose-Dependent Suppression of Gonadotropins and Ovarian Hormones by Elagolix in Healthy Premenopausal Females" (poster, 2016); J. Grundy, et al., Nature (2008), Vol 83: Supplement 1, S9). IC50 элаголикса составляет 1,5 нМ, а период полураспада элаголикса составляет 2,4–6,3 ч. (*См.* Chen et al., J. Med. Chem. 2008, 51:7478-7485, compound 10b; Struthers et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., Feb 2009, 94 (2): 545-551) Напротив, Соединение 1 может подавлять E_2 до уровня ниже 10 пг/мл у большинства субъектов при введении 40 мг в день, имеет IC50 0,12 нМ, и имеет период полураспада 37–42 часов.

[0302] Кроме того, удивительно, что миома матки и эндометриоз, которые являются болезнями, чувствительными к эстрогену, могут в некоторых вариантах осуществления лечиться с применением одной и той же дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Эстрогензависимые заболевания не обладают одинаковой чувствительностью к эстрогену. Эти заболевания не все чувствительны к одинаковым уровням эстрогена, но, скорее, демонстрируют иерархию чувствительности. Миомы (например, миома матки), как правило, более чувствительны к эстрогену, чем эндометриоз, и поэтому удивительна способность лечить эндометриоз с применением той же дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, которая может быть эффективной при миоме матки. Обсуждение чувствительности к эстрогену можно найти в R. L. Barbieri, Am. J. Obstet. Gynecol (1992), 166(2): 740-745.

[0303] Также удивительно, что в некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению могут лечить симптомы или состояния, чувствительные к прогестерону, и симптомы или состояния, чувствительные к эстрогену. Для определенных состояний и/или симптомов подавление прогестерона может привести к большему улучшению. Например, считается, что фиброидная ткань реагирует на

прогестерон, и, следовательно, последовательное подавление прогестерона может уменьшить размер и/или количество миом у субъекта с миомами матки. (*См.* S. E. Bulun, Uterine Fibroids, N. Engl. J. Med. (2013), 369:1344-1355) Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль могут также подавлять выработку эндогенного прогестерона. Доза Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая в соответствии с описанием в данном документе, может быть достаточной для подавления выработки эндогенного прогестерона, при этом такое подавление прогестерона может лечить симптомы и/или состояния, в то время как уровень эстрогена и прогестина, обеспечиваемый гормон-заместительным препаратом (например, комбинацией эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина) может быть достаточным для предотвращения одного или нескольких симптомов гипоэстрогенного состояния (например, потери минеральной плотности кости, вазомоторных симптомов, вульвовагинальной атрофии, сухости влагалища, усталости, недомогания или головной боли) и/или предотвращения симптомов, связанных со свободным эстрогеном. Кроме того, может быть желательно подавлять как прогестерон, так и эстроген для лечения, например, множественных симптомов одного состояния. Например, считается, что обильное менструальное кровотечение, связанное с миомой матки, может быть связано с уровнями эстрогена, и, таким образом, подавление как эстрогена, так и прогестерона приводит к большему облегчению симптомов у некоторых женщин с миомой матки.

[0304] Как упоминалось ранее, комбинация только любого агониста ГнРГ или антагониста ГнРГ с гормон-заместительным препаратом не всегда может обеспечить эффективное лечение чувствительного к гормону состояния и/или ослабление побочных эффектов подавления гормонов. Агонисты ГнРГ, которые также приводят к подавлению эстрогена после начального клинического периода вспышки, могут вводиться совместно с возвратной гормональной терапией. Однако комбинирование агонистов ГнРГ для подавления эстрогена с возвратной гормональной терапией имело смешанные результаты. Обзор данных из дюжины клинических испытаний, оценивающих лечение миомы матки с применением агонистов ГнРГ с возвратной гормональной терапией, выявил, что результаты лечения и влияние на костную массу, вазомоторные симптомы и качество жизни значительно различались, причем некоторые данные были неубедительны. (*См.* R.M. Moroni, et al., Cochrane Database of Systemic Reviews (2015), Issue 3, Article No: CD010854) Лейпролелин, агонист ГнРГ, может сочетаться с гормональной возвратной терапией до 6 месяцев. FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) не одобрило продление периода лечения до 12 месяцев.

Данные, связанные с просьбой о продлении лечения до 12 месяцев, показали, что у 10 из 157 женщин было снижение более чем на 5,0% одного или нескольких измерений минеральной плотности кости по сравнению с исходным значением, и у всех, кроме одной, из них это снижение произошло после посещения на неделе 24. Кроме того, в запрос не были включены данные, свидетельствующие о том, что лечение продолжительностью до 1 года приводило к лучшему подавлению симптомов эндометриоза или продлению терапевтического эффекта после завершения терапии. (*См.* Medical Review(s) Part 1, Part 2, and Part 3 at www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/20-708S011_Lupron.cfm, accessed September 18, 2017)

[0305] Удивительно, что введение комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата (например, комбинации эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина) может привести к эффективному лечению миомы матки и/или уменьшению, предотвращению или улучшению одного или нескольких симптомов, связанных с гипоэстрогенным состоянием (например, потерей минеральной плотности кости, вазомоторными симптомами, такими как приливы или ночная потливость, вульвовагинальной атрофией, сухостью влагалища, усталостью, недомоганием или головной болью), на фоне противоречивых результатов, достигнутых введением агонистов ГнРГ. К примеру, на ФИГ. 165 изображены графики, показывающие изменение по сравнению с исходным значением С-телопептида и N-телопептида в двух временных точках во время введения только Соединения 1 (релуголикс) или с возвратной терапией эстрадиолом/норэтистероном. С-телопептид и N-телопептид являются биомаркерами, связанными с метаболизмом костной ткани. Как показано на ФИГ. 165, применение возвратной терапии эстрадиолом/норэтистероном в сочетании с Соединением 1 приводило к значительному уменьшению изменений, по сравнению с исходным значением, как С-телопептида, так и N-телопептида в результате лечения одним Соединением 1. Это указывает на то, что введение комбинации Соединения 1 и гормон-заместительного препарата приводило к меньшей резорбции кости, чем одно Соединение 1.

[0306] Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль обладает более быстрым началом действия, чем доступные в настоящее время агонисты ГнРГ, и в отличие от доступных агонистов пептидных ГнРГ, которые вводят либо подкожно, либо интраназально, Соединение 1 представляет собой непептидный препарат, который можно

вводить перорально и один раз в день. По сравнению с агонистами ГнРГ, такими как ацетат лейпролида, который обычно вводят в виде депо-препарата, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль дает несколько преимуществ. Такие преимущества включают в себя, но не ограничиваются ими, пероральное введение, быстрое начало подавления эстрогена, отсутствие клинической вспышки и быстрое возвращение к базовым уровням эстрогена после прекращения лечения. В отличие от лечения, в котором используются инъекции депо, лечение пероральным препаратом, содержащим Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, вводимое один раз в день, может дать возможность для краткосрочного отпуска, когда субъект может прекратить лечение на период времени и позже возобновить лечение без каких-либо побочных эффектов или с минимальными побочными эффектами. Например, более быстрый возврат уровней гормонов к исходному уровню может быть полезен при лечении сопутствующего заболевания или при восстановлении фертильности у женщин, желающих попытаться зачать ребенка и забеременеть. Этот контраст показан на ФИГ. 162, на которой показана концентрация эстрадиола в сыворотке у субъектов после прекращения применения Соединения 1 (релуголикс) или лейпролида (правый график) в исследовании, описанном в Примере 7. Как видно на графике, через четыре недели после прекращения приема Соединения 1 средняя концентрация эстрадиола в сыворотке вернулась к уровням, аналогичным контрольному (плацебо), в то время как средняя концентрация эстрадиола в сыворотке у субъектов, прекращавших прием лейпролида, составляет лишь около одной пятой от контроля. Таким образом, способы лечения по данному раскрытию могут обеспечить желательный вариант быстрого включения/выключения для женщин в пременопаузе, позволяя прерывистое лечение по мере необходимости или по желанию.

[0307] Таким образом, в настоящем документе предложены способы лечения миомы матки, эндометриоза или аденомиоза у женщины в пременопаузе, включающие в себя введение один раз в день пероральной дозированной формы антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с эстрадиолом или эквивалентом эстрадиола и прогестином для женщин в пременопаузе. В данном документе также представлены фармацевтические композиции, содержащие Соединение 1 и препарат, содержащий эстрадиол или эквивалент эстрадиола и прогестин, для применения при лечении миомы матки, эндометриоза или аденомиоза. Как обсуждается ниже, в некоторых вариантах осуществления способы включают в себя введение женщине в пременопаузе комбинации от около 10 мг до около 60 мг Соединения

1 или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата.

[0308] В определенных вариантах осуществления может быть желательным сначала вводить Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль без возвратной терапии в течение периода времени до перехода к введению комбинации. Комбинация может быть введена, например, в виде фиксированной дозы или в виде двух или более отдельных дозированных форм, которые вводятся совместно. Это может быть желательно, например, у женщины с тяжелыми симптомами или с множеством симптомов или при желании быстрее смягчить один или несколько симптомов. Введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли без гормон-заместительного препарата может привести к более низким уровням эстрадиола в сыворотке и/или прогестерона в сыворотке быстрее, чем введение комбинации, и, следовательно, может быстрее ослабить один или несколько симптомов состояния, чувствительного к эстрогену или к прогестерону.

[0309] Кроме того, в настоящем документе представлены способы лечения и фармацевтические композиции для применения при лечении одного или нескольких симптомов или состояний, выбранных из группы, состоящей из следующих состояний: обильное менструальное кровотечение, бесплодие, женская половая дисфункция (например, снижение либидо, снижение возбуждения или снижение половой активности), гендерный переход, кровяные выделения, раковые заболевания, вызванные половыми гормонами, применение анальгетических соединений (например, сокращение использования анальгетических соединений), аменорея, фертильность (например, поддержание фертильности), анемия (связанная с обильными менструальными кровотечениями или независимая от обильных менструальных кровотечений), боль (например, диспареуния, хроническая боль, боль при дефекации или боль при мочеиспускании), воспаление, нерегулярные менструации, симптомы, связанные с размером и/или объемом миомы матки, выкидыш, депрессия, хроническая усталость, тревожность и нарушение сна. В некоторых вариантах осуществления один или несколько из этих симптомов или состояний связаны с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом. В других вариантах осуществления один или несколько из этих симптомов или состояний не связаны с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом. В определенных вариантах осуществления один или несколько из этих симптомов или состояний имеют место у женщины в пременопаузе, у которой не было диагностировано

миомы матки, не был диагностирован эндометриоз или не был диагностирован аденомиоз или любая комбинация вышеперечисленного.

[0310] Способы, представленные в данном документе, могут позволить после прекращения лечения женщине в пременопаузе забеременеть, быть беременной или родить. Способность забеременеть, быть беременной или родить после прекращения лечения, как описано в данном документе, может быть преимуществом перед другими методами. Как обсуждалось выше, многие способы лечения миомы матки, эндометриоза или аденомиоза или симптомов, связанных с этими состояниями (например, обильного менструального кровотечения или боли, связанной с одним или несколькими из этих состояний), как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе включают в себя хирургическое вмешательство (например, гистерэктомию), что исключает беременность. Напротив, способы, описанные в данном документе, такие как способы лечения эндометриоза, миомы матки, аденомиоза; обильного менструального кровотечения или боли, связанной с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом, в течение длительного периода времени, такого как по меньшей мере 24 последовательных недели, может позволить достаточно контролировать состояние или симптом, чтобы избежать хирургического вмешательства и позволить женщинам в пременопаузе забеременеть, быть беременными или родить после прекращения лечения. В определенных вариантах женщина в пременопаузе испытывала один или несколько выкидышей, или неспособность забеременеть, или их комбинацию до лечения, как описано в данном документе.

[0311] Кроме того, в настоящем документе представлены способы снижения одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением антагониста ГнРГ, такого как Соединение 1, где побочный эффект выбран из группы, состоящей из потери минеральной плотности кости, приливов, ночной потливости, вазомоторных симптомов, отличных от приливов или ночной потливости, вульвовагинальной атрофии, сухости влагалища, усталости, недомогания и головной боли. Кроме того, в данном документе предлагаются способы поддержания липидного профиля или поддержания нормального диапазона уровней глюкозы у субъекта, которому вводили антагонист ГнРГ, такой как Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль. Такие способы могут включать в себя введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата женщине в пременопаузе. В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностировали миому матки, эндометриоз или аденомиоз. В

других вариантах осуществления у женщины в менопаузе не были диагностированы миома матки, эндометриоз или аденомиоз.

[0312] Как отмечено выше, способы и применения, описанные в данном документе, могут для ряда женщин увеличивать показатели ответа в отношении испытываемых симптомов состояний, описанных в данном документе, и сужать распределение (сужать диапазон) уровней эстрадиола, при этом сохраняя здоровье костей.

[0313] По всему тексту настоящего раскрытия количества раскрытого Соединения 1 относятся к количеству свободной формы Соединения 1, присутствующей в составе. Используемый в данном документе термин «соответствующее количество» относится к количеству фармацевтически приемлемой соли Соединения 1, требуемому для получения количества свободной формы Соединения 1, указанного в составе или способе. Специалисту в данной области техники будет понятно, как рассчитать «соответствующее количество» соли соединения, такого как соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1, с учетом разницы в молекулярной массе между свободной формой соединения и формой соли. Например, около 40 мг Соединения 1 будет соответствовать около 42,3 мг гидрохлоридной соли Соединения 1.

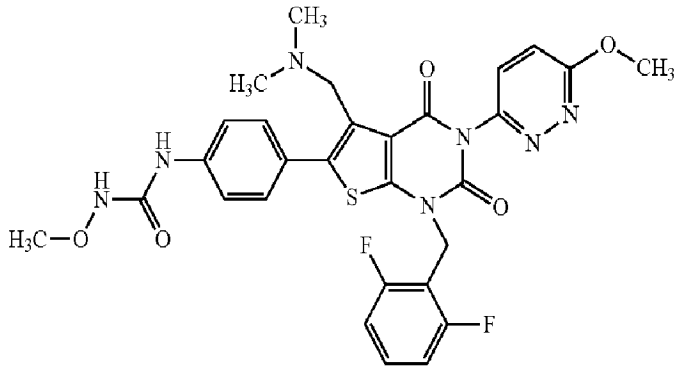
[0314] Физиологически приемлемые, фармацевтически приемлемые или фармакологически приемлемые соединения и композиции могут включать в себя материалы, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Например, материал можно вводить индивидууму, не вызывая каких-либо по существу нежелательных биологических эффектов, или без вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

[0315] Как используется в данном документе, лечение или терапия состояния, такого как указанное заболевание или расстройство, может включать в себя лечение одного или нескольких симптомов состояния и/или предотвращение возникновения состояния. Лечение может включать в себя ослабление одного или нескольких симптомов (например, боли) или предотвращение одного или нескольких симптомов, такое как предотвращение появления новых миом или уменьшение существующих миом, предотвращение новых эндометрием или поражений эндометриоза или уменьшение количества или воспаления в отношении существующих поражений. Ослабление боли может включать в себя, например, уменьшение боли в области таза (включая дисменорею), неменструальной боли в области таза или диспареунии.

[0316] Предоставляются также комбинированные препараты для использования в любом из способов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления комбинированный препарат предназначен для одновременного или последовательного применения. В некоторых вариантах осуществления комбинированный препарат содержит Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат. В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола и прогестин. Кроме того, предусмотрено применение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе. Предусмотрено также применение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата для изготовления лекарственного препарата для лечения в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола и прогестин.

I. Соединение 1

[0317] Соединение 1 представляет собой N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину. Соединение 1 представлено химической структурой ниже:



[0318] Соединение 1 и фармацевтические композиции, включая Соединение 1, могут быть получены способами, описанными в патенте США № 7,300,935, патенте США № 8,058,280, патенте США № 9,346,822, патенте США № 9,758,528, публикации согласно PCT № WO 2016/136,849 и патенте США 8,735,401, раскрытие которых включено в

данный документ посредством ссылки во всей их полноте. Соединение 1 также может упоминаться в данном описании как «релуголикс».

[0319] Используемые в данном раскрытии соли Соединения 1 предпочтительно являются физиологически приемлемыми кислотно-аддитивными солями. Такие соли включают в себя, например, соли с неорганическими кислотами (например, соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой и тому подобное) и соли с органическими кислотами (например, муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и тому подобное).

[0320] Соединение 1 является перорально активным непептидным соединением. Предполагается, что Соединение 1 антагонизирует ГнРГ посредством рецепторов ГнРГ, которые присутствуют в базофилах передней доли гипофиза (секреторные клетки), и ингибирует стимулированную ГнРГ секрецию лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона из этих клеток. В результате препарат снижает концентрацию гормонов в крови, в том числе эстрадиола и прогестерона. Поскольку Соединение 1 является антагонистом ГнРГ, считается, что оно не вызывает клинической вспышки и имеет более быстрое начало действия, чем агонисты ГнРГ. В отличие от известных агонистов ГнРГ, Соединение 1 не является пептидным препаратом. Хотя агонисты ГнРГ вводят внутримышечно, подкожно или интраназально, Соединение 1 можно вводить перорально, что делает возможным ежедневное введение и поддержание стабильного уровня в плазме антагониста ГнРГ. Кроме того, было показано, что Соединение 1 обладает более высокой аффинностью к человеческим рецепторам ГнРГ, чем ацетат лейпролида (пептидный агонист) и цетрореликс (пептидный антагонист).

[0321] В отличие от агонистов ГнРГ, таких как ацетат лейпролида, Соединение 1 не является депо или составом с медленным высвобождением, и уровни гормонов быстрее возвращаются к исходному уровню после прекращения лечения Соединением 1, что может обеспечить больший контроль для пациентов и их врачей. Таким образом, в отличие от лечения, в котором используются инъекции депо, способы лечения, описанные в данном раскрытии, могут предусматривать кратковременные каникулы, когда субъекты могут прекратить лечение на некоторый период времени, а затем возобновить лечение без каких-либо побочных эффектов. Например, более быстрый возврат уровней гормонов к

исходному уровню может быть полезен при лечении сопутствующего заболевания и при восстановлении фертильности у женщин, желающих попытаться забеременеть. Кроме того, как антагонист ГнРГ, Соединение 1 имеет быстрое начало действия. Таким образом, способы лечения по данному раскрытию могут обеспечить желательный вариант быстрого включения/выключения для субъектов, позволяя прерывистое лечение по мере необходимости или по желанию.

[0322] В некоторых вариантах осуществления версия Соединения 1 с немедленным высвобождением имеет период полувыведения ($T_{1/2}$), иногда называемый средним периодом полувыведения из плазмы, от около 37 часов до около 42 часов. Фактически, $T_{1/2}$ для версии Соединения 1 с немедленным высвобождением, как было обнаружено, достигает около 61 часа.

[0323] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, не включают в себя введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в течение 6 часов после введения ингибитора Р-гликопротеина (P-gp), индуктора CYP3A или индуктора P-gp или любых их комбинаций. P-gp обеспечивает экспорт препаратов из определенных клеток, таких как клетки, расположенные в тонкой кишке, гематоэнцефалическом барьере, гепатоцитах и проксимальной трубке почки. На P-gp могут воздействовать индукторы или ингибиторы P-gp, которые снижают опосредованное P-gp поглощение или отток или усиливают активность P-gp, соответственно. CYP3A — подсемейство монооксигеназ, которые могут участвовать в метаболизме лекарственных препаратов. Индукторы P-gp или CYP3A могут включать в себя карбамазепин, рифампин, зверобой, бозентан, эфавиренц, митотан, модафинил или нафциллин. Ингибиторы P-gp могут включать в себя амиодарон, азитромицин, каптоприл, карведилол, кларитромицин, кониваптан, циклоспорин, дилтиазем, дронедарон, элиглустат, эритромицин, фелодипин, итраконазол, кетоконазол, лапатиниб, лопинавир/ритонавир, пропафенон, кверцетин, хинидин, резерпин, ранолазин, саквинавир, телапревир, типранавир, тикагрелор, такролимус и верапамил. Обсуждение транспортной системы P-gp можно найти в J.D. Wesslery, et al. JACC (2013) 61(25): 2495-502. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят не менее чем за 6 часов, не менее чем за 8 часов, не менее чем за 10 часов или не менее чем за 12 часов до введения ингибитора P-gp, индуктора CYP3A или индуктора P-gp или любых их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят не менее чем через 6 часов, не менее чем

через 8 часов, не менее чем через 10 часов или не менее чем через 12 часов после введения ингибитора P-gp, индуктора CYP3A или индуктора P-gp или любых их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления, например, когда начинается лечение, включающее в себя введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят не менее чем за 16 часов, не менее чем за 20 часов или не менее чем за 24 часа до введения ингибитора P-gp, индуктора CYP3A или индуктора P-gp или любых их комбинаций. В других вариантах осуществления, например, когда начинается лечение, включающее в себя введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят не менее чем через 16 часов, не менее чем через 20 часов или не менее чем через 24 часа после введения ингибитора P-gp, индуктора CYP3A или индуктора P-gp или любых их комбинаций.

II. Гормон-заместительный препарат

[0324] Как описано выше, в данном документе представлены способы лечения или предотвращения состояния или симптома, как описано в данном документе, включающие в себя введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола, или прогестин, или их комбинацию.

[0325] В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, которая подавляет выработку эстрогена, такой как доза, которая приводит к устойчивому подавлению эстрогена в течение 24-часового периода. В некоторых вариантах осуществления доза подавляет выработку эстрадиола до уровня в сыворотке менее чем 20 пг/мл или менее чем 10 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления совместное введение гормон-заместительного препарата с Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью может предотвращать, уменьшать или иным образом ослаблять симптомы, связанные с гипоэстрогенным состоянием, такие как потеря минеральной плотности кости, один или несколько вазомоторных симптомов, вульвовагинальная атрофия, сухость влагалища, усталость, недомогание или головная боль. В некоторых вариантах осуществления один или несколько вазомоторных симптомов выбирают из приливов и ночной потливости.

[0326] Гормон-заместительный препарат может содержать прогестин. Прогестин может, например, относиться к соединению, которое имеет биологическую активность, сходную с прогестероном. Примеры прогестинов, которые могут быть использованы в способах и композициях, представленных в данном документе, включают в себя норэтистерон, ацетат норэтистерона, норгестимат, норгестрел, левоноргестрел, дроспиренон, медроксипрогестерон, прогестерон, ципротерон, дезогестрел, этоногестрел, ацетат номегестрола, ацетат медроксипрогестрона, промегестон и диеногест. В некоторых вариантах осуществления прогестин представляет собой ацетат норэтистерона.

[0327] Гормон-заместительный препарат может содержать эстрадиол или эквивалент эстрадиола. Эквивалентом эстрадиола может быть, например, соединение, биологическая активность которого аналогична эстрадиолу (17-β-эстрадиолу). Примеры эквивалентов эстрадиола включают в себя конские конъюгированные эстрогены, синтетические конъюгированные эстрогены, этерифицированные эстрогены (например, ципионат, валерат эстрадиола, ацетат эстрадиола, бензоат эстрадиола), эстропипат, этинилэстрадиол, эстрон, эстриол, стерол, местранол, моксестрол, хинестрол, метилстрадиол, тиболон и стилбестрол.

III. Миома матки

[0328] Миома матки — это доброкачественные, чувствительные к эстрогену опухоли (миомы), которые растут в мышечной стенке матки примерно у 25% женщин репродуктивного возраста. Наиболее распространенным симптомом миомы матки является ОМК с менструацией увеличенной продолжительности (от 10 до 14 дней вместо обычных 5–7 дней) и увеличенным объемом (от 300 до 500 мл на менструальный цикл по сравнению с менее чем 80 мл для нормального менструального цикла). В частности, считается, что ОМК вызвано сочетанием увеличения площади поверхности полости матки, слабого сокращения матки из-за миомы и увеличения кровообращения, застоя крови или нарушения гемостаза из-за гипертрофии эндометрия в непосредственной близости от миомы. Постоянное ОМК может вызвать железодефицитную анемию и связанную с этим усталость и потерю энергии. Следовательно, ОМК является основным фактором, ухудшающим качество жизни пациенток с миомой матки. Другие симптомы, которые могут возникнуть в дополнение к ОМК или независимо от него, включают в себя сдавливание или боль в животе и тазу из-за большой миомы, боли в пояснице, частое мочеиспускание или непроходимость мочевых путей, запоры и потерю беременности.

[0329] В данном документе представлен способ лечения миомы матки у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, включающий в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата (например, комбинации эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина). Также предложен способ лечения связанных с миомой матки обильных менструальных кровотечений у женщины в пременопаузе, включающий в себя введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата. Кроме того, предложен способ лечения боли, связанной с миомой матки у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, включающий в себя введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата. Дополнительно предложен способ лечения женщины в пременопаузе с симптомами миомы матки, включающий в себя введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата. Комбинация может быть введена, например, либо в виде фиксированной дозы, либо в виде двух или более отдельных дозированных форм, которые вводятся совместно. Дополнительно предоставляются комбинированные препараты для использования в любом из этих способов. В некоторых вариантах осуществления комбинированный препарат предназначен для одновременного или последовательного применения. В определенных вариантах осуществления комбинированный препарат содержит Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола и прогестин. Дополнительно предложено применение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата для изготовления лекарственного средства для лечения в соответствии с любым из этих способов. В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола и прогестин.

[0330] В некоторых вариантах осуществления способов лечения миомы матки, обильного менструального кровотечения, связанного с миомой матки, боли, ассоциированной с миомой матки, или женщины с симптоматической миомой матки, представленных в данном документе, женщина в пременопаузе испытывает облегчение одного или нескольких симптомов во время лечение или после лечения. Один или несколько симптомов могут быть выбраны из группы, состоящей из анемии, обильного

менструального кровотечения, нерегулярных менструаций, кровяных выделений, воспаления, боли, усталости, непроходимости мочевых путей, частого мочеиспускания, недержания мочи, запора, беспокойства, нарушения сна, качества жизни, повседневной деятельности, женской сексуальной дисфункции и депрессии. Боль может представлять собой, например, боль в спине, боль в области таза, боль в матке, хроническую боль, боль при дефекации, боль при мочеиспускании или диспареунию или любые их комбинации. Таким образом, в данном документе предложены способы лечения одного или нескольких симптомов, связанных с миомой матки, у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, включающие в себя введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата.

[0331] Повседневная деятельность может, например, включать в себя одно или несколько занятий, которые люди обычно совершают каждый день, не требуя помощи. Этими действиями могут быть: прием пищи, купание, одевание, пользование туалетом, перемещение (ходьба) и способность регулировать мочеиспускание и дефекацию.

[0332] Анемия может, например, включать в себя медицинское состояние, при котором количество эритроцитов или гемоглобин ниже нормы. Для мужчин анемия обычно определяется как уровень гемоглобина в крови менее 13,5 г/100 мл, а у женщин — как уровень гемоглобина в крови менее 12,0 г/100 мл.

[0333] Тревога может, например, включать в себя чувство беспокойства, нервозность или предчувствие беды и может быть связана с неизбежным событием или событием с неопределенным исходом.

[0334] Хроническая боль может, например, включать в себя продолжающуюся или повторяющуюся боль, продолжающуюся вне пределов течения острого заболевания или травмы или более 3–6 месяцев. Хроническая боль может отрицательно повлиять на благополучие человека.

[0335] Запор может, например, включать в себя возникновение трех или менее дефекаций в неделю и может включать в себя дефекации, связанные с твердым сухим стулом, ощущением неполной дефекации или необходимостью напрягаться, чтобы выполнить дефекацию, или любые их комбинации.

[0336] Депрессия может, например, включать в себя большое депрессивное расстройство или клиническую депрессию и быть серьезным расстройством настроения. Ее симптомы могут влиять на то, как субъект чувствует, думает и выполняет ежедневные действия, такие как сон, еда или работа. В некоторых вариантах осуществления для диагностики депрессии симптомы должны присутствовать в течение по меньшей мере двух недель. Человек, испытывающий один или несколько из следующих признаков и симптомов большую часть дня, почти каждый день, в течение по крайней мере двух недель, может страдать от депрессии: постоянное грустное, тревожное или «пустое» настроение; чувство безнадежности или пессимизма; раздражительность; чувство вины, бесполезности или беспомощности; потеря интереса или удовольствия от хобби и деятельности; снижение энергии или усталость; замедление движений или речи; чувство беспокойства или проблемы с сидением без движения; трудности с концентрацией внимания, запоминанием или принятием решений; трудности со сном, раннее пробуждение или пересыпание; изменения аппетита и/или веса; мысли о смерти или самоубийстве или попытки самоубийства; хронические боли или острые боли, головные боли, судороги или проблемы с пищеварением без четкой физической причины и/или которые не облегчаются даже при лечении. Не каждый, кто находится в депрессии, может испытывать каждый симптом. Некоторые люди испытывают только несколько симптомов, в то время как другие могут испытывать многие. Несколько постоянных симптомов в дополнение к плохому настроению могут потребоваться для диагностики большой депрессии, но люди со всего несколькими — но тягостными — симптомами могут получить пользу от лечения их «субсиндромальной» депрессии. Тяжесть и частота симптомов, а также их длительность будут варьироваться в зависимости от человека и его или ее конкретной болезни. Симптомы также могут различаться в зависимости от стадии заболевания.

[0337] Усталость может, например, включать в себя чувство усталости, отличное от слабости, и которое проявляется постепенно.

[0338] Женская сексуальная дисфункция может, например, включать в себя непроходящие периодические проблемы с сексуальной реакцией, желанием, оргазмом или боль, связанную с сексуальной активностью, которые расстраивают женщину и/или обостряют ее отношения с партнером. Женская сексуальная дисфункция может быть измерена с применением одного или нескольких опросников, которые оценивают параметры сексуальной функции, такие как желание, либидо и возбуждение.

[0339] Диспареуния может, например, включать в себя болезненный половой акт из-за медицинских или психологических причин. Боль может быть в основном на наружной поверхности гениталий или более глубокой в области таза при глубоком давлении на шейку матки. Она может поражать небольшую часть вульвы или влагалища или ощущаться по всей поверхности.

[0340] Обильное менструальное кровотечение (ОМК) может, например, включать в себя любое из следующего: кровотечение, которое длится более 7 дней; кровотечение, которое полностью пропитывает один или несколько тампонов или прокладок каждый час в течение нескольких часов подряд; необходимость носить более одной прокладки за один раз для контроля менструации; необходимость смены прокладок или тампонов в течение ночи или менструация с кровяными сгустками диаметром 25 мм или больше. Обильное менструальное кровотечение может относиться к менструации с увеличенной продолжительностью (от 10 до 14 дней вместо обычных 5–7 дней) и увеличенным объемом (от 300 до 500 мл на менструальный цикл по сравнению с менее чем 80 мл для нормального менструального цикла). Обильное менструальное кровотечение может нарушить повседневную деятельность. Используя способ щелочного гематина, можно определить количество крови, собранной в женских продуктах. Обильное менструальное кровотечение может включать в себя потерю > 80 мл крови за определенный период, что оценивается способом щелочного гематина. Обильное менструальное кровотечение также может включать в себя общую графическую оценку величины менструальной кровопотери как минимум 100 баллов.

[0341] Приливы могут также называться резкими повышениями температуры.

[0342] Недержание мочи может, например, включать в себя непроизвольное мочеиспускание.

[0343] Воспаление может, например, включать в себя биологический процесс, посредством которого лейкоциты в организме и вещества, которые вырабатывают лейкоциты, участвуют в защитном ответе против одного или нескольких чужеродных организмов, таких как бактерии и/или вирусы. Воспалительный ответ может быть вызван болезненными состояниями в отсутствие инфекции или вредоносными возбудителями, такими как поврежденные клетки или раздражитель. Иногда воспаление может привести к повреждению организма при попытке защитить его.

[0344] Нерегулярные менструации могут, например, включать в себя менструации, которые происходят чаще, чем каждые 21 день; менструации, которые происходят реже, чем каждые 35 дней; или менструацию, которая длится более 8 дней. Пропущенные, ранние или поздние менструации также могут быть признаками нерегулярного цикла, в частности, если один или несколько признаков встречаются часто, а время между менструациями и продолжительность значительно варьируются от месяца к месяцу.

[0345] Боль может, например, включать в себя физические страдания или дискомфорт в результате болезни или травмы.

[0346] Качество жизни (QOL) может, например, включать в себя общее благополучие субъекта, связанное с его здоровьем и счастьем. Качество жизни субъекта может быть измерено с помощью одного или нескольких инструментов, которые фиксируют восприятие индивидуумом того, как одно или несколько заболеваний, синдромов или симптомов влияют на различные области его жизни, такие как способность выполнять повседневную деятельность.

[0347] Нарушение сна может, например, включать в себя одно или несколько состояний, которые влияют на сон субъекта. Они могут включать в себя бессонницу, неспособность заснуть и/или оставаться во сне; гиперсомнию, чрезмерную сонливость или нарушения сна, которые связаны с затрудненным дыханием во время сна. Определенные состояния, синдромы или симптомы, описанные в данном документе, могут вызывать нарушения сна, такие как миома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение или боль.

[0348] Кровяные выделения могут, например, включать в себя легкое кровотечение из влагалища. Кровотечение может представлять собой всего лишь несколько пятен, или это может быть очень легкий поток крови. Кровяные выделения могут происходить между менструациями непосредственно перед или сразу после нормальных менструаций. Хотя кровяные выделения могут быть похожи на менструацию, кровяные выделения намного слабее и часто кратковременны. В большинстве случаев кровотечение прекращается через несколько часов или дней.

[0349] Непроходимость мочевых путей может, например, включать в себя частичную или полную блокировку оттока мочи из организма.

[0350] Частое мочеиспускание может, например, включать в себя необходимость мочиться много раз в течение дня, ночью (никтурия) или и то, и другое. Мочеиспускание может происходить в нормальных или менее чем нормальных объемах.

[0351] В некоторых вариантах осуществления способы лечения миомы матки, обильного менструального кровотечения, связанного с миомой матки, боли, связанной с миомой матки, или женщины с симптомами миомы матки, представленные в данном документе, приводят к уменьшению количества миом матки, уменьшению размера одной или нескольких миом матки, или предотвращению роста миомы матки, или любой их комбинации во время и/или после лечения. Размер и/или количество миом матки можно оценить, например, с помощью трансвагинального ультразвукового исследования, ультразвукового исследования органов брюшной полости, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии или лапароскопии. В некоторых вариантах осуществления способы лечения женщины в пременопаузе с симптомами миомы матки, представленные в данном документе, подавляют эндометрий у женщины. Подавление эндометрия может включать в себя, например, толщину эндометрия по данным трансвагинального ультразвукового исследования, которая меньше или равна 4 мм; или биопсию эндометрия, показывающую атрофию эндометрия или слабые секреторные особенности; или получаемый с трудом образец, что соответствует атрофии.

[0352] В некоторых вариантах осуществления способ лечения миомы матки, обильного менструального кровотечения, связанного с миомой матки, боли, связанной с миомой матки, или женщины с симптомами миомы матки приводит к одному или обоим из контрацепции и аменореи во время лечения. Аменорея может, например, относиться к отсутствию менструации, например, одной или нескольким пропущенным менструациям. У женщины, у которой отсутствовало как минимум три менструальных цикла подряд, может быть аменорея, как и у девочки, у которой не начались менструации к 15 годам. Контрацепция может, например, относиться к одному или нескольким методам, используемым для предотвращения беременности. Они могут включать в себя барьерные методы, предотвращающие попадание сперматозоидов в яйцеклетку путем физического блокирования, предотвращающего контакт, например, презервативы, диафрагма или спермицид. Гормональные методы контрацепции могут включать в себя только прогестиновые контрацептивы или комбинированные гормональные контрацептивы, содержащие прогестин и эстроген. Гормональные методы контрацепции действуют путем подавления секреции гонадотропинов, предотвращения овуляции и изменения

консистенции слизи, расположенной в шейке матки, что затрудняет прохождение сперматозоидов. Контрацепция может дополнительно включать в себя внутриматочные устройства, которые представляют собой имплантаты, которые помещаются внутрь матки и работают как барьерный метод, затрудняющий прохождение сперматозоидов, а также влияют на эндометрий, препятствуя имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Некоторые внутриматочные устройства могут дополнительно содержать гормоны.

[0353] Введение комбинации, как в способе лечения миомы матки, обильного менструального кровотечения, связанного с миомой матки, боли, связанной с миомой матки, или женщины с симптомами миомы матки, может привести к подавлению выработки эстрогена яичниками у женщин в пременопаузе. Например, в некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель, по меньшей мере 12 последовательных недель или по меньшей мере 16 последовательных недель введения комбинации выработка эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. В некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации выработка эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. Подавление выработки эстрогена яичниками может быть продемонстрировано по уровням эстрогена в крови, которые находятся в постменопаузальном диапазоне, таким как уровни эстрадиола <20 пг/мл, у субъекта, которому вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль без совместного введения гормон-заместительного препарата. Подавление выработки эстрогена яичниками у субъекта, которому совместно вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат, содержащий эстрадиол или эквивалент эстрадиола, может быть продемонстрировано по уровням эстрадиола в крови от 20 пг/мл до 50 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, например, у женщин, которым вводят более высокую дозу гормон-заместительного препарата (содержащего, например, до 5 мг эстрадиола или эквивалента эстрадиола), подавление выработки эстрогена яичниками у женщины, которой совместно вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат, может быть продемонстрировано по уровням эстрадиола в крови от 55 пг/мл до 150 пг/мл. Подавление выработки эстрогена яичниками также может быть продемонстрировано с помощью ультразвука, показывающего отсутствие роста фолликулов яичника, и/или по наличию аменореи.

[0354] Как описано выше, способ лечения миомы матки, обильного менструального кровотечения, связанного с миомой матки, боли, связанной с миомой матки, или женщины с симптомами миомы матки, может привести к тому, что концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе будет находиться в определенном диапазоне. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации приводит к тому, что концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе будет находиться в пределах от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл между суточными дозами комбинации. В некоторых вариантах осуществления концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель или по меньшей мере 12 последовательных недель введения комбинации. В одном варианте осуществления концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации.

[0355] Введение комбинации, описанной в данном документе, в способе лечения миомы матки, обильного менструального кровотечения, связанного с миомой матки, боли, связанной с миомой матки, или женщины с симптомами миомы матки может привести к подавлению выработки прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе. Например, в некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель, по меньшей мере 12 последовательных недель или по меньшей мере 16 последовательных недель введения комбинации выработка прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. В некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации выработка прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. Подавление выработки прогестерона яичниками может быть продемонстрировано, например, по уровням прогестерона в крови, которые находятся в постменопаузальном диапазоне, например, по уровням прогестерона <2 нг/мл, у женщины, которой не вводили прогестерон. Подавление выработки прогестерона яичниками также может быть продемонстрировано с помощью ультразвука, показывающего отсутствие роста фолликулов яичников, и/или по наличию аменореи.

[0356] Как описано выше, способ лечения миомы матки, обильного менструального кровотечения, связанного с миомой матки, боли, связанной с миомой матки, или

женщины с симптомами миомы матки может привести к тому, что концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе будет находиться в определенном диапазоне. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации приводит к тому, что концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе будет составлять менее чем около 5 нг/мл, менее чем около 4 нг/мл, менее чем около 3 нг/мл, менее чем около 2 нг/мл или менее чем около 1 нг/мл между суточными дозами комбинации. В определенных вариантах осуществления концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель или по меньшей мере 12 последовательных недель введения комбинации. В одном варианте осуществления концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации.

[0357] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов введение комбинации приводит к любой комбинации подавления выработки эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе, подавления выработки прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе или концентрации прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации, как описано выше.

[0358] В некоторых вариантах осуществления комбинацию Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата вводят перорально в течение по меньшей мере 24 последовательных недель. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит от около 10 мг до около 60 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит от около 20 мг до около 50 мг, от около 30 мг до около 50 мг или около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

[0359] Гормон-заместительный препарат может содержать эстрадиол или эквивалент эстрадиола, прогестин или любую их комбинацию. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола. В других вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит прогестин. Прогестин может представлять собой, например, норэтистерон,

ацетат норэтистерона, норгестимат, норгестрел, левоноргестрел, дроспиренон, медроксипрогестерон, прогестерон, ципротерон, дезогестрел, этоногестрел, ацетат номегестрола, ацетат медроксипрогестрона, промегестон или диеногест. Эквиваленты эстрадиола могут представлять собой, например, конъюгированные лошадиные эстрогены, синтетические конъюгированные эстрогены, этерифицированные эстрогены (например, ципионат, валерат эстрадиола, ацетат эстрадиола, бензоат эстрадиола), эстропипат, этинилэстрадиол, эстрон, эстриол, стерол, местранол, моксестрол, хинестрол, метилстрадиол, тиболон или стилбестрол. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит как эстрадиол или эквивалент эстрадиола, так и прогестин. Прогестин может представлять собой, например, норэтистерон или его соль.

[0360] В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных выше, гормон-заместительный препарат содержит от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина. Например, в некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит около 0,01 мг, около 0,05 мг, около 0,1 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг, около 2 мг, около 2,25 мг, около 2,5 мг, около 2,75 мг, около 3,0 мг, около 3,25 мг, около 3,5 мг, около 3,75 мг, около 4,0 мг, около 4,25 мг, около 4,5 мг, около 4,75 мг или около 5 мг прогестина. В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,1 мг до около 0,5 мг прогестина, например, около 0,1 мг, около 0,2 мг, около 0,3 мг, около 0,4 мг или около 0,5 мг прогестина. В некоторых вариантах осуществления прогестин представляет собой соль норэтистерона, например, ацетат норэтистерона. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит около 0,5 мг ацетата норэтистерона. В других вариантах осуществления комбинация содержит от около 0,625 мг до около 5 мг ацетата номегестрола, или от около 0,05 мг до около 0,5 мг левоноргестрела, или от около 0,5 мг до около 5 мг диеногеста.

[0361] В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола. Например, в некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,5 мг до около 1 мг, от около 0,5 мг до около 1,5 мг, от около 1 мг до около 1,5 мг, от около 1 мг до около 2 мг, от около 1,5 до около 2 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг или около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола.

[0362] В одном варианте осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина. В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит около 1 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола. В определенном варианте осуществления прогестин представляет собой норэтистерон или его соль в количестве от около 0,1 мг до около 0,5 мг. В одном варианте осуществления прогестин представляет собой ацетат норэтистерона (NETA). В определенных вариантах осуществления комбинация содержит около 0,5 мг NETA.

[0363] В одном варианте осуществления комбинация содержит около 0,5 мг NETA, около 1 мг эстрадиола и около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

[0364] В некоторых вариантах осуществления существует популяция женщин в пременопаузе, для которых от около 10 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 50 мг, от около 30 мг до около 50 мг или около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли не обеспечивает адекватного лечения их симптома и/или состояния (например, миомы матки, обильного менструального кровотечения, связанного с миомой матки, боли, связанной с миомой матки, или одного или нескольких симптомов, связанных с миомой матки). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления комбинация, вводимая перорально ежедневно женщине в пременопаузе, содержит от около 65 мг до около 140 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления комбинация, вводимая перорально ежедневно женщине в пременопаузе, содержит от около 65 мг до около 120 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Например, в некоторых вариантах осуществления комбинация содержит около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг или около 140 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

[0365] В некоторых вариантах осуществления существует популяция женщин в пременопаузе, для которых от около 0,5 мг до около 2 мг, от около 0,5 мг до около 1,5 мг, от около 0,5 мг до около 1 мг или от около 1 мг до около 2 мг эстрадиола или

соответствующее количество эквивалента эстрадиола не обеспечивает адекватного лечения одного или нескольких побочных эффектов гипоэстрогенного состояния (например, потери минеральной плотности кости, одного или нескольких вазомоторных симптомов, вульвовагинальной атрофии, сухости влагалища, усталости, недомогания или головной боли). Также может существовать популяция женщин в пременопаузе, которые испытывают один или несколько побочных эффектов от введения антагониста ГнРГ (например, потерю минеральной плотности кости, один или несколько вазомоторных симптомов, вульвовагинальную атрофию, сухость влагалища, усталость, недомогание или головную боль), когда их уровень эстрадиола в сыворотке составляет от 20 пг/мл до 50 пг/мл, и для которых этот опыт оказывает более негативное влияние на их качество жизни, чем в случаях, если их симптом и/или состояние (например, миома матки, обильные менструальные кровотечения, связанные с миомой матки, боль, связанная с миомой матки, или один или несколько симптомов, связанные с миомой матки) не получат достаточного лечения (например, если их уровни эстрадиола в сыворотке были выше 50 пг/мл). Таким образом, некоторые женщины могут предпочесть введение более высокой дозы гормон-заместительного препарата, так что их средний суточный уровень эстрадиола в сыворотке циркулирующей крови составит от около 55 пг/мл до около 150 пг/мл, например, около 55 пг/мл, около 60 пг/мл, около 65 пг/мл, около 70 пг/мл, около 75 пг/мл, около 80 пг/мл, около 85 пг/мл, около 90 пг/мл, около 95 пг/мл, около 100 пг/мл, около 105 пг/мл, около 110 пг/мл, около 115 пг/мл, около 120 пг/мл, около 125 пг/мл, около 130 пг/мл, около 135 пг/мл, около 140 пг/мл, около 145 пг/мл или около 150 пг/мл. Введение более высокой дозы гормон-заместительного препарата может достигать таких среднесуточных уровней эстрадиола в сыворотке циркулирующей крови, может дополнительно уменьшать один или более побочных эффектов от введения антагониста ГнРГ и все еще обеспечивать некоторое лечение симптома и/или состояния. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления комбинация, которую вводят перорально ежедневно женщине в пременопаузе, содержит от около1,5 мг до около 5,0 мг, от около 2 мг до около 5 мг, от около 3 мг до около 5, от около 4 мг до около 5 мг, от около 1,5 мг до около 4 мг, от около 2 мг до около 4 мг, от около 3 мг до около 4 мг, от около 1,5 мг до около 3 мг или от около 2 мг до около 3 мг эстрадиола или эквивалента эстрадиола. Например, в некоторых вариантах осуществления комбинация содержит около 1,5 мг, около 1,75 мг, около 2,0 мг, около 2,25 мг, около 2,5 мг, около 2,75 мг, около 3,0 мг, около 3,25 мг, около 3,5 мг, около 3,75 мг, около 4,0 мг, около 4,25 мг, около 4,5 мг, около 4,75 мг или около 5 мг эстрадиола или эквивалента эстрадиола.

[0366] Как обсуждалось выше, в некоторых вариантах осуществления введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли без совместного введения гормон-заместительного препарата может более быстро лечить один или несколько симптомов, связанных с миомой матки, или обильное менструальное кровотечение, связанное с миомой матки, или боль, связанную с миомой матки, так как уровни прогестерона и эстрогена могут подавляться без добавления эстрадиола, эквивалента эстрадиола и/или прогестина. Однако также, как обсуждалось выше, один или несколько негативных побочных эффектов (например, потеря минеральной плотности кости) могут возникнуть в результате более длительного лечения без применения гормон-заместительного препарата. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, для лечения миомы матки, обильного менструального кровотечения, связанного с миомой матки, боли, связанной с миомой матки, или женщины с симптоматической миомой матки до введения комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата женщине в пременопаузе перорально вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль один раз в день. В определенных вариантах осуществления женщине в пременопаузе вводят перорально от около 10 мг до около 60 мг, или от около 20 мг до около 50 мг, или от около 30 мг до около 50 мг, например, около 10 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг или около 60 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли один раз в день перед введением любой из комбинаций, описанных в данном документе. В других вариантах осуществления женщине в пременопаузе перорально вводят от около 65 мг до около 140 мг Соединения 1 или от около 65 мг до около 120 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, например, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг или около 140 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли один раз в день перед введением любой из комбинаций, описанных в данном документе. Дополнительно предусмотрено применение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения в соответствии с любым из этих способов.

[0367] В некоторых вариантах осуществления женщине в пременопаузе вводят перорально Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль один раз в день в течение по меньшей мере 4 последовательных недель, по меньшей мере 8

последовательных недель, по меньшей мере 12 последовательных недель, по меньшей мере 16 последовательных недель, по меньшей мере 20 последовательных недель или до 24 последовательных недель перед введением любой из комбинаций, описанных в данном документе. В одном варианте осуществления женщине в пременопаузе перорально вводят от около 10 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 50 мг, от около 30 мг до около 50 мг или около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли один раз в день в течение по меньшей мере 4 последовательных недель и до 24 последовательных недель перед введением комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата. Введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли без одновременного введения гормон-заместительного препарата в течение периода времени, предшествующего совместному введению комбинации, может лечить один или несколько симптомов миомы матки, или обильное менструальное кровотечение, связанное с миомой матки, или боль, связанную с миомой матки, более агрессивно в начале, до перехода на более длительное лечение. Это может быть желательно, например, у женщины с тяжелыми симптомами или с множеством симптомов или при желании быстрее смягчить один или несколько симптомов.

[0368] Комбинация Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата может вводиться перорально женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель, по меньшей мере 36 последовательных недель, по меньшей мере 48 последовательных недель, по меньшей мере 72 последовательных недель или по меньшей мере 96 последовательных недель в способе лечения миомы матки, обильного менструального кровотечения, связанного с миомой матки, боли, связанной с миомой матки, или женщины с симптомами миомы матки, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации приостанавливается для зачатия и/или беременности. Введение комбинации может возобновиться после родов. В определенных вариантах осуществления минеральная плотность кости женщины в пременопаузе во время лечения согласно одному из вышеуказанных способов находится в пределах ± 3% или ± 2% от минеральной плотности кости до начала лечения. Минеральная плотность кости может быть оценена, например, с помощью рентгеновского излучения или двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

[0369] Как обсуждалось выше, потеря минеральной плотности кости может быть проблемой у субъектов, которым вводят агонисты или антагонисты ГнРГ. В некоторых вариантах осуществления длительное лечение Соединением 1 выполняется в комбинации с гормон-заместительным препаратом либо в виде фиксированной дозы, либо в виде двух или более отдельных дозированных форм, которые вводят совместно. Это принудительное соблюдение режима заместительной гормональной терапии может обеспечить женщинам защиту от определенных неблагоприятных эффектов, вызванных Соединением 1, например, путем предотвращения и/или минимизации потери минеральной плотности кости из-за пониженных уровней эстрогена. Такая защита от потери костной массы благодаря пероральной фиксированной комбинированной дозировке создает длительный режим дозирования, который может быть безопасным для большинства женщин.

[0370] Кроме того, введение разовой суточной дозы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли может позволить женщинам начинать со стабильного соответствующего исходного крайне низкого уровня эстрогена. Гормон-заместительный препарат, который также вводят с Соединением 1, может контролируемым образом заменить дозу эстрадиола, которая, как считается, предотвращает потерю минеральной плотности кости у большинства женщин, и может смягчить другие неблагоприятные эффекты переносимости, такие как вазомоторные симптомы. В частности, считается, что при концентрациях эстрадиола между 30–50 пг/мл может быть достигнуто большинство симптоматических преимуществ, связанных с подавлением эстрогена, тогда как побочные эффекты, включая потерю минеральной плотности кости, сводятся к минимуму. Концентрация эстрадиола от 20 пг/мл до 50 пг/мл также может обеспечить симптоматические преимущества, связанные с подавлением эстрогена, в то время как побочные эффекты, включая потерю минеральной плотности кости, сводятся к минимуму. Совместное введение Соединения 1 и гормон-заместительного препарата, как описано в данном документе, может достигать такого целевого уровня эстрадиола у большинства женщин. Соединение 1 и гормон-заместительный препарат могут вводиться в виде комбинации с фиксированной дозой или могут представлять собой две или более отдельные дозы, которые вводятся совместно.

[0371] В соответствии с этим раскрытием предложен способ снижения менструальной кровопотери или достижения аменореи у субъекта, имеющего обильное менструальное кровотечение из-за миомы матки. Способ включает в себя: введение субъекту в первой

пероральной дозе или дозированной форме от 10 мг до 60 мг в день Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и одновременное введение субъекту во второй пероральной дозе или дозированной форме от 0,05 мг до 5 мг в день по меньшей мере одного из эстрогена и прогестагена. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[0372] Кроме того, в соответствии с этим раскрытием предложен другой способ снижения кровопотери или достижения аменореи у субъекта, имеющего обильное менструальное кровотечение из-за миомы матки. Способ включает в себя введение субъекту от 10 мг до 60 мг в день Соединения 1 и от 0,05 до 5 мг в день по меньшей мере одного из эстрогена и прогестагена. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[0373] Еще один способ в соответствии с этим раскрытием предоставлен для уменьшения менструальной кровопотери или достижения аменореи у субъекта, имеющего обильное менструальное кровотечение из-за миомы матки. Способ включает в себя введение субъекту от 10 мг до 60 мг в день Соединения 1 и от 0,01 мг до 5 мг NETA в качестве единственного гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[0374] Кроме того, в соответствии с этим раскрытием предложен способ подавления половых гормонов у субъекта с миомой матки. Способ включает в себя введение субъекту от 10 мг до 60 мг в день Соединения 1. Подавляемые половые гормоны включают в себя эстрадиол, ЛГ и ФСГ. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления постовуляторное повышение уровня прогестерона у субъекта подавляется. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[0375] В варианте осуществления для лечения миомы матки у женщины в пременопаузе субъекту вводят пероральную фиксированную дозированную форму. Пероральная фиксированная дозировка комбинации составляет от 10 мг до 60 мг, предпочтительно 40 мг, в день Соединения 1 или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли и от 0,01 мг до 5 мг в день эстрогена и/или прогестагена. Единичная пероральная дозированная форма может вводиться один раз в день. Единичная пероральная дозированная форма может вводиться ежедневно для длительной терапии или для более

короткого периода лечения. Более короткий период лечения может включать в себя ежедневное введение в течение по меньшей мере 7 последовательных дней, 14 последовательных дней, 28 последовательных дней, 56 последовательных дней, 84 последовательных дней или 168 последовательных дней. Предпочтительно, период лечения представляет собой длительную терапию, которая может включать в себя ежедневное введение в течение последовательных периодов, составляющих по меньшей мере 48 недель, которые могут представлять собой последовательные периоды, составляющие по меньшей мере два отдельных 24-недельных периода. Кроме того, предпочтительные более длительные периоды введения могут включать в себя: последовательные периоды в течение 52 недель или более, последовательные периоды в течение 76 недель или более, последовательные периоды в течение 104 недель или более или последовательные периоды в течение 128 недель или более.

[0376] В соответствии с этим раскрытием пероральная терапия, которая может применяться более длительно, может позволить женщинам избежать хирургического вмешательства, которое может привести к послеоперационным осложнениям или осложнениям при будущей беременности или даже исключить возможность будущей беременности. В частности, пероральная дозированная форма с фиксированной комбинацией, которая представляет собой одну таблетку для приема один раз в день, содержащую как Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, так и низкие дозы эстрогена и прогестерона, может использоваться более длительно, в отличие от других одобренных в настоящее время терапий агонистами ГнРГ. Эта низкая доза может минимизировать потерю минеральной плотности кости в гипоэстрогенном состоянии, а также другие гипоэстрогенные симптомы, такие как приливы, обычно связанные с агонистами и антагонистами ГнРГ.

[0377] Хотя Соединение 1 можно вводить в количестве 10 мг, 20 мг, 40 мг или 60 мг в день, его предпочтительно вводят в дозе 40 мг. Кроме того, основа вспомогательного вещества может оптимизировать стабильность в композиции, а количество Соединения 1 в 40 мг может поддерживать эффективную дозу для лечения симптомов миомы матки. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[0378] В другом варианте осуществления для лечения миомы матки у женщины в пременопаузе субъекту вводят первую пероральную дозу или дозированную форму и вторую пероральную дозу или дозированную форму. В одном варианте осуществления

первая пероральная дозировка составляет от 10 мг до 60 мг в день Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, а вторая пероральная дозировка составляет от 0,01 мг до 5 мг в день эстрогена и/или прогестагена. Первая и вторая пероральные дозированные формы могут вводиться один или два раза в день. Например, первую и вторую пероральные дозированные формы можно вводить ежедневно в течение более короткого периода лечения. В некоторых вариантах осуществления период лечения представляет собой ежедневное введение в течение последовательных периодов, составляющих по меньшей мере 48 недель, которые могут представлять собой последовательные периоды, составляющие по меньшей мере два отдельных 24-недельных периода. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления предпочтительные периоды длительного введения представляют собой: последовательные периоды в течение 48 недель или более, последовательные периоды в течение 52 недель или более, последовательные периоды в течение 76 недель или более, последовательные периоды в течение 104 недель или более или последовательные периоды в течение 128 недель или более.

[0379] В некоторых вариантах осуществления первая пероральная дозированная форма представляет собой таблетку или капсулу, и вторая пероральная дозированная форма представляет собой таблетку или капсулу. Обе пероральные дозированные формы предпочтительно имеют профиль немедленного высвобождения в определенных вариантах осуществления.

[0380] В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат, такой как эстрадиол, вводят в количестве в сутки 0,5 мг, 1,0 мг, 1,5 мг или 2,0 мг, а ацетат норэтистерона вводят в количестве в сутки 0,1 мг или 0,5 мг. Эстрадиол и NETA можно вводить один раз в день в течение того же периода, что и Соединение 1. Как и в случае Соединения 1, в некоторых вариантах осуществления предпочтительно, чтобы гормон-заместительный препарат, такой как эстрадиол и ацетат норэтистерона, использовался для введения в течение всего периода лечения, например, последовательных периодов в течение 48 недель или более, включая последовательные периоды в течение 52 недель или более, последовательные периоды в течение 76 недель или более, последовательные периоды в течение 104 недель или более или последовательные периоды в течение 128 недель или более.

[0381] Основными симптомами миомы матки является обильное менструальное кровотечение, анемия, компрессия и боль в мочевом пузыре или в области таза (например,

боль в нижней части живота и боль в пояснице). Эти симптомы могут значительно снизить качество жизни пациентов с миомой матки.

[0382] В соответствии с этим раскрытием другой способ лечения обильных менструальных кровотечений включает в себя введение субъекту от 10 мг до 60 мг в день Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и предпочтительно от 0,01 мг до 5 мг в день эстрогена и/или прогестагена. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[0383] Кроме того, в соответствии с данным раскрытием еще один способ лечения обильных менструальных кровотечений включает в себя: введение субъекту в первой пероральной дозированной форме от 10 мг до 60 мг в день Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и одновременное введение субъекту во второй пероральной дозированной форме от 0,01 мг до 5 мг в день по меньшей мере одного из эстрогена и прогестагена. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[0384] Кроме того, в соответствии с данным раскрытием еще один способ лечения обильных менструальных кровотечений включает в себя: введение субъекту в первой пероральной дозированной форме от 10 мг до 60 мг в день Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и одновременное введение субъекту во второй пероральной дозированной форме от 0,01 мг до 5 мг в день по меньшей мере одного из эстрогена и прогестагена. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[0385] Некоторые преимущества могут быть связаны с лечением обильных менструальных кровотечений, связанных с миомой матки, путем введения Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В частности, эти преимущества включают в себя уменьшение менструальной кровопотери, улучшение показателей QOL, а также уменьшение объемов миомы и матки, как дополнительно описано в данном документе.

[0386] Типичные методы, используемые для оценки объема менструальной кровопотери, связанной с миомой матки, включают в себя графическую оценку величины менструальной кровопотери (PBAC) и способ щелочного гематина. На ФИГ. 1 показана иллюстративная таблица показателей PBAC, которая включает в себя два элемента (тампон и полотенце) в трех пиктографических диапазонах (1: слегка запятнанные; 5: умеренно запятнанные; 10: пропитанные). Эти пункты представляют уровень

запятнанных гигиенических материалов в течение менструального цикла с общей оценкой от 0 (нет) до бесконечности. Более высокие показатели указывают на более обильную кровопотерю. Таблица показателей PBAC также позволяет субъектам указывать: испытывали ли они кровотечение между менструациями, которое требовало санитарной защиты; были ли у них сгустки и, если да, приблизительный размер сгустков; испытывали ли они эпизоды профузного кровотечения и требовали ли они двойной защиты (использования одновременно прокладки и тампона). Профузное кровотечение может включать в себя, например, кровотечение настолько сильное, что продукты женской гигиены быстро пропитываются и/или насыщаются. Профузное кровотечение может также включать в себя менструальное кровотечение, для которого требуется более 14 продуктов женской гигиены.

[0387] В некоторых вариантах осуществления изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя по шкале PBAC может привести к снижению в 3,0–5,0 раз (от 300% до 500%), в частности, в 3,5–4,5 раза (от 350% до 450%) и более конкретно в 4,0–4,2 раза (от 400% до 420%) показателя PBAC с 6 до 12 недели периода лечения.

[0388] В некоторых вариантах осуществления процентное изменение по сравнению с исходным значением среднего объема миомы может привести к уменьшению в 3,5–6,5 раз (от 350% до 650%), в частности, в 4,0–5,5 раз (от 400% до 550%) и более конкретно в 4,5–5,1% раза (от 450% до 510%) объема миомы в конце 12-недельного последовательного периода лечения.

[0389] В некоторых вариантах осуществления процентное изменение по сравнению с исходным значением среднего объема матки может привести к уменьшению в 4,0–7,0 раз (от 400% до 700%), в частности, в 4,5–6,5 раз (от 450% до 650%) и более конкретно в 4,8–5,5 раз (от 480% до 550%) объема матки в конце 12-недельного последовательного периода лечения.

[0390] Боль, связанная с миомой матки, может быть оценена с помощью инструмента для самостоятельной числовой оценки. Например, числовая оценочная шкала (NRS) — это инструмент для самостоятельной оценки, состоящий из 11 пунктов для оценки боли. Как показано на ФИГ. 2, она включает в себя 11 пунктов в диапазоне от 0 (без боли) до 10 (наихудшая возможная боль). Более высокие оценки NRS отражают более высокие уровни боли.

[0391] Качество жизни (QOL) может оцениваться с применением инструмента для самостоятельной оценки. Например, опросник качества жизни при симптомах миомы матки (UFS-QOL) представляет собой инструмент для самостоятельной оценки, состоящий из 37 пунктов, который оценивает различия тяжести симптомов и связанное со здоровьем качество жизни. Он включает в себя восемь связанных с симптомами вопросов и 29 связанных со здоровьем вопросов о качестве жизни по восьми подшкалам (тяжесть симптомов, беспокойство, действия, энергия/настроение, контроль, самосознание, сексуальная функция и общий показатель качества жизни, связанного со здоровьем) с подшкалами и общим показателем в диапазоне от 37 (совсем нет/ни разу) до 116 (очень значимо/все время). Примерный опросник UFS-QOL показан на ФИГ. 3A–C. Более высокие показатели UFS-QOL отражают большую тяжесть симптомов и влияние симптомов на качество жизни, связанное со здоровьем.

[0392] В некоторых вариантах осуществления изменение по сравнению с исходным значением средней оценки тяжести симптомов UFS-QOL может приводить к снижению в 1,0–6,0 раз (от 100% до 600%), в частности, в 2,0–5,0 раз (от 200% до 500%) и более конкретно в 2,5–4,5 раза (от 250% до 450%) тяжести симптомов.

[0393] В некоторых вариантах осуществления изменение по сравнению с исходным значением средней оценки UFS-QOL (общее значение HRQL) может привести к снижению в 0,01–4,0 раза (от 1% до 400%), в частности, в 0,05–2,0 раза (от 5% до 200%) и более конкретно в 0,10–1,0 раз (от 10% до 100%) общего балла HRQL UFS-QOL.

[0394] В некоторых вариантах осуществления изменение средней концентрации гемоглобина в крови по сравнению с исходным значением может приводить к повышению в 3,0–6,0 раз (от 300% до 600%), в частности, в 3,5–5,5 раз (от 350% до 550%) и более конкретно в 3,8–5,2 раза (от 380% до 520%) концентрации гемоглобина в крови.

[0395] В некоторых вариантах осуществления изменение среднего значения гематокрита по сравнению с исходным значением может приводить к увеличению в 3,0–7,0 раз (от 300% до 700%), в частности, в 3,5–6,5 раз (от 350% до 650%) и более конкретно в 4,2–5,4 раза (от 420% до 540%) значения гематокрита.

[0396] В некоторых вариантах осуществления изменение среднего значения показателя железа по сравнению с исходным значением может приводить к увеличению в 6,0–16,0 раз (от 600% до 1600%), в частности, в 8,0–14,0 раз (от 800% до 1400%) и более конкретно в 9,0–13,0 раз (от 900% до 1300%) показателя железа.

[0397] В некоторых вариантах осуществления изменение средней концентрации ферритина по сравнению с исходным значением может приводить к увеличению в 2,0–6,0 раз (от 200% до 600%), в частности, в 2,5–5,5 раз (от 250% до 550%) и более конкретно в 3,0–4,5 раза (от 300% до 450%) концентрации ферритина.

[0398] В некоторых вариантах осуществления изменение по сравнению с исходным значением медианных концентраций ЛГ может приводить к снижению в 3,0–9,0 раз (от 300% до 900%), в частности, в 4,0–8,0 раз (от 400% до 800%) и более конкретно в 4,7–6,7 раза (от 470% до 670%) концентрации ЛГ.

[0399] В некоторых вариантах осуществления изменение по сравнению с исходным значением медианных концентраций ФСГ может приводить к снижению в 1,0-5,0 раз (от 100% до 500%), в частности, в 1,5-4,5 раза (от 150% до 450%) и более конкретно в 2,1–4,1 раза (от 210% до 410%) концентраций ФСГ.

[0400] В некоторых вариантах осуществления изменение по сравнению с исходным значением срединных концентраций эстрадиола может приводить к снижению в 0,2–3,2 раза (от 20% до 320%), в частности, в 0,8–2,6 раза (от 80% до 260%) и более конкретно в 1,0–2,4 раза (от 100% до 240%) концентраций эстрадиола.

[0401] В некоторых вариантах осуществления изменение по сравнению с исходным значением срединных концентраций прогестерона может приводить к снижению в 0,5–4,0 раза (от 50% до 400%), в частности, в 0,8–3,7 раза (от 80% до 370%) и более конкретно в 1,2–3,2 раза (от 120% до 320%) концентраций прогестерона.

[0402] Следует понимать, что комбинация из двух, трех, четырех, пяти или более из вышеупомянутых вариантов осуществления может происходить в результате описанных способов. Например, в некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, приводят к изменению по сравнению с исходным значением срединной медианной концентрации ЛГ, медианной концентрации ФСГ, медианной концентрации эстрадиола и медианной концентрации прогестерона, как описано выше. В определенных вариантах осуществления любого из приведенных выше вариантов осуществления в день вводят около 40 мг Соединения 1 или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли.

[0403] В определенных вариантах осуществления для любого из способов лечения миомы матки, лечения обильного менструального кровотечения, связанного с миомой

матки, лечения боли, связанной с миомой матки, или лечения женщины в пременопаузе с симптоматической миомой матки, описанной выше, у женщины в пременопаузе достигается объем менструальной кровопотери <80 мл во время лечения; или достигается по меньшей мере 50-процентное снижение по сравнению с исходным значением объема менструальной кровопотери во время лечения по сравнению с таковым до начала лечения; или имеется оценка PBAC менее чем 10; или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления у женщины в пременопаузе достигается объем менструальной кровопотери <80 мл, по меньшей мере 50-процентное снижение по сравнению с исходным значением объема менструальной кровопотери или оценка PBAC менее чем 10, или любые их комбинации в течение по меньшей мере 30 недель, по меньшей мере 24 недель или по меньшей мере 12 недель после начала лечения. В некоторых вариантах осуществления объем менструальной кровопотери измеряют методом щелочного гематина.

[0404] В определенных вариантах осуществления для любого из способов лечения миомы матки, лечения обильного менструального кровотечения, связанного с миомой матки, лечения боли, связанной с миомой матки, или лечения женщины в пременопаузе с симптоматической миомой матки, описанной выше, у женщины в период пременопаузы максимальный показатель NRS составляет 1 или менее для боли при миоме матки через 6, 8 или 10 недель после начала лечения; или достигается увеличение количества дней с показателем NRS 0 в течение 6 недель, 8 недель или 10 недель после начала лечения по сравнению с 6 неделями, 8 неделями или 10 неделями непосредственно перед началом лечения. В некоторых вариантах осуществления средний показатель NRS в течение 35 дней во время лечения уменьшается по меньшей мере на 30% в течение 6 недель, 8 недель или 10 недель после начала лечения. В некоторых из этих вариантов осуществления женщина в пременопаузе имеет максимальный показатель NRS для боли, связанной с миомой матки, ≥ 4 в течение 6 недель, 8 недель или 10 недель непосредственно перед началом лечения.

[0405] В других вариантах осуществления для любого из способов лечения миомы матки, лечения обильного менструального кровотечения, связанного с миомой матки, лечения боли, связанной с миомой матки, или лечения женщины в пременопаузе с симптомами миомы матки, описанной выше, у женщины в пременопаузе показатель гемоглобина увеличивался на ≥ 1 г/дл во время лечения по сравнению с таковым до начала лечения. В определенных вариантах осуществления женщина в пременопаузе

имела уровень гемоглобина <12 г/дл до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления это увеличение происходит в течение 20 недель, 24 недель или 28 недель от начала лечения.

[0406] В дополнительных вариантах осуществления для любого из способов лечения миомы матки, лечения обильного менструального кровотечения, связанного с миомой матки, лечения боли, связанной с миомой матки, или лечения женщины в пременопаузе с симптоматической миомой матки, описанной выше, женщина в пременопаузе испытывает снижение влияния миомы матки согласно оценке по шкале UFS-QOL; уменьшение негативного влияния миомы матки на физическую активность согласно оценке по шкале UFS-QOL; уменьшение негативного воздействия миомы матки на социальную активность согласно оценке по шкале UFS-QOL; уменьшение смущения, вызванного миомой матки, согласно оценке по шкале UFS-QOL; уменьшение симптомов, связанных с миомой матки, согласно оценке по шкале тяжести симптомов UFS-QOL; уменьшение проблем качества жизни, связанных с миомой матки, согласно оценке по шкале качества жизни, связанного со здоровьем, UFS-QOL; изменение по сравнению с исходным значением функции, связанной с миомой матки, на основании общей оценки пациента (Patient Global Assessment — PGA); уменьшение симптомов миомы матки на основании PGA; изменение по сравнению с исходным значением физической активности, измеряемое по шкале опросника воздействия меноррагии; изменение по сравнению с исходным значением социальной и досуговой активности, измеряемое по шкале опросника воздействия меноррагии; уменьшение объема матки или уменьшение объема миомы матки. В некоторых вариантах осуществления любого из этих показателей уменьшение или изменение составляет по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100% или более. В определенных вариантах осуществления уменьшение или изменение происходит в течение 6 недель, в течение 12 недель, в течение 18 недель, в течение 24 недель или в течение 30 недель после начала лечения.

[0407] Для всех способов настоящего раскрытия субъектам могут проводить мониторинг минеральной плотности кости. Однако, как отмечено выше, в пероральной дозированной форме с фиксированной комбинацией по настоящему раскрытию потеря минеральной плотности кости может быть минимизирована, поскольку гормон-заместительный препарат и Соединение 1 объединены в единичную дозированную форму.

Таким образом, по меньшей мере в одном варианте осуществления лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью будет происходить без мониторинга минеральной плотности кости.

IV. Эндометриоз

[0408] Эндометриоз является зависимым от половых гормонов доброкачественным заболеванием, при котором ткани, морфологически и функционально сходные с эндометрием, развиваются вне полости матки. Основными клиническими симптомами эндометриоза являются боли во время менструации или дисменорея и бесплодие. Пациентки с эндометриозом также часто испытывают неменструальную боль в области таза, такую как боль в нижней части живота и боль в пояснице, а также диспареунию, болезненную дефекацию и болезненное мочеиспускание. Эти симптомы могут значительно снизить качество жизни (QOL).

[0409] В данном документе предложен способ лечения эндометриоза у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, включающий в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата (например, комбинации эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина). Кроме того, предложен способ лечения боли, связанной с эндометриозом, у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, включающий в себя введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата. Также предложен способ лечения связанных с эндометриозом обильных менструальных кровотечений у женщины в пременопаузе, включающий в себя введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата. Дополнительно предложен способ лечения женщины в пременопаузе с симптомами эндометриоза, включающий в себя введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата. Комбинация может быть введена, например, либо в виде фиксированной дозы, либо в виде двух или более отдельных дозированных форм, которые вводятся совместно. Дополнительно предоставляются комбинированные препараты для использования в любом из этих способов. В некоторых вариантах осуществления комбинированный препарат предназначен для одновременного или последовательного применения. В определенных вариантах осуществления комбинированный препарат содержит

Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола и прогестин. Дополнительно предложено применение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата для изготовления лекарственного средства для лечения в соответствии с любым из этих способов. В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола и прогестин.

[0410] В некоторых вариантах осуществления способов лечения эндометриоза, боли, связанной с эндометриозом, обильного менструального кровотечения, связанного с эндометриозом, или женщины в пременопаузе с симптоматическим эндометриозом, женщина в пременопаузе испытывает улучшение одного или нескольких симптомов во время лечения или после лечения. Один или несколько симптомов могут быть выбраны из группы, состоящей из анемии, обильного менструального кровотечения, нерегулярных менструаций, кровяных выделений, воспаления, боли, усталости, непроходимости мочевых путей, частого мочеиспускания, недержания мочи, запора, беспокойства, нарушения сна, качества жизни, повседневной деятельности, женской сексуальной дисфункции и депрессии. Боль может представлять собой, например, боль в спине, боль в области таза, хроническую боль, диспареунию, боль в матке, боль при дефекации, боль при мочеиспускании или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления способ лечения женщины в пременопаузе с симптоматическим эндометриозом подавляет эндометрий у женщины. Подавление эндометрия может включать в себя, например, толщину эндометрия при трансвагинальном ультразвуковом исследовании, которая меньше или равна 4 мм; или биопсию эндометрия, показывающую атрофию эндометрия или слабые секреторные особенности; или получаемый с трудом образец, что соответствует атрофии. В некоторых вариантах осуществления способ лечения женщины в пременопаузе с симптоматическим эндометриозом уменьшает количество и размер или предотвращает рост эндометрием или очагов поражения эндометриозом. Подавление или предотвращение роста очагов поражения эндометриозом и эндометрием может снизить болевые симптомы, такие как хроническая боль, диспареуния, боль при дефекации или боль при мочеиспускании. Таким образом, в данном документе предложен способ лечения одного или нескольких симптомов, связанных с эндометриозом, у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, включающий в себя введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата.

[0411] В некоторых вариантах осуществления способы лечения эндометриоза, боли, связанной с эндометриозом (такой как диспареуния, хроническая боль, боль при дефекации или боль при мочеиспускании), обильного менструального кровотечения, связанного с эндометриозом, или женщины в пременопаузе с симптоматическим эндометриозом, представленные в данном документе, приводят к одному или обоим из контрацепции и аменореи во время лечения.

[0412] Введение комбинации, представленной в данном документе, в способе лечения эндометриоза, боли, связанной с эндометриозом (такой как диспареуния, хроническая боль, боль при дефекации или боль при мочеиспускании), обильного менструального кровотечения, связанного с эндометриозом, или женщины в пременопаузе с симптоматическим эндометриозом может привести к подавлению выработки эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе. Например, в некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель, по меньшей мере 12 последовательных недель или по меньшей мере 16 последовательных недель введения комбинации выработка эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. В некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации выработка эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. Подавление выработки эстрогена яичниками может быть продемонстрировано по уровням эстрогена в крови, которые находятся в постменопаузальном диапазоне, таким как уровни эстрадиола <20 пг/мл, у субъекта, которому вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль без совместного введения гормон-заместительного препарата. Подавление выработки эстрогена яичниками у субъекта, которому совместно вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат, содержащий эстрадиол или эквивалент эстрадиола, может быть продемонстрировано по уровням эстрадиола в крови от 20 пг/мл до 50 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, например, у женщин, которым вводят более высокую дозу гормон-заместительного препарата (содержащего, например, до 5 мг эстрадиола или эквивалента эстрадиола), подавление выработки эстрогена яичниками у женщины, которой совместно вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат, может быть продемонстрировано по уровням эстрадиола в крови от 55 пг/мл до 150 пг/мл. Подавление выработки эстрогена яичниками также может быть продемонстрировано с помощью ультразвука, показывающего отсутствие роста фолликулов яичника, и/или по наличию аменореи.

[0413] Как описано выше, способы лечения эндометриоза, боли, связанной с эндометриозом (такой как диспареуния, хроническая боль, боль при дефекации или боль при мочеиспускании), обильного менструального кровотечения, связанного с эндометриозом, или женщины в пременопаузе с симптоматическим эндометриозом, представленные в данном документе, может привести к тому, что концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе будет находиться в определенном диапазоне. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации приводит к тому, что концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе будет находиться в пределах от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл между суточными дозами комбинации. В некоторых вариантах осуществления концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель или по меньшей мере 12 последовательных недель введения комбинации. В одном варианте осуществления концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации.

[0414] Введение комбинаций, представленных в данном документе, в способе лечения эндометриоза, боли, связанной с эндометриозом (такой как диспареуния, хроническая боль, боль при дефекации или боль при мочеиспускании), обильного менструального кровотечения, связанного с эндометриозом, или женщины в пременопаузе с симптоматическим эндометриозом может привести к подавлению выработки прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе. Например, в некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель, по меньшей мере 12 последовательных недель или по меньшей мере 16 последовательных недель введения комбинации выработка прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. В некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации выработка прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. Подавление выработки прогестерона яичниками может быть продемонстрировано, например, по уровням прогестерона в крови, которые находятся в постменопаузальном диапазоне, например, по уровням прогестерона <2 нг/мл, у женщины, которой не вводили прогестерон. Подавление выработки прогестерона яичниками также может быть

продемонстрировано с помощью ультразвука, показывающего отсутствие роста фолликулов яичников, и/или по наличию аменореи.

[0415] Как описано выше, способы лечения эндометриоза, боли, связанной с эндометриозом (такой как диспареуния, хроническая боль, боль при дефекации или боль при мочеиспускании), обильного менструального кровотечения, связанного с эндометриозом, или женщины в пременопаузе с симптоматическим эндометриозом могут привести к тому, что концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе будет находиться в определенном диапазоне. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации приводит к тому, что концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе будет составлять менее чем около 5 нг/мл, менее чем около 4 нг/мл, менее чем около 3 нг/мл, менее чем около 2 нг/мл или менее чем около 1 нг/мл между суточными дозами комбинации. В определенных вариантах осуществления концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель или по меньшей мере 12 последовательных недель введения комбинации. В одном варианте осуществления концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации.

[0416] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов введение комбинации приводит к любой комбинации подавления выработки эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе, подавления выработки прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе или концентрации прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации, как описано выше.

[0417] В некоторых вариантах осуществления комбинацию Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата вводят перорально в течение по меньшей мере 24 последовательных недель. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит от около 10 мг до около 60 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит от около 20 мг до около 50 мг, или от около 30 мг до около 50 мг, или около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Соединение 1 или

его фармацевтически приемлемая соль и гормон-заместительный препарат могут вводиться в виде комбинации с фиксированной дозой или могут представлять собой две или более отдельные дозы, которые вводятся совместно.

[0418] Гормон-заместительный препарат может содержать эстрадиол или эквивалент эстрадиола, прогестин или любую их комбинацию. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола. В других вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит прогестин. Прогестин может представлять собой, например, норэтистерон, ацетат норэтистерона, норгестимат, норгестрел, левоноргестрел, дроспиренон, медроксипрогестерон, прогестерон, ципротерон, дезогестрел, этоногестрел, ацетат номегестрола, ацетат медроксипрогестрона, промегестон или диеногест. Эквиваленты эстрадиола могут представлять собой, например, конъюгированные лошадиные эстрогены, синтетические конъюгированные эстрогены, этерифицированные эстрогены (например, ципионат, валерат эстрадиола, ацетат эстрадиола, бензоат эстрадиола), эстропипат, этинилэстрадиол, эстрон, эстриол, стерол, местранол, моксестрол, хинестрол, метилстрадиол, тиболон или стилбестрол. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит как эстрадиол или эквивалент эстрадиола, так и прогестин. Прогестин может представлять собой, например, норэтистерон или его соль.

[0419] В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, гормон-заместительный препарат содержит от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина. Например, в некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит около 0,01 мг, около 0,05 мг, около 0,1 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг, около 2 мг, около 2,25 мг, около 2,5 мг, около 2,75 мг, около 3,0 мг, около 3,25 мг, около 3,5 мг, около 3,75 мг, около 4,0 мг, около 4,25 мг, около 4,5 мг, около 4,75 мг или около 5 мг прогестина. В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,1 мг до около 0,5 мг прогестина, например, около 0,1 мг, около 0,2 мг, около 0,3 мг, около 0,4 мг или около 0,5 мг прогестина. В некоторых вариантах осуществления прогестин представляет собой соль норэтистерона, например, ацетат норэтистерона. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит около 0,5 мг ацетата норэтистерона. В других вариантах осуществления комбинация содержит от около 0,625 мг до около 5 мг ацетата номегестрола, или от около 0,05 мг до около 0,5 мг левоноргестрела, или от около 0,5 мг до около 5 мг диеногеста.

[0420] В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола. Например, в некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,5 мг до около 1 мг, от около 0,5 мг до около 1,5 мг, от около 1 мг до около 1,5 мг, от около 1 мг до около 2 мг, от около 1,5 до около 2 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг или около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола.

[0421] В одном варианте осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина. В определенном варианте осуществления прогестин представляет собой норэтистерон или его соль в количестве от около 0,1 мг до около 0,5 мг. В одном варианте осуществления прогестин представляет собой ацетат норэтистерона (NETA). В определенных вариантах осуществления комбинация содержит около 0,5 мг NETA.

[0422] В одном варианте осуществления комбинация содержит около 0,5 мг NETA, около 1 мг эстрадиола и около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

[0423] В некоторых вариантах осуществления существует популяция женщин в пременопаузе, для которых от около 10 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 50 мг, от около 30 мг до около 50 мг или около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли не обеспечивает адекватного лечения их симптома и/или состояния (например, эндометриоза, боли, связанной с эндометриозом, обильного менструального кровотечения, связанного с эндометриозом, или одного или нескольких других симптомов, связанных с эндометриозом). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления комбинация, вводимая перорально ежедневно женщине в пременопаузе, содержит от около 65 мг до около 140 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления комбинация, вводимая перорально ежедневно женщине в пременопаузе, содержит от около 65 мг до около 120 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Например, в некоторых вариантах осуществления комбинация содержит около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг

или около 140 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

[0424] В некоторых вариантах осуществления существует популяция женщин в пременопаузе, для которых от около 0,5 мг до около 2 мг, от около 0,5 мг до около 1,5 мг, от около 0,5 мг до около 1 мг или от около 1 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола не обеспечивает адекватного лечения одного или нескольких побочных эффектов гипоэстрогенного состояния (например, потери минеральной плотности кости, одного или нескольких вазомоторных симптомов, вульвовагинальной атрофии, сухости влагалища, усталости, недомогания или головной боли). Также может существовать популяция женщин в пременопаузе, которые испытывают один или несколько побочных эффектов от введения антагониста ГнРГ (например, потерю минеральной плотности кости, один или несколько вазомоторных симптомов, вульвовагинальную атрофию, сухость влагалища, усталость, недомогание или головную боль), когда их уровень эстрадиола в сыворотке составляет от 20 пг/мл до 50 пг/мл, и для которых этот опыт оказывает более негативное влияние на их качество жизни (QOL), чем, если их симптом и/или состояние (например, эндометриоз, боль, связанная с эндометриозом, обильное менструальное кровотечение, связанное с эндометриозом, или один или несколько других симптомов, связанных с эндометриозом) не лечили (например, если их уровень эстрадиола в сыворотке был выше 50 пг/мл). Таким образом, некоторые женщины могут предпочесть введение более высокой дозы гормон-заместительного препарата, так что их средний суточный уровень эстрадиола в сыворотке циркулирующей крови составит от около 55 пг/мл до около 150 пг/мл, например, около 55 пг/мл, около 60 пг/мл, около 65 пг/мл, около 70 пг/мл, около 75 пг/мл, около 80 пг/мл, около 85 пг/мл, около 90 пг/мл, около 95 пг/мл, около 100 пг/мл, около 105 пг/мл, около 110 пг/мл, около 115 пг/мл, около 120 пг/мл, около 125 пг/мл, около 130 пг/мл, около 135 пг/мл, около 140 пг/мл, около 145 пг/мл или около 150 пг/мл. Введение более высокой дозы гормон-заместительного препарата может достигать таких среднесуточных уровней эстрадиола в сыворотке циркулирующей крови, может дополнительно уменьшать один или более побочных эффектов от введения антагониста ГнРГ и все еще обеспечивать некоторое лечение симптома и/или состояния. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления комбинация, которую вводят перорально ежедневно женщине в пременопаузе, содержит от около1,5 мг до около 5,0 мг, от около 2 мг до около 5 мг, от около 3 мг до около 5, от около 4 мг до около 5 мг, от около 1,5 мг до около 4 мг, от около 2 мг до около 4 мг, от около 3 мг до около 4 мг, от около 1,5 мг до около 3 мг или от около

2 мг до около 3 мг эстрадиола или эквивалента эстрадиола. Например, в некоторых вариантах осуществления комбинация содержит около 1,5 мг, около 1,75 мг, около 2,0 мг, около 2,25 мг, около 2,5 мг, около 2,75 мг, около 3,0 мг, около 3,25 мг, около 3,5 мг, около 3,75 мг, около 4,0 мг, около 4,25 мг, около 4,5 мг, около 4,75 мг или около 5 мг эстрадиола или эквивалента эстрадиола.

[0425] Как обсуждалось выше, введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли без совместного введения гормон-заместительного препарата может более быстро лечить один или несколько симптомов, связанных с эндометриозом, или боль, связанную с эндометриозом, или обильное менструальное кровотечение, связанное с эндометриозом, поскольку уровни прогестерона и эстрогена могут подавляться без добавления эстрадиола, эквивалента эстрадиола и/или прогестина. Однако также, как обсуждалось выше, один или несколько негативных побочных эффектов (например, потеря минеральной плотности кости) могут возникнуть в результате более длительного лечения без применения гормон-заместительного препарата. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, для лечения эндометриоза матки, боли, связанной с эндометриозом, обильного менструального кровотечения, связанного с эндометриозом, или женщины с симптоматическим эндометриозом до введения комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата женщине в пременопаузе перорально вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль один раз в день. В определенных вариантах осуществления женщине в пременопаузе вводят перорально от около 10 мг до около 60 мг, или от около 20 мг до около 50 мг, или от около 30 мг до около 50 мг, например, около 10 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг или около 60 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли один раз в день перед введением любой из комбинаций, описанных в данном документе. В других вариантах осуществления женщине в пременопаузе перорально вводят от около 65 мг до около 140 мг Соединения 1 или от около 65 мг до около 120 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, например, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг или около 140 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли один раз в день перед введением любой из комбинаций, описанных в данном документе. Дополнительно предусмотрено применение Соединения 1 или его фармацевтически

приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения в соответствии с любым из этих способов.

[0426] В некоторых вариантах осуществления женщине в пременопаузе вводят перорально Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль один раз в день в течение по меньшей мере 4 последовательных недель, по меньшей мере 8 последовательных недель, по меньшей мере 12 последовательных недель, по меньшей мере 16 последовательных недель, по меньшей мере 20 последовательных недель или до 24 последовательных недель перед введением любой из комбинаций, описанных в данном документе. В одном варианте осуществления пациенту перорально вводят от около 10 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 50 мг, от около 30 мг до около 50 мг или около 40 мг Соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли один раз в день в течение по меньшей мере 4 последовательных недель и до 24 последовательных недель перед введением комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата. Введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли без одновременного введения гормон-заместительного препарата в течение периода времени, предшествующего совместному введению комбинации, может лечить один или несколько симптомов эндометриоза, или обильное менструальное кровотечение, связанное с эндометриозом, или боль, связанную с эндометриозом, более агрессивно в начале, до перехода на более длительное лечение. Это может быть желательно, например, у женщины с тяжелыми симптомами или с множеством симптомов или при желании быстрее смягчить один или несколько симптомов.

[0427] Комбинация Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата может вводиться перорально женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель, по меньшей мере 36 последовательных недель, по меньшей мере 48 последовательных недель, по меньшей мере 72 последовательных недель или по меньшей мере 96 последовательных недель в способе лечения эндометриоза, обильного менструального кровотечения, связанного с эндометриозом, боли, связанной с эндометриозом, или одного или более других симптомов, связанных с эндометриозом, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации приостанавливается для зачатия и/или беременности. Введение комбинации может возобновиться после родов. В определенных вариантах осуществления минеральная плотность кости женщины в пременопаузе во

время лечения согласно одному из вышеуказанных способов находится в пределах ± 3% или ± 2% от минеральной плотности кости до начала лечения.

[0428] Как обсуждалось выше, потеря минеральной плотности кости может быть проблемой у субъектов, которым вводят агонисты или антагонисты ГнРГ. В некоторых вариантах осуществления длительное лечение Соединением 1 выполняется в комбинации с гормон-заместительным препаратом либо в виде фиксированной дозы, либо в виде двух или более отдельных дозированных форм, которые вводят совместно. Это принудительное соблюдение режима заместительной гормональной терапии может обеспечить женщинам защиту от определенных неблагоприятных эффектов, вызванных Соединением 1, например, путем предотвращения и/или минимизации потери минеральной плотности кости из-за пониженных уровней эстрогена. Такая защита от потери костной массы благодаря пероральной фиксированной комбинированной дозировке создает длительный режим дозирования, который может быть безопасным для большинства женщин.

[0429] В некоторых вариантах осуществления введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день может позволить женщинам начинать со стабильного исходного крайне низкого уровня эстрогена. Гормон-заместительный препарат, который также вводят с Соединением 1, может контролируемым образом заменить дозу эстрадиола, которая, как считается, предотвращает потерю минеральной плотности кости у большинства женщин, и может смягчить другие неблагоприятные эффекты переносимости, такие как вазомоторные симптомы. В частности, считается, что при концентрациях эстрадиола между 30-50 пг/мл достигается большинство симптоматических преимуществ, связанных с подавлением эстрогена, тогда как побочные эффекты, включая потерю минеральной плотности кости, сводятся к минимуму. Концентрация эстрадиола от 20 пг/мл до 50 пг/мл также может обеспечить симптоматические преимущества, связанные с подавлением эстрогена, в то время как побочные эффекты, включая потерю минеральной плотности кости, сводятся к минимуму. Совместное введение Соединения 1 и гормон-заместительного препарата, как описано в данном документе, может достигать такого целевого уровня эстрадиола у большинства женщин. Соединение 1 и гормон-заместительный препарат могут вводиться в виде комбинации с фиксированной дозой или могут представлять собой две или более отдельные дозы, которые вводятся совместно.

[0430] В соответствии с этим раскрытием предложен способ снижения менструальной кровопотери или достижения аменореи у субъекта, имеющего обильное менструальное кровотечение из-за эндометриоза. Способ включает в себя: введение субъекту в первой пероральной дозе или дозированной форме от 10 мг до 60 мг в день Соединения 1 и одновременное введение субъекту во второй пероральной дозе или дозированной форме от 0,01 мг до 5 мг в день по меньшей мере одного из эстрогена и прогестина. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[0431] Кроме того, в соответствии с этим раскрытием предложен другой способ снижения кровопотери или достижения аменореи у субъекта, имеющего обильное менструальное кровотечение из-за эндометриоза. Способ включает в себя введение субъекту от 10 мг до 60 мг в день Соединения 1 и от 0,01 мг до 5 мг в день по меньшей мере одного из эстрогена и прогестина. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[0432] Еще один способ в соответствии с этим раскрытием предоставлен для уменьшения менструальной кровопотери или достижения аменореи у субъекта, имеющего обильное менструальное кровотечение из-за эндометриоза. Способ включает в себя введение субъекту от 10 мг до 60 мг в день Соединения 1 и от 0,01 мг до 5 мг NETA в качестве единственного гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[0433] Для лечения эндометриоза Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль предпочтительно вводят перорально в составе с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Пероральная доза может быть в форме твердого препарата. Кроме того, пероральная дозированная форма может иметь профиль немедленного высвобождения. Однако пероральная дозированная форма может иметь другие профили высвобождения, включая, например, замедленное высвобождение, контролируемое высвобождение, отсроченное высвобождение, пролонгированное высвобождение и тому подобное.

[0434] Основные симптомы эндометриоза включают в себя боль и бесплодие. В частности, болевые симптомы, включая не только менструальные спазмы, но и частые боли в области таза (например, боли внизу живота и боль в пояснице) и диспареунию вне

периода менструации, могут значительно снизить качество жизни пациентов с эндометриозом. Как указано выше, Соединение 1 является антагонистом ГнРГ. Таким образом, оно может вызвать атрофию эндометрия, уменьшая уровни E_2 в крови. У пациентов с эндометриозом оно может подавлять рост очагов поражения эндометриозом и, следовательно, может снизить болевые симптомы.

[0435] Некоторые преимущества могут быть связаны с лечением боли в области таза, связанной с эндометриозом, путем введения Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В частности, уменьшение боли в области таза может быть результатом такого введения, как описано в данном документе. Боль в области таза может представлять собой по меньшей мере одну из следующих: дисменорея, неменструальная боль в области таза и диспареуния.

[0436] Типичные методы, используемые для оценки реакции на боль, связанную с эндометриозом, включают в себя, например, оценку по визуальной аналоговой шкале (VAS), модифицированные показатели Biberoglu & Behrman (M-B&B) и показатели Biberoglu & Behrman (B&B). Методы оценки реакции на боль, связанную с эндометриозом, также включают в себя числовую оценочную шкалу (NRS) и шкалу симптомов эндометриоза (SEMS – англ.: Symptoms of Endometriosis Scale).

[0437] Типичный метод, используемый для оценки качества жизни (QOL), связанного с эндометриозом, включает в себя оценку состояния здоровья больных эндометриозом (EHP-30– англ.: Endometriosis Health Profile). Пример анкеты EHP-30 представлен на ФИГ. 151A–E, она включает в себя 30 вопросов с 5 вариантами ответа каждый.

[0438] Иллюстративные шкалы, форматы электронных дневников, опросники, формы и тому подобное, используемые при составлении оценок M-B&B, могут включать в себя, например: опросник боли при эндометриозе (см. ФИГ. 144); шкалу оценки M-B&B (см. ФИГ. 145); SEMS в соответствии с тестированием на субъектах (см. ФИГ. 146A–C); электронные SEMS в соответствии с тестированием на субъектах (см. ФИГ. 147A–M); форму состояний настроения (см. ФИГ. 148A–C); исходный клинический опросник (см. ФИГ. 149A–C) и итоговый клинический опросник (см. ФИГ. 150A–B).

[0439] Пример показателя VAS может быть оценен с применением шкалы 100 мм. Что касается интенсивности боли, в качестве крайних точек шкалы можно принять состояния «без боли» (оценка 0) и «боль настолько сильная, насколько это только возможно» (оценка 100). Другие вопросы могут оценивать: наличие или отсутствие менструации,

объем кровотечений (при менструации); был ли у субъекта половой акт; VAS-показатель диспареунии (если у субъекта был половой акт); соблюдение режима приема исследуемого препарата и применение анальгетиков. Вышеуказанные пункты могут быть оценены с использованием дневника пациента, который распространяется спонсором. Субъекты могут заполнять дневник пациента каждый день в течение периода лечения или до его досрочного прекращения. В случае приема запрещенных анальгетиков субъекты могут записать этот факт в дневнике пациента вместе с сопутствующими болевыми симптомами перед применением анальгетиков.

[0440] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, изменение по сравнению с исходным значением показателя VAS может привести к увеличению в 1,5–4,5 раза (от 150% до 450%), в частности, в 2,0–4,0 раза (от 200% до 400%) и более конкретно в 2,25–3,75 раза (от 225% до 375%) доли дней без боли в области таза.

[0441] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, изменение по сравнению с исходным значением показателя VAS может привести к уменьшению в 1,5–4,5 раза (от 150% до 450%), в частности, в 2,0–4,0 раза (от 200% до 400%) и более конкретно в 2,25–3,75 раза (от 225% до 375%) боли в области таза.

[0442] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, изменение по сравнению с исходным значением показателя M-B&B может привести к уменьшению в 1,25–4,0 раза (от 125% до 400%), в частности, в 1,5–3,5 раза (от 150% до 350%) и более конкретно в 1,75–3,25 раза (от 175% до 325%) боли в области таза.

[0443] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, изменение по сравнению с исходным значением показателя M-B&B может привести к увеличению в 1,25–4,5 раза (от 125% до 450%), в частности, в 1,5–4,0 раза (от 150% до 400%) и более конкретно в 1,75–3,75 раза (от 175% до 375%) доли дней без боли в области таза.

[0444] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, изменение по сравнению с исходным значением показателя VAS может привести к снижению в 1,25–5,0 раз (от 125% до 500%), в частности, в 1,5–4,5 раза (от 150% до 450%) и более конкретно в 1,6–4,0 раза (от 160% до 400%) дисменореи.

[0445] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, изменение по сравнению с исходным значением показателя VAS может привести к увеличению в 2,0–10,0 раз (от 200% до 1000%), в частности, в 4,0–8,0 раз (от 400% до 800%) и более конкретно в 4,5–7,5 раз (от 450% до 750%) доли дней без дисменореи.

[0446] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, изменение по сравнению с исходным значением показателя M-B&B может привести к снижению в 3,0–11,0 раз (от 300% до 1100%), в частности, в 4,0–9,0 раз (от 400% до 900%) и более конкретно в 5,0–8,0 раз (от 500% до 800%) дисменореи.

[0447] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, изменение по сравнению с исходным значением показателя M-B&B может привести к увеличению в 2,0–9,0 раз (от 200% до 900%), в частности, в 3,5–7,5 раз (от 350% до 750%) и более конкретно в 4,0–7,0 раз (от 400% до 700%) доли дней без дисменореи.

[0448] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, изменение по сравнению с исходным значением показателя M-B&B может привести к увеличению в 25–100 раз (от 2500% до 10 000%), в частности, в 50–75 раз (от 5000% до 7500%) и более конкретно в 55–70 раз (от 5500% до 7000%) субъектов без дисменореи.

[0449] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, изменение по сравнению с исходным значением показателя M-B&B может привести к увеличению в 1,05–2,5 раза (от 105% до 250%), в частности, в 1,1–1,5 раза (от 110% до 150%) и более конкретно в 1,2–1,4 раза (от 120% до 140%) субъектов без диспареунии.

[0450] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, изменение по сравнению с исходным значением показателя M-B&B может привести к увеличению в 2,0–10 раз (от 200% до 1000%), в частности, 3,0–9,0 раз (от 300% до 900%) и более конкретно в 3,5–8,5 раз (от 350% до 850%) доли дней без глубокой диспареунии.

[0451] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, изменение по сравнению с исходным значением показателя M-B&B может

привести к уменьшению в 10–50 раз (от 1000% до 5000%), в частности, в 20–40 раз (от 2000% до 4000%) и более конкретно в 25–35 раз (от 2500% до 3500%) глубокой диспареунии.

[0452] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, изменение по сравнению с исходным значением показателя VAS может привести к уменьшению в 1,1–5,0 раз (от 110% до 500%), в частности, в 1,5–4,0 раза (от 150% до 400%) и более конкретно в 1,75–3,75 раза (от 175% до 375%) боли в области таза, дисменореи и диспареунии.

[0453] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, изменение по сравнению с исходным значением показателя EHP-30 может привести к повышению в 1,5–7,5 раз (от 150% до 750%), в частности, в 2,5–6,5 раз (от 250% до 650%) и более конкретно в 3,0–6,0 раз (от 300% до 600%) качества жизни (QOL).

[0454] Следует понимать, что комбинация из двух, трех, четырех, пяти или более из вышеупомянутых вариантов осуществления может происходить в результате описанных способов. Например, в некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, приводят к изменению по сравнению с исходным значением показателя VAS для боли в области таза и изменению по сравнению с исходным значением показателя M-B&B для глубокой диспареунии, как описано выше. В определенных вариантах осуществления любого из приведенных выше вариантов осуществления в день вводят около 40 мг Соединения 1 или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли.

[0455] В определенных вариантах осуществления для любого из способов лечения эндометриоза, лечения боли, связанной с эндометриозом, лечения обильного менструального кровотечения, связанного с эндометриозом, или лечения женщины в пременопаузе с симптоматическим эндометриозом, описанных выше, у женщины в пременопаузе наблюдается уменьшение дисменореи, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением по шкале NRS для дисменореи; уменьшение боли, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением показателя по шкале NRS для NMPP; уменьшение диспареунии, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением показателя NRS для диспареунии; уменьшение функциональной недостаточности диспареунии, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением по шкале sB&B; уменьшение боли, измеряемое по изменению по сравнению с

исходным значением показателя тяжести на основании PGA для боли; уменьшение нарушения функции, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением на основании PGA для функции; имеется улучшение, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением в каждом из неболевых разделов EHP-30 (контроль и бессилие, социальная поддержка, эмоциональное благополучие и самовосприятие); уменьшение функционального нарушения дисменореи, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением по шкале sB&B; снижение функциональных нарушений NMPP, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением по шкале sB&B; или уменьшение боли, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением показателя болевого раздела EHP-30. В некоторых вариантах осуществления исходное значение для любого из этих показателей взято на основании оценки в течение 6 недель, 8 недель или 10 недель непосредственно перед началом лечения. В определенных вариантах осуществления для любого из способов лечения эндометриоза, лечения боли, связанной с эндометриозом, лечения обильного менструального кровотечения, связанного с эндометриозом, или лечения женщины в пременопаузе с симптоматическим эндометриозом, описанных выше, женщина в пременопаузе показывает лучшие или намного лучшие показатели PGIC для дисменореи; показывает лучшие или намного лучшие показатели PGIC для NMPP; показывает лучшие или намного лучшие показатели PGIC для диспареунии по сравнению с 6 неделями, 8 неделями или 10 неделями непосредственно перед началом лечения. В некоторых вариантах осуществления любого из этих показателей уменьшение или изменение составляет по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100% или более. В определенных вариантах осуществления уменьшение или изменение происходит в течение 6 недель, в течение 12 недель, в течение 18 недель, в течение 24 недель или в течение 30 недель после начала лечения.

[0456] Для всех способов настоящего раскрытия субъектам могут проводить мониторинг минеральной плотности кости для обеспечения их безопасности. Однако, как отмечено выше, в пероральной дозированной форме с фиксированной комбинацией по настоящему раскрытию потеря минеральной плотности кости может быть минимизирована, поскольку гормон-заместительный препарат и Соединение 1 объединены в единичную дозированную форму. Таким образом, по меньшей мере в одном варианте осуществления лечение Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью будет происходить без мониторинга минеральной плотности кости.

V. Аденомиоз

[0457] Аденомиоз может относиться к состоянию, при котором внутренняя оболочка матки (эндометрий) прорывается в мышечную стенку матки (миометрий). Аденомиоз может вызвать дисменорею, диспареунию, снижение брюшного давления и вздутие живота перед менструацией и может привести к обильному менструальному кровотечению. Состояние может быть рассеяно по всей матке или локализовано в одном месте. Используя магнитно-резонансную томографию (МРТ) или трансвагинальное ультразвуковое исследование, врачи могут увидеть характерные признаки заболевания в матке. Поскольку симптомы очень похожи, аденомиоз часто неправильно диагностируется как миома матки. Однако эти два состояния различаются. В то время как миомы представляют собой доброкачественные опухоли, растущие в стенке матки или на ней, аденомиоз — это менее однородная масса клеток в стенке матки.

[0458] В данном документе предложен способ лечения аденомиоза у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, включающий в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата (например, комбинации эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина). В данном документе также предложен способ лечения обильных менструальных кровотечений, связанных с аденомиозом, у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, включающий в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата. Также предложен способ лечения женщины в пременопаузе с симптоматическим аденомиозом, включающий в себя введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата. Дополнительно предоставляются комбинированные препараты для использования в любом из этих способов. В некоторых вариантах осуществления комбинированный препарат предназначен для одновременного или последовательного применения. В определенных вариантах осуществления комбинированный препарат содержит Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола и прогестин. Дополнительно предложено применение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата для изготовления лекарственного

средства для лечения в соответствии с любым из этих способов. В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола и прогестин.

[0459] В некоторых вариантах осуществления способов лечения аденомиоза, обильного менструального кровотечения, связанного с аденомиозом, боли, связанной с аденомиозом, или женщины в пременопаузе с симптоматическим аденомиозом женщина в пременопаузе испытывает улучшение одного или нескольких симптомов во время лечения или после лечения. Один или несколько симптомов могут быть выбраны из группы, состоящей из анемии, обильного менструального кровотечения, нерегулярных менструаций, кровяных выделений, воспаления, боли, усталости, непроходимости мочевых путей, частого мочеиспускания, недержания мочи, запора, беспокойства, нарушения сна, качества жизни, повседневной деятельности, женской сексуальной дисфункции и депрессии. Боль может представлять собой, например, боль в спине, боль в области таза, боль в матке, хроническую боль, боль при дефекации, боль при мочеиспускании или диспареунию или любые их комбинации. Таким образом, в данном документе предложен способ лечения одного или нескольких симптомов, связанных с аденомиозом, у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, включающий в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата.

[0460] В некоторых вариантах осуществления способы лечения аденомиоза, обильного менструального кровотечения, связанного с аденомиозом, боли, связанной с аденомиозом, или женщины в пременопаузе с симптоматическим аденомиозом, представленные в данном документе, приводят к одной или обеим из контрацепции и аменореи во время лечения.

[0461] Введение комбинаций, представленных в данном документе, в способах лечения аденомиоза, обильных менструальных кровотечений, связанных с аденомиозом, боли, связанной с аденомиозом, или женщины в пременопаузе с симптоматическим аденомиозом может привести к подавлению выработки эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе. Например, в некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель, по меньшей мере 12 последовательных недель или по меньшей мере 16 последовательных недель введения комбинации выработка эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. В некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели

введения комбинации выработка эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. Подавление выработки эстрогена яичниками может быть продемонстрировано по уровням эстрогена в крови, которые находятся в постменопаузальном диапазоне, таким как уровни эстрадиола <20 пг/мл, у субъекта, которому вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль без совместного введения гормон-заместительного препарата. Подавление выработки эстрогена яичниками у субъекта, которому совместно вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат, содержащий эстрадиол или эквивалент эстрадиола, может быть продемонстрировано по уровням эстрадиола в крови от 20 пг/мл до 50 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, например, у женщин, которым вводят более высокую дозу гормон-заместительного препарата (содержащего, например, до 5 мг эстрадиола или эквивалента эстрадиола), подавление выработки эстрогена яичниками у женщины, которой совместно вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат, может быть продемонстрировано по уровням эстрадиола в крови от 55 пг/мл до 150 пг/мл. Подавление выработки эстрогена яичниками также может быть продемонстрировано с помощью ультразвука, показывающего отсутствие роста фолликулов яичника, и/или по наличию аменореи.

[0462] Как описано выше, способы лечения аденомиоза, обильного менструального кровотечения, связанного с аденомиозом, боли, связанной с аденомиозом, или женщины в пременопаузе с симптоматическим аденомиозом могут приводить к тому, что концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе будет находиться в определенном диапазоне. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации приводит к тому, что концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе будет находиться в пределах от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл между суточными дозами комбинации. В некоторых вариантах осуществления концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель или по меньшей мере 12 последовательных недель введения комбинации. В одном варианте осуществления концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации.

[0463] Введение комбинаций, представленных в данном документе, в способах лечения аденомиоза, обильных менструальных кровотечений, связанных с аденомиозом, боли, связанной с аденомиозом, или женщин в пременопаузе с симптоматическим аденомиозом может привести к подавлению выработки прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе. Например, в некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель, по меньшей мере 12 последовательных недель или по меньшей мере 16 последовательных недель введения комбинации выработка прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. В некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации выработка прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. Подавление выработки прогестерона яичниками может быть продемонстрировано, например, по уровням прогестерона в крови, которые находятся в постменопаузальном диапазоне, например, по уровням прогестерона <2 нг/мл, у женщины, которой не вводили прогестерон. Подавление выработки прогестерона яичниками также может быть продемонстрировано с помощью ультразвука, показывающего отсутствие роста фолликулов яичников, и/или по наличию аменореи.

[0464] Как описано выше, способы лечения аденомиоза, обильного менструального кровотечения, связанного с аденомиозом, боли, связанной с аденомиозом, могут приводить к тому, что концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе будет находиться в определенном диапазоне. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации приводит к тому, что концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет менее чем около 5 нг/мл, менее чем около 4 нг/мл, менее чем около 3 нг/мл, менее чем около 2 нг/мл или менее чем около 1 нг/мл между суточными дозами комбинации. В определенных вариантах осуществления концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель или по меньшей мере 12 последовательных недель введения комбинации. В одном варианте осуществления концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации.

[0465] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов введение комбинации приводит к любой комбинации подавления выработки эстрогена

яичниками у женщины в пременопаузе, подавления выработки прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе или концентрации прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации, как описано выше.

[0466] В некоторых вариантах осуществления комбинацию Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата вводят перорально в течение по меньшей мере 24 последовательных недель. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит от около 10 мг до около 60 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит от около 20 мг до около 50 мг, от 30 мг до около 50 мг или около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

[0467] Гормон-заместительный препарат может содержать эстрадиол или эквивалент эстрадиола, прогестин или любую их комбинацию. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола. В других вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит прогестин. Прогестин может представлять собой, например, норэтистерон, ацетат норэтистерона, норгестимат, норгестрел, левоноргестрел, дроспиренон, медроксипрогестерон, прогестерон, ципротерон, дезогестрел, этоногестрел, ацетат номегестрола, ацетат медроксипрогестрона, промегестон или диеногест. Эквиваленты эстрадиола могут представлять собой, например, конъюгированные лошадиные эстрогены, синтетические конъюгированные эстрогены, этерифицированные эстрогены (например, ципионат, валерат эстрадиола, ацетат эстрадиола, бензоат эстрадиола), эстропипат, этинилэстрадиол, эстрон, эстриол, стерол, местранол, моксестрол, хинестрол, метилстрадиол, тиболон или стилбестрол. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит как эстрадиол или эквивалент эстрадиола, так и прогестин. Прогестин может представлять собой, например, норэтистерон или его соль.

[0468] В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, гормон-заместительный препарат содержит от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина. Например, в некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит около 0,01 мг, около 0,05 мг, около 0,1 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг, около 2 мг, около 2,25 мг, около 2,5 мг, около 2,75 мг, около 3,0 мг, около 3,25 мг, около 3,5 мг, около 3,75 мг, около 4,0 мг, около 4,25 мг,

около 4,5 мг, около 4,75 мг или около 5 мг прогестина. В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,1 мг до около 0,5 мг прогестина, например, около 0,1 мг, около 0,2 мг, около 0,3 мг, около 0,4 мг или около 0,5 мг прогестина. В некоторых вариантах осуществления прогестин представляет собой соль норэтистерона, например, ацетат норэтистерона. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит около 0,5 мг ацетата норэтистерона. В других вариантах осуществления комбинация содержит от около 0,625 мг до около 5 мг ацетата номегестрола, или от около 0,05 мг до около 0,5 мг левоноргестрела, или от около 0,5 мг до около 5 мг диеногеста.

[0469] В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола. Например, в некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,5 мг до около 1 мг, от около 0,5 мг до около 1,5 мг, от около 1 мг до около 1,5 мг, от около 1 мг до около 2 мг, от около 1,5 до около 2 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг или около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола.

[0470] В одном варианте осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина. В определенном варианте осуществления прогестин представляет собой норэтистерон или его соль в количестве от около 0,1 мг до около 0,5 мг. В одном варианте осуществления прогестин представляет собой ацетат норэтистерона (NETA). В определенных вариантах осуществления комбинация содержит около 0,5 мг NETA.

[0471] В одном варианте осуществления комбинация содержит около 0,5 мг NETA, около 1 мг эстрадиола и около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

[0472] В некоторых вариантах осуществления существует популяция женщин в пременопаузе, для которых от около 10 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 50 мг, от около 30 мг до около 50 мг или около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли не обеспечивает адекватного лечения их симптома и/или состояния (например, аденомиоза, обильного менструального кровотечения, связанного с аденомиозом, боли, связанной с аденомиозом, или одного или

нескольких симптомов, связанных с аденомиозом). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления комбинация, вводимая перорально ежедневно женщине в пременопаузе, содержит от около 65 мг до около 140 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления комбинация, вводимая перорально ежедневно женщине в пременопаузе, содержит от около 65 мг до около 120 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Например, в некоторых вариантах осуществления комбинация содержит около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг или около 140 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

[0473] В некоторых вариантах осуществления существует популяция женщин в пременопаузе, для которых от около 0,5 мг до около 2 мг, от около 0,5 мг до около 1,5 мг, от около 0,5 мг до около 1 мг или от около 1 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола не обеспечивает адекватного лечения одного или нескольких побочных эффектов гипоэстрогенного состояния (например, потери минеральной плотности кости, одного или нескольких вазомоторных симптомов, вульвовагинальной атрофии, сухости влагалища, усталости, недомогания или головной боли). Также может существовать популяция женщин в пременопаузе, которые испытывают один или несколько побочных эффектов от введения антагониста ГнРГ (например, потерю минеральной плотности кости, один или несколько вазомоторных симптомов, вульвовагинальную атрофию, сухость влагалища, усталость, недомогание или головную боль), когда их уровень эстрадиола в сыворотке составляет от 20 пг/мл до 50 пг/мл, и для которых этот опыт оказывает более негативное влияние на их качество жизни, чем в случаях, если их симптом и/или состояние (например, аденомиоз, обильные менструальные кровотечения, связанные с аденомиозом, боль, связанная с аденомиозом, или один или несколько симптомов, связанные с аденомиозом) не получат достаточного лечения (например, если их уровни эстрадиола в сыворотке были выше 50 пг/мл). Таким образом, некоторые женщины могут предпочесть введение более высокой дозы гормон-заместительного препарата, так что их средний суточный уровень эстрадиола в сыворотке циркулирующей крови составит от около 55 пг/мл до около 150 пг/мл, например, около 55 пг/мл, около 60 пг/мл, около 65 пг/мл, около 70 пг/мл, около 75 пг/мл, около 80 пг/мл, около 85 пг/мл, около 90 пг/мл, около 95 пг/мл, около 100 пг/мл, около 105 пг/мл, около

110 пг/мл, около 115 пг/мл, около 120 пг/мл, около 125 пг/мл, около 130 пг/мл, около 135 пг/мл, около 140 пг/мл, около 145 пг/мл или около 150 пг/мл. Введение более высокой дозы гормон-заместительного препарата может достигать таких среднесуточных уровней эстрадиола в сыворотке циркулирующей крови, может дополнительно уменьшать один или более побочных эффектов от введения антагониста ГнРГ и все еще обеспечивать некоторое лечение симптома и/или состояния. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления комбинация, которую вводят перорально ежедневно женщине в пременопаузе, содержит от около1,5 мг до около 5,0 мг, от около 2 мг до около 5 мг, от около 3 мг до около 5, от около 4 мг до около 5 мг, от около 1,5 мг до около 4 мг, от около 2 мг до около 4 мг, от около 3 мг до около 4 мг, от около 1,5 мг до около 3 мг или от около 2 мг до около 3 мг эстрадиола или эквивалента эстрадиола. Например, в некоторых вариантах осуществления комбинация содержит около 1,5 мг, около 1,75 мг, около 2,0 мг, около 2,25 мг, около 2,5 мг, около 2,75 мг, около 3,0 мг, около 3,25 мг, около 3,5 мг, около 3,75 мг, около 4,0 мг, около 4,25 мг, около 4,5 мг, около 4,75 мг или около 5 мг эстрадиола или эквивалента эстрадиола.

[0474] Введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли без одновременного введения гормон-заместительного препарата может более быстро лечить один или несколько симптомов, связанных с аденомиозом, или обильное менструальное кровотечение, связанное с аденомиозом, или боль, связанную с аденомиозом, так как уровни прогестерона и эстрогена могут подавляться без добавления эстрадиола, эквивалента эстрадиола и/или прогестина. Однако, как обсуждалось выше, один или несколько негативных побочных эффектов (например, потеря минеральной плотности кости) могут возникнуть в результате более длительного лечения без применения гормон-заместительного препарата. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, для лечения аденомиоза, обильного менструального кровотечения, связанного с аденомиозом, боли, связанной с аденомиозом, или женщины с симптоматическим аденомиозом до введения комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата женщине в пременопаузе перорально вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль один раз в день. В определенных вариантах осуществления женщине в пременопаузе вводят перорально от около 10 мг до около 60 мг, или от около 20 мг до около 50 мг, или от около 30 мг до около 50 мг, например, около 10 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг или около 60 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли один раз в день перед введением любой из

комбинаций, описанных в данном документе. В других вариантах осуществления женщине в пременопаузе перорально вводят от около 65 мг до около 140 мг Соединения 1 или от около 65 мг до около 120 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, например, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг или около 140 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли один раз в день перед введением любой из комбинаций, описанных в данном документе. Дополнительно предусмотрено применение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения в соответствии с любым из этих способов.

[0475] В некоторых вариантах осуществления женщине в пременопаузе вводят перорально Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль один раз в день в течение по меньшей мере 4 последовательных недель, по меньшей мере 8 последовательных недель, по меньшей мере 12 последовательных недель, по меньшей мере 16 последовательных недель, по меньшей мере 20 последовательных недель или до 24 последовательных недель перед введением любой из комбинаций, описанных в данном документе. В одном варианте осуществления пациенту перорально вводят от около 10 мг до около 60 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли один раз в день в течение по меньшей мере 4 последовательных недель и до 24 последовательных недель перед введением комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата. Введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли без одновременного введения гормон-заместительного препарата в течение периода времени, предшествующего совместному введению комбинации, может лечить один или несколько симптомов аденомиоза, или обильное менструальное кровотечение, связанное с аденомиозом, или боль, связанную с аденомиозом, более агрессивно в начале, до перехода на более длительное лечение. Это может быть желательно, например, у женщины с тяжелыми симптомами или с множеством симптомов или при желании быстрее смягчить один или несколько симптомов.

[0476] Комбинация Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата может вводиться перорально женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель, по меньшей мере 36

последовательных недель, по меньшей мере 48 последовательных недель, по меньшей мере 72 последовательных недель или по меньшей мере 96 последовательных недель в способе лечения аденомиоза, обильного менструального кровотечения, связанного с аденомиозом, боли, связанной с аденомиозом, или женщины в пременопаузе с симптоматическим аденомиозом, или одного или более других симптомов, связанных с аденомиозом, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации приостанавливается для зачатия и/или беременности. Введение комбинации может возобновиться после родов. В определенных вариантах осуществления минеральная плотность кости женщины в пременопаузе во время лечения согласно одному из вышеуказанных способов находится в пределах ± 3% или ± 2% от минеральной плотности кости до начала лечения.

VI. Другие симптомы и состояния

[0477] Дополнительно в данном документе представлены способы лечения и фармацевтические композиции для применения в таких способах лечения одного или нескольких симптомов или состояний, выбранных из группы, состоящей из обильного менструального кровотечения, бесплодия, женской половой дисфункции (например, снижения либидо, снижения возбуждения или снижения половой активности), гендерного перехода, кровяных выделений, раковых заболеваний, вызванных половыми гормонами, уменьшения употребления анальгетических соединений, аменореи и сохранения фертильности, анемии (связанной с обильным менструальным кровотечением или не связанной с обильным менструальным кровотечением), боли (такой как диспареуния, хроническая боль, боль при дефекации или боль при мочеиспускании), воспаления, нерегулярных менструаций, симптомов, связанных с размером и/или объемом миомы матки, выкидыша, депрессии, хронической усталости, беспокойства и нарушения сна у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом. Также предложен способ контрацепции у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом. Один или несколько симптомов или состояний могут быть связаны с эндометриозом, миомой матки или аденомиозом или могут не быть связаны с эндометриозом, миомой матки или аденомиозом. Например, в некоторых вариантах осуществления у женщины в пременопаузе было диагностировано одно или более из эндометриоза, миомы матки или аденомиоза. В других вариантах осуществления у женщины в пременопаузе не было диагностировано одно или более из эндометриоза, миомы матки или аденомиоза. Дополнительно предоставляются комбинированные препараты для использования в любом из этих способов. В некоторых

вариантах осуществления комбинированный препарат предназначен для одновременного или последовательного применения. В определенных вариантах осуществления комбинированный препарат содержит Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола и прогестин. Дополнительно предложено применение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата для изготовления лекарственного средства для лечения в соответствии с любым из этих способов. В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола и прогестин.

[0478] Эти способы могут включать в себя введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата (например, комбинации эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина). В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола, или прогестин, или их комбинацию. Комбинация может быть введена, например, либо в виде фиксированной дозы, либо в виде двух или более отдельных дозированных форм, которые вводятся совместно.

[0479] В данном документе предлагаются способы лечения обильных менструальных кровотечений у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, включающие в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации, содержащей Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат. Обильное менструальное кровотечение может представлять собой, например, обильное менструальное кровотечение, связанное с незлокачественной этиологией, такой как, например, миома матки, эндометриоз, аденомиоз и т. п. Описанные в данном документе способы лечения обильного менструального кровотечения не должны использоваться для лечения обильного менструального кровотечения, связанного со злокачественной этиологией, например, раком эндометрия. Лечение обильных менструальных кровотечений может включать в себя снижение менструальной кровопотери более чем на 50% по сравнению с исходным значением до лечения. Лечение обильных менструальных кровотечений может включать в себя менструальную кровопотерю менее 80 мл.

[0480] В некоторых вариантах осуществления обильное менструальное кровотечение связано с одним или несколькими из миомы матки, эндометриоза или аденомиоза. Способы лечения обильных менструальных кровотечений у женщины в пременопаузе с миомой матки, представленные в данном документе, могут уменьшить количество миом матки, размер одной или нескольких миом матки или их комбинацию во время и/или после лечения по сравнению с количеством или размером миом матки до лечения.

[0481] В данном документе предлагаются способы лечения боли, связанной с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом, у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, включающие в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации, содержащей Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат (например, комбинацию эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина). Боль может представлять собой, например, боль в области таза, боль в спине, боль в матке, хроническую боль, боль при дефекации, боль при мочеиспускании или диспареунию или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления боль связана с эндометриозом. В других вариантах осуществления боль связана с аденомиозом.

[0482] Дополнительно в данном документе представлены способы лечения анемии у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, включающие в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации, содержащей Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат (например, комбинацию эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина). В некоторых вариантах осуществления женщина в пременопаузе испытывает обильное менструальное кровотечение. Обильное менструальное кровотечение может быть связано с незлокачественной этиологией, такой как эндометриоз или миома матки. В некоторых вариантах осуществления женщина в пременопаузе имеет одно или несколько из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, обильное менструальное кровотечение или симптомы, связанные с одним или несколькими из следующих состояний: миома матки, эндометриоз или аденомиоз.

[0483] В данном документе представлены способы улучшения фертильности у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или нескольких из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение, один или несколько симптомов, связанных с миомой матки, один или несколько симптомов, связанных с эндометриозом (например, боль), или один

или несколько симптомов, связанных с аденомиозом (например, боль), Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, включающие в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации, содержащей Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат (например, комбинацию эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина), в течение по меньшей мере 12 последовательных недель; а затем прекращение лечения в течение по меньшей мере 4 недель, пока женщина в пременопаузе пытается зачать ребенка. В данном документе также представлены способы предотвращения выкидышей у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или нескольких из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение, один или несколько симптомов, связанных с миомой матки, один или несколько симптомов, связанных с эндометриозом (например, боль), или один или несколько симптомов, связанных с аденомиозом (например, боль), Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, включающие в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации, содержащей Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат, в течение по меньшей мере 12 последовательных недель; а затем прекращение лечения в течение по крайней мере 4 недель, пока женщина в пременопаузе пытается зачать ребенка. В определенных вариантах осуществления комбинацию перорально вводят женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 20 недель, по меньшей мере 24 недель, по меньшей мере 36 недель, по меньшей мере 48 недель, по меньшей мере 72 недель или более до прекращения лечения. В определенных вариантах осуществления лечение прекращают на срок по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 8 недель, по меньшей мере 12 недель, по меньшей мере 16 недель, по меньшей мере 20 недель, по меньшей мере 24 недели, по меньшей мере 28 недель, от 4 до 28 недель, от 4 до 24 недель, от 4 до 20 недель, от 4 до 16 недель, от 4 до 12 недель или от 4 до 8 недель, пока женщина в пременопаузе пытается зачать ребенка. В некоторых вариантах осуществления женщина в пременопаузе зачнет ребенка, забеременеет или родит. В определенных вариантах осуществления женщина в пременопаузе испытала один или несколько выкидышей, или неспособность забеременеть, или их комбинацию до лечения.

[0484] Также предложен способ контрацепции у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, включающий в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и

гормон-заместительного препарата (например, комбинации эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина). В некоторых вариантах осуществления комбинацию вводят один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель, по меньшей мере 28 последовательных недель, по меньшей мере 32 последовательных недель, по меньшей мере 36 последовательных недель или по меньшей мере 40 последовательных недель. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит от около 10 мг до около 60 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина. Комбинация, содержащая Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат, может вводиться в виде комбинации с фиксированной дозой или может представлять собой две или более отдельные дозы, которые вводятся совместно. Контрацепция может быть продемонстрирована, например, подавлением выработки эстрогена и/или прогестерона яичниками, как обсуждалось выше, или более низкой частотой беременности, наступающей через 10 менструальных циклов с незащищенным половым актом, или подавлением овуляции.

[0485] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, такие как для лечения обильного менструального кровотечения, анемии или боли; или для контрацепции; или для улучшения фертильности, приводят к одной или обеим из контрацепции и аменореи во время лечения. После прекращения способов, представленных в данном документе, женщина в пременопаузе в некоторых вариантах осуществления может зачать ребенка, забеременеть или родить.

[0486] В других вариантах осуществления любого из вышеупомянутых способов женщина в пременопаузе испытывает улучшение одного или нескольких симптомов, выбранных из группы, состоящей из анемии, нерегулярных менструаций, кровяных выделений, воспаления, боли, усталости, непроходимости мочевых путей, частого мочеиспускания, недержания мочи, запора, беспокойства, нарушений сна, качества жизни, повседневной деятельности, женской сексуальной дисфункции и депрессии, во время и/или после способов, описанных выше, таких как для лечения обильных менструальных кровотечений, анемии или боли; или для контрацепции; или для улучшения фертильности. В некоторых вариантах боль представляет собой диспареунию. В других вариантах боль представляет собой хроническую боль. В дополнительных вариантах боль представляет собой боль при дефекации или боль при мочеиспускании.

[0487] У женщины в пременопаузе с миомой матки описанные выше способы, такие как для лечения обильных менструальных кровотечений, анемии или боли; или для контрацепции; или для улучшения фертильности, могут привести к уменьшению количества миом матки, уменьшению размера одной или нескольких миом матки, или предотвращению роста миомы матки, или любой их комбинации во время и/или после лечения. Размер и/или количество миом матки можно оценить, например, с помощью трансвагинального ультразвукового исследования, ультразвукового исследования органов брюшной полости, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии или лапароскопии. В некоторых вариантах осуществления у женщины в пременопаузе с симптоматической миомой матки или симптоматическим эндометриозом лечение в соответствии со способами, описанными выше, такими как для лечения обильного менструального кровотечения, анемии или боли; или для контрацепции; или для улучшения фертильности, подавляет эндометрий у женщины.

[0488] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, например, для лечения обильного менструального кровотечения, анемии или боли; или для контрацепции; или для улучшения фертильности, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, подавляющей эстроген, такой как доза, которая приводит к устойчивому подавлению эстрогена в течение 24-часового периода. В некоторых вариантах осуществления доза подавляет выработку эстрадиола до уровня в сыворотке менее чем 20 пг/мл или менее чем 10 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления совместное введение гормон-заместительного препарата (например, комбинации эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина) с Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью может предотвращать, уменьшать или иным образом ослаблять симптомы, связанные с гипоэстрогенным состоянием, такие как потеря минеральной плотности кости, один или несколько вазомоторных симптомов, вульвовагинальная атрофия, сухость влагалища, усталость, недомогание или головная боль. В некоторых вариантах осуществления один или несколько вазомоторных симптомов выбирают из приливов и ночной потливости.

[0489] Введение комбинации, как представлено в данном документе в описанных выше способах, таких как для лечения обильных менструальных кровотечений, анемии или боли; или для контрацепции; или для улучшения фертильности, может привести к подавлению выработки эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе. Например, в некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели,

по меньшей мере 8 последовательных недель, по меньшей мере 12 последовательных недель или по меньшей мере 16 последовательных недель введения комбинации выработка эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. В некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации выработка эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. Подавление выработки эстрогена яичниками может быть продемонстрировано по уровням эстрогена в крови, которые находятся в постменопаузальном диапазоне, таким как уровни эстрадиола <20 пг/мл, у субъекта, которому вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль без совместного введения гормон-заместительного препарата. Подавление выработки эстрогена яичниками у субъекта, которому совместно вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат, содержащий эстрадиол или эквивалент эстрадиола, может быть продемонстрировано по уровням эстрадиола в крови от 20 пг/мл до 50 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, например, у женщин, которым вводят более высокую дозу гормон-заместительного препарата (содержащего, например, до 5 мг эстрадиола или эквивалента эстрадиола), подавление выработки эстрогена яичниками у женщины, которой совместно вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат, может быть продемонстрировано по уровням эстрадиола в крови от 55 пг/мл до 150 пг/мл. Подавление выработки эстрогена яичниками также может быть продемонстрировано с помощью ультразвука, показывающего отсутствие роста фолликулов яичника, и/или по наличию аменореи.

[0490] Способы, описанные выше, такие как для лечения обильного менструального кровотечения, анемии или боли; или для контрацепции; или для улучшения фертильности, могут привести к тому, что концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе будет находиться в определенном диапазоне. В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит к тому, что концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе будет находиться в пределах от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл между суточными дозами комбинации. В определенных вариантах осуществления концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель или по меньшей мере 12 последовательных недель после введения композиции. В одном варианте осуществления концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл между суточными дозами

комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации. Комбинация, содержащая Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат, может вводиться в виде комбинации с фиксированной дозой или может представлять собой две или более отдельные дозы, которые вводятся совместно.

[0491] Введение комбинации, как представлено в данном документе в описанных выше способах, таких как для лечения обильных менструальных кровотечений, анемии или боли; или для контрацепции; или для улучшения фертильности, может привести к подавлению выработки прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе. Например, в некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель, по меньшей мере 12 последовательных недель или по меньшей мере 16 последовательных недель введения комбинации выработка прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. В некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации выработка прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. Подавление выработки прогестерона яичниками может быть продемонстрировано, например, по уровням прогестерона в крови, которые находятся в постменопаузальном диапазоне, например, по уровням прогестерона <2 нг/мл, у женщины, которой не вводили прогестерон. Подавление выработки прогестерона яичниками также может быть продемонстрировано с помощью ультразвука, показывающего отсутствие роста фолликулов яичников, и/или по наличию аменореи.

[0492] Способы, описанные выше, такие как для лечения обильного менструального кровотечения, анемии или боли; или для контрацепции; или для улучшения фертильности, могут привести к тому, что концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе будет находиться в определенном диапазоне. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации приводит к тому, что концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе будет составлять менее чем около 5 нг/мл, менее чем около 4 нг/мл, менее чем около 3 нг/мл, менее чем около 2 нг/мл или менее чем около 1 нг/мл между суточными дозами комбинации. В определенных вариантах осуществления концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель или по меньшей мере 12 последовательных недель введения комбинации. В одном

варианте осуществления концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации.

[0493] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов введение комбинации приводит к любой комбинации подавления выработки эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе, подавления выработки прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе или концентрации прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации, как описано выше.

[0494] Любая из описанных в данном документе комбинаций может быть подходящей для лечения симптомов и/или состояний, описанных выше, таких как обильное менструальное кровотечение, анемия или боль; или для улучшения фертильности; или для контрацепции. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит от около 10 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 50 мг или от около 30 мг до около 50 мг Соединения 1, например, около 10 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг или около 60 мг, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Гормон-заместительный препарат может содержать, например, эстрадиол или эквивалент эстрадиола, или прогестин, или любую их комбинацию, как описано в данном документе. В определенных вариантах комбинация содержит от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола, например, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг, около 1,75 мг или около 2 мг эстрадиола, или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг или около 5 мг или прогестина. В некоторых вариантах осуществления комбинацию вводят один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0495] Гормон-заместительный препарат может содержать эстрадиол или эквивалент эстрадиола, прогестин или любую их комбинацию. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола. В других вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит прогестин. Прогестин может представлять собой, например, норэтистерон, ацетат норэтистерона, норгестимат, норгестрел, левоноргестрел, дроспиренон, медроксипрогестерон, прогестерон, ципротерон, дезогестрел, этоногестрел, ацетат номегестрола, ацетат медроксипрогестрона, промегестон или диеногест. Эквиваленты

эстрадиола могут представлять собой, например, конъюгированные лошадиные эстрогены, синтетические конъюгированные эстрогены, этерифицированные эстрогены (например, ципионат, валерат эстрадиола, ацетат эстрадиола, бензоат эстрадиола), эстропипат, этинилэстрадиол, эстрон, эстриол, стерол, местранол, моксестрол, хинестрол, метилстрадиол, тиболон или стилбестрол. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит как эстрадиол или эквивалент эстрадиола, так и прогестин. Прогестин может представлять собой, например, норэтистерон или его соль.

[0496] В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, гормон-заместительный препарат содержит от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина. Например, в некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит около 0,01 мг, около 0,05 мг, около 0,1 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг, около 2 мг, около 2,25 мг, около 2,5 мг, около 2,75 мг, около 3,0 мг, около 3,25 мг, около 3,5 мг, около 3,75 мг, около 4,0 мг, около 4,25 мг, около 4,5 мг, около 4,75 мг или около 5 мг прогестина. В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,1 мг до около 0,5 мг прогестина, например, около 0,1 мг, около 0,2 мг, около 0,3 мг, около 0,4 мг или около 0,5 мг прогестина. В некоторых вариантах осуществления прогестин представляет собой соль норэтистерона, например, ацетат норэтистерона. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит около 0,5 мг ацетата норэтистерона. В других вариантах осуществления комбинация содержит от около 0,625 мг до около 5 мг ацетата номегестрола, или от около 0,05 мг до около 0,5 мг левоноргестрела, или от около 0,5 мг до около 5 мг диеногеста.

[0497] В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола. Например, в некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,5 мг до около 1 мг, от около 0,5 мг до около 1,5 мг, от около 1 мг до около 1,5 мг, от около 1 мг до около 2 мг, от около 1,5 до около 2 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг или около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола.

[0498] В одном варианте осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина. В определенном варианте осуществления прогестин представляет собой норэтистерон или его соль в количестве от

около 0,1 мг до около 0,5 мг. В одном варианте осуществления прогестин представляет собой ацетат норэтистерона (NETA). В определенных вариантах осуществления комбинация содержит около 0,5 мг NETA.

[0499] В одном варианте осуществления комбинация содержит около 0,5 мг NETA, около 1 мг эстрадиола и около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

[0500] Комбинация, содержащая Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат, может вводиться в виде комбинации с фиксированной дозой или может представлять собой две или более отдельные дозы, которые вводятся совместно.

[0501] В некоторых вариантах осуществления существует популяция женщин в пременопаузе, для которых от около 10 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 50 мг, от около 30 мг до около 50 мг или около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли не обеспечивает адекватного лечения их симптома и/или состояния (например, обильного менструального кровотечения, анемии, боли или бесплодия). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления комбинация, вводимая перорально ежедневно женщине в пременопаузе, содержит от около 65 мг до около 140 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления комбинация, вводимая перорально ежедневно женщине в пременопаузе, содержит от около 65 мг до около 120 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Например, в некоторых вариантах осуществления комбинация содержит около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг или около 140 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

[0502] В некоторых вариантах осуществления существует популяция женщин в пременопаузе, для которых от около 0,5 мг до около 2 мг, от около 0,5 мг до около 1,5 мг, от около 0,5 мг до около 1 мг или от около 1 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола не обеспечивает адекватного лечения одного или нескольких побочных эффектов гипоэстрогенного состояния (например, потери минеральной плотности кости, одного или нескольких вазомоторных

симптомов, вульвовагинальной атрофии, сухости влагалища, усталости, недомогания или головной боли). Также может существовать популяция женщин в пременопаузе, которые испытывают один или несколько побочных эффектов от введения антагониста ГнРГ (например, потерю минеральной плотности кости, один или несколько вазомоторных симптомов, вульвовагинальную атрофию, сухость влагалища, усталость, недомогание или головную боль), когда их уровень эстрадиола в сыворотке составляет от 20 пг/мл до 50 пг/мл, и для которых этот опыт оказывает более негативное влияние на их качество жизни, чем в случаях, если их симптом и/или состояние (например, обильное менструальное кровотечение, анемия, боль или бесплодие) не получат достаточного лечения (например, если их уровень эстрадиола в сыворотке был выше 50 пг/мл). Таким образом, некоторые женщины могут предпочесть введение более высокой дозы гормон-заместительного препарата, так что их средний суточный уровень эстрадиола в сыворотке циркулирующей крови составит от около 55 пг/мл до около 150 пг/мл, например, около 55 пг/мл, около 60 пг/мл, около 65 пг/мл, около 70 пг/мл, около 75 пг/мл, около 80 пг/мл, около 85 пг/мл, около 90 пг/мл, около 95 пг/мл, около 100 пг/мл, около 105 пг/мл, около 110 пг/мл, около 115 пг/мл, около 120 пг/мл, около 125 пг/мл, около 130 пг/мл, около 135 пг/мл, около 140 пг/мл, около 145 пг/мл или около 150 пг/мл. Введение более высокой дозы гормон-заместительного препарата может достигать таких среднесуточных уровней эстрадиола в сыворотке циркулирующей крови, может дополнительно уменьшать один или более побочных эффектов от введения антагониста ГнРГ и все еще обеспечивать некоторое лечение симптома и/или состояния. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления комбинация, которую вводят перорально ежедневно женщине в пременопаузе, содержит от около1,5 мг до около 5,0 мг, от около 2 мг до около 5 мг, от около 3 мг до около 5, от около 4 мг до около 5 мг, от около 1,5 мг до около 4 мг, от около 2 мг до около 4 мг, от около 3 мг до около 4 мг, от около 1,5 мг до около 3 мг или от около 2 мг до около 3 мг эстрадиола или эквивалента эстрадиола. Например, в некоторых вариантах осуществления комбинация содержит около 1,5 мг, около 1,75 мг, около 2,0 мг, около 2,25 мг, около 2,5 мг, около 2,75 мг, около 3,0 мг, около 3,25 мг, около 3,5 мг, около 3,75 мг, около 4,0 мг, около 4,25 мг, около 4,5 мг, около 4,75 мг или около 5 мг эстрадиола или эквивалента эстрадиола.

[0503] Введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли без совместного введения гормон-заместительного препарата может более быстро лечить один или несколько симптомов или состояний, описанных выше, например, обильное менструальное кровотечение, анемию или боль, так как уровни прогестерона и эстрогена

могут быть подавлены без добавления эстрадиола, эквивалента эстрадиола и/или прогестина. Однако, как обсуждалось выше, один или несколько негативных побочных эффектов (например, потеря минеральной плотности кости) могут возникнуть в результате более длительного лечения без применения гормон-заместительного препарата. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, для лечения одного или нескольких описанных в данном документе симптомов или состояний, таких как обильное менструальное кровотечение, боль при анемии; или для контрацепции перед введением комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата женщине в пременопаузе перорально вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль один раз в день. В определенных вариантах осуществления женщине в пременопаузе вводят перорально от около 10 мг до около 60 мг, или от около 20 мг до около 50 мг, или от около 30 мг до около 50 мг, например, около 10 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг или около 60 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли один раз в день перед введением любой из комбинаций, описанных в данном документе. В других вариантах осуществления женщине в пременопаузе перорально вводят от около 65 мг до около 140 мг Соединения 1 или от около 65 мг до около 120 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, например, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг или около 140 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли один раз в день перед введением любой из комбинаций, описанных в данном документе. Дополнительно предусмотрено применение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения в соответствии с любым из этих способов.

[0504] В некоторых вариантах осуществления женщине в пременопаузе вводят перорально Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль один раз в день в течение по меньшей мере 4 последовательных недель, по меньшей мере 8 последовательных недель, по меньшей мере 12 последовательных недель, по меньшей мере 16 последовательных недель, по меньшей мере 20 последовательных недель или до 24 последовательных недель перед введением любой из комбинаций, описанных в данном документе. В одном варианте осуществления пациенту перорально вводят от около 10 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 50 мг, от около 30 мг до около 50 мг или около 40

мг Соединения 1 или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли один раз в день в течение по меньшей мере 4 последовательных недель и до 24 последовательных недель перед введением комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата. Введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли без одновременного введения гормон-заместительного препарата в течение периода времени, предшествующего совместному введению комбинации, может лечить один или несколько симптомов более агрессивно в начале, до перехода на более длительное лечение. Это может быть желательно, например, у женщины с тяжелыми симптомами или с множеством симптомов или при желании быстрее смягчить один или несколько симптомов.

[0505] Комбинация Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата может вводиться перорально женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель, по меньшей мере 36 последовательных недель, по меньшей мере 48 последовательных недель, по меньшей мере 72 последовательных недель или по меньшей мере 96 последовательных недель в способе лечения обильного менструального кровотечения, анемии или боли; или для контрацепции; или для улучшения фертильности, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации приостанавливается для зачатия и/или беременности. Введение комбинации может возобновиться после родов. В определенных вариантах осуществления минеральная плотность кости женщины в пременопаузе во время лечения согласно одному из вышеуказанных способов находится в пределах ± 3% или ± 2% от минеральной плотности кости до начала лечения.

[0506] В одном варианте осуществления с помощью способов лечения по данному изобретению могут быть обеспечены преимущества для сердца. Кроме того, способы лечения по данному раскрытию могут быть полезны при коррекции пола/гендерном переходе. Кроме того, способы лечения по данному раскрытию могут быть полезны для сохранения фертильности во время химиотерапии.

VII. Побочные эффекты антагониста ГнРГ

[0507] Дополнительно в данном документе представлены способы уменьшения одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением антагониста ГнРГ, такого как Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль. Один или несколько побочных эффектов могут быть выбраны из группы, состоящей из потери минеральной плотности

кости, вазомоторных симптомов (таких как ночная потливость или приливы), вульвовагинальной атрофии, вагинальной сухости, усталости, недомогания и головной боли. Кроме того, в данном документе предлагаются способы поддержания липидного профиля или поддержания нормального диапазона уровней глюкозы у субъекта, которому вводили антагонист ГнРГ, такой как Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль. Такие способы включают в себя пероральное введение один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата (например, комбинации эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина) женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта была диагностирована миома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение или боль, связанная с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом. В других вариантах осуществления у субъекта не была диагностирована миома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение или боль, связанная с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом. Комбинация может быть введена, например, либо в виде фиксированной дозы, либо в виде двух или более отдельных дозированных форм, которые вводятся совместно. Дополнительно предоставляются комбинированные препараты для использования в любом из этих способов. В некоторых вариантах осуществления комбинированный препарат предназначен для одновременного или последовательного применения. В определенных вариантах осуществления комбинированный препарат содержит Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола и прогестин. Дополнительно предложено применение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата для изготовления лекарственного средства для лечения в соответствии с любым из этих способов. В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола и прогестин.

[0508] В данном документе представлен способ поддержания плотности кости у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или нескольких из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение, один или несколько симптомов, связанных с миомой матки, один или несколько симптомов, связанных с эндометриозом (например, боль), или один или несколько симптомов, связанных с аденомиозом (например, боль), Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, включающий в себя пероральное введение

женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата (например, комбинации эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина). В некоторых вариантах осуществления комбинацию вводят один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель, по меньшей мере 28 последовательных недель, по меньшей мере 32 последовательных недель, по меньшей мере 36 последовательных недель или по меньшей мере 40 последовательных недель. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит от около 10 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 50 мг, от около 30 мг до около 50 мг или около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг или от около 0,1 мг до около 0,5 мг прогестина. Поддержание минеральной плотности кости может включать в себя то, что минеральная плотность кости во время лечения находится в пределах ± 3% по сравнению с минеральной плотностью кости до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления поддержание плотности кости включает в себя то, что минеральная плотность кости во время лечения находится в пределах ± 2% по сравнению с минеральной плотностью кости до начала лечения.

[0509] В данном документе представлен способ лечения одной или обеих из вульвовагинальной атрофии или сухости влагалища у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или нескольких из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение, один или несколько симптомов, связанных с миомой матки, один или несколько симптомов, связанных с эндометриозом (например, боль), или один или несколько симптомов, связанных с аденомиозом (например, боль), Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, включающий в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата (например, комбинации эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина). В некоторых вариантах осуществления комбинацию вводят один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель, по меньшей мере 28 последовательных недель, по меньшей мере 32 последовательных недель, по меньшей мере 36 последовательных недель или по меньшей мере 40 последовательных недель. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит от около 10 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 50 мг, от около 30 мг до около 50 мг или около 40 мг Соединения 1 или соответствующее

количество его фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг или от около 0,1 мг до около 0,5 мг прогестина. Лечение вульвовагинальной атрофии или сухости влагалища может включать в себя увеличение процента поверхностных клеток и уменьшение процента парабазальных клеток в вагинальном эпителии, снижение pH влагалища с более чем 5,0 до менее чем 5,0 и/или улучшение одного или нескольких симптомов, выбранных из сухости, диспареунии и кровотечения, по сообщениям субъекта.

[0510] В данном документе представлен способ лечения головной боли у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или нескольких из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение, один или несколько симптомов, связанных с миомой матки, один или несколько симптомов, связанных с эндометриозом (например, боль), или один или несколько симптомов, связанных с аденомиозом (например, боль), Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, включающий в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата (например, комбинации эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина). В некоторых вариантах осуществления комбинацию вводят один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель, по меньшей мере 28 последовательных недель, по меньшей мере 32 последовательных недель, по меньшей мере 36 последовательных недель или по меньшей мере 40 последовательных недель. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит от около 10 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 50 мг, от около 30 мг до около 50 мг или около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг или от около 0,1 мг до около 0,5 мг прогестина.

[0511] В данном документе представлен способ лечения усталости или недомогания у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или нескольких из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение, один или несколько симптомов, связанных с миомой матки, один или несколько симптомов, связанных с эндометриозом (например, боль), или один или несколько симптомов, связанных с аденомиозом (например, боль), Соединением 1

или его фармацевтически приемлемой солью, включающий в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата (например, комбинации эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина). В некоторых вариантах осуществления комбинацию вводят один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель, по меньшей мере 28 последовательных недель, по меньшей мере 32 последовательных недель, по меньшей мере 36 последовательных недель или по меньшей мере 40 последовательных недель. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит от около 10 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 50 мг, от около 30 мг до около 50 мг или около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг или от около 0,1 мг до около 0,5 мг прогестина.

[0512] В любом из предшествующих способов комбинация, содержащая Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат, может вводиться в виде комбинации с фиксированной дозой или может представлять собой две или более отдельные дозы, которые вводятся совместно.

[0513] В некоторых вариантах головная боль представляет собой мигрень, связанную с менструальным циклом. Лечение головной боли может включать в себя уменьшение частоты и/или тяжести головной боли по сообщениям субъекта. Мигрень может, например, включать в себя первичную головную боль, характеризующуюся периодическими головными болями, которые являются умеренными или сильными. Головные боли могут поражать половину головы, быть пульсирующими по природе и продолжаться от двух до 72 часов. Сопутствующие симптомы могут включать в себя тошноту, рвоту и чувствительность к свету, звуку или запаху. Боль обычно усиливается от физической активности. Мигрень может сопровождаться аурой: обычно это короткий период нарушения зрения, который сигнализирует о том, что головная боль скоро наступит. Иногда аура может возникать с небольшой головной болью или вообще без нее.

[0514] Дополнительно в данном документе представлен способ поддержания одного или обоих из нормального липидного профиля или нормального диапазона уровней глюкозы в крови у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или нескольких из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение, один или несколько симптомов, связанных с

миомой матки, один или несколько симптомов, связанных с эндометриозом (например, боль), или один или несколько симптомов, связанных с аденомиозом (например, боль), Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, включающий в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата (например, комбинации эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина). В некоторых вариантах осуществления комбинацию вводят один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель, по меньшей мере 28 последовательных недель, по меньшей мере 32 последовательных недель, по меньшей мере 36 последовательных недель или по меньшей мере 40 последовательных недель. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит от около 10 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 50 мг, от около 30 мг до около 50 мг или около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг или от около 0,1 мг до около 0,5 мг прогестина. В некоторых вариантах осуществления поддержание одного или обоих из нормального липидного профиля или нормального диапазона уровней глюкозы в крови включает в себя то, что во время лечения не происходит никаких клинически значимых изменений в липидном профиле и/или диапазоне уровней глюкозы в крови по сравнению с началом лечения.

[0515] В данном документе также предложен способ лечения одного или нескольких из ночной потливости, приливов или других вазомоторных симптомов у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или нескольких из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение, один или несколько симптомов, связанных с миомой матки, один или несколько симптомов, связанных с эндометриозом (например, боль), или один или несколько симптомов, связанных с аденомиозом (например, боль), Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, включающий в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата (например, комбинации эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина). В некоторых вариантах осуществления комбинацию вводят один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель, по меньшей мере 28 последовательных недель, по меньшей мере 32 последовательных недель, по меньшей мере 36 последовательных недель или по

меньшей мере 40 последовательных недель. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит от около 10 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 50 мг, от около 30 мг до около 50 мг или около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг или от около 0,1 мг до около 0,5 мг прогестина. Лечение ночной потливости, приливов или других вазомоторных симптомов может включать в себя уменьшение частоты и/или тяжести ночной потливости, приливов или других вазомоторных симптомов по сообщениям субъекта.

[0516] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные выше, такие как лечение одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением антагониста ГнРГ (таких как потеря минеральной плотности кости, вазомоторные симптомы (такие как ночная потливость или приливы), вульвовагинальная атрофия, сухость влагалища или головная боль), или поддержание липидного профиля, или поддержание нормального диапазона уровней глюкозы, у женщины в пременопаузе приводят к одной или обеим из контрацепции и аменореи во время лечения. После прекращения способов, представленных в данном документе, женщина в пременопаузе в некоторых вариантах осуществления может зачать ребенка, забеременеть или родить.

[0517] В других вариантах осуществления женщина в пременопаузе испытывает улучшение одного или нескольких симптомов, выбранных из группы, состоящей из анемии, нерегулярных менструаций, кровяных выделений, воспаления, боли, усталости, непроходимости мочевых путей, частого мочеиспускания, недержания мочи, запора, беспокойства, нарушений сна, качества жизни, повседневной деятельности, женской сексуальной дисфункции и депрессии, во время и/или после способов, описанных выше, например, для лечения одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением антагониста ГнРГ (таких как потеря минеральной плотности кости, вазомоторные симптомы (такие как ночная потливость или приливы), вульвовагинальная атрофия, сухость влагалища или головная боль), или для поддержания липидного профиля, или для поддержания нормального диапазона уровней глюкозы. В некоторых вариантах боль представляет собой диспареунию. В других вариантах боль представляет собой хроническую боль. В дополнительных вариантах боль представляет собой боль при дефекации или боль при мочеиспускании.

[0518] У женщины в пременопаузе с миомой матки описанные выше способы, такие как для лечения одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением антагониста ГнРГ (таких как потеря минеральной плотности кости, вазомоторные симптомы (такие как ночная потливость или приливы), вульвовагинальная атрофия, сухость влагалища или головная боль), или для поддержания липидного профиля, или для поддержания нормального диапазона уровней глюкозы, могут приводить к уменьшению количества миом матки, уменьшению размера одной или нескольких миом матки, или предотвращению роста миомы матки, или любой их комбинации во время и/или после лечения. В некоторых вариантах осуществления размер одной или нескольких миом матки уменьшается до неопределяемого, и/или количество миом матки уменьшается до нуля. Размер и/или количество миом матки можно оценить, например, с помощью трансвагинального ультразвукового исследования, ультразвукового исследования органов брюшной полости, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии или лапароскопии. В некоторых вариантах осуществления у женщины в пременопаузе с симптоматической миомой матки или симптоматическим эндометриозом эндометрий у женщины подавляется в результате лечения в соответствии со способами, описанными выше, такими как лечение одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением антагониста ГнРГ (таких как потеря минеральной плотности кости, вазомоторные симптомы (такие как ночная потливость или приливы), вульвовагинальная атрофия, сухость влагалища, усталость, недомогание или головная боль), или для поддержания липидного профиля, или для поддержания нормального диапазона уровней глюкозы.

[0519] Введение комбинации, как представлено в данном документе в описанных выше способах, таких как лечение одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением антагониста ГнРГ (таких как потеря минеральной плотности кости, вазомоторные симптомы (такие как ночная потливость или приливы), вульвовагинальная атрофия, сухость влагалища, усталость, недомогание или головная боль), или поддержание липидного профиля, или поддержание нормального диапазона уровней глюкозы, может приводить к подавлению выработки эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе. Например, в некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель, по меньшей мере 12 последовательных недель или по меньшей мере 16 последовательных недель введения комбинации выработка эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. В некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели

введения комбинации выработка эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. Подавление выработки эстрогена яичниками может быть продемонстрировано по уровням эстрогена в крови, которые находятся в постменопаузальном диапазоне, таким как уровни эстрадиола <20 пг/мл, у субъекта, которому вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль без совместного введения гормон-заместительного препарата. Подавление выработки эстрогена яичниками у субъекта, которому совместно вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат, содержащий эстрадиол или эквивалент эстрадиола, может быть продемонстрировано по уровням эстрадиола в крови от 20 пг/мл до 50 пг/мл. В некоторых вариантах осуществления, например, у женщин, которым вводят более высокую дозу гормон-заместительного препарата (содержащего, например, до 5 мг эстрадиола или эквивалента эстрадиола), подавление выработки эстрогена яичниками у женщины, которой совместно вводят Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат, может быть продемонстрировано по уровням эстрадиола в крови от 55 пг/мл до 150 пг/мл. Подавление выработки эстрогена яичниками также может быть продемонстрировано с помощью ультразвука, показывающего отсутствие роста фолликулов яичника, и/или по наличию аменореи.

[0520] Способы, описанные выше, такие как лечение одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением антагониста ГнРГ (таких как потеря минеральной плотности кости, вазомоторные симптомы (такие как ночная потливость или приливы), вульвовагинальная атрофия, вагинальная сухость, усталость, недомогание или головная боль), или поддержание липидного профиля, или поддержание нормального диапазона уровней глюкозы, могут привести к тому, что концентрация эстрадиола в сыворотке женщины в пременопаузе будет находиться в определенном диапазоне. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации приводит к тому, что концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе будет находиться в пределах от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл между суточными дозами комбинации. В некоторых вариантах осуществления концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель или по меньшей мере 12 последовательных недель введения комбинации. В одном варианте осуществления концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл между

суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации.

[0521] Введение комбинации, как представлено в данном документе в описанных выше способах, таких как лечение одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением антагониста ГнРГ (таких как потеря минеральной плотности кости, вазомоторные симптомы (такие как ночная потливость или приливы), вульвовагинальная атрофия, сухость влагалища, усталость, недомогание или головная боль), или поддержание липидного профиля, или поддержание нормального диапазона уровней глюкозы может приводить к подавлению выработки прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе. Например, в некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель, по меньшей мере 12 последовательных недель или по меньшей мере 16 последовательных недель введения комбинации выработка прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. В некоторых вариантах осуществления через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации выработка прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе подавляется. Подавление выработки прогестерона яичниками может быть продемонстрировано, например, по уровням прогестерона в крови, которые находятся в постменопаузальном диапазоне, например, по уровням прогестерона <2 нг/мл, у женщины, которой не вводили прогестерон. Подавление выработки прогестерона яичниками также может быть продемонстрировано с помощью ультразвука, показывающего отсутствие роста фолликулов яичников, и/или по наличию аменореи.

[0522] Способы, описанные выше, такие как лечение одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением антагониста ГнРГ (таких как потеря минеральной плотности кости, вазомоторные симптомы (такие как ночная потливость или приливы), вульвовагинальная атрофия, вагинальная сухость, усталость, недомогание или головная боль), или поддержание липидного профиля, или поддержание нормального диапазона уровней глюкозы, могут привести к тому, что концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе будет находиться в определенном диапазоне. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации приводит к тому, что концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе будет составлять менее чем около 5 нг/мл, менее чем около 4 нг/мл, менее чем около 3 нг/мл, менее чем около 2 нг/мл или менее чем около 1 нг/мл между суточными дозами комбинации. В определенных вариантах осуществления концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в

пременопаузе составляет менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели, по меньшей мере 8 последовательных недель или по меньшей мере 12 последовательных недель введения комбинации. В одном варианте осуществления концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации через по меньшей мере 4 последовательные недели введения комбинации.

[0523] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов введение комбинации приводит к любой комбинации подавления выработки эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе, подавления выработки прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе или концентрации прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации, как описано выше.

[0524] Любая из описанных в данном документе комбинаций может быть подходящей для лечения симптомов и/или состояний, описанных выше, например, для лечения одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением антагониста ГнРГ (таких как потеря минеральной плотности кости, вазомоторные симптомы (такие как ночная потливость или приливы), вульвовагинальная атрофия, сухость влагалища, усталость, недомогание или головная боль), либо для поддержания липидного профиля, либо для поддержания нормального диапазона уровней глюкозы. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит от около 10 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 50 мг или от около 30 мг до около 50 мг Соединения 1, например, около 10 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг или около 60 мг, или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Гормон-заместительный препарат может содержать, например, эстрадиол или эквивалент эстрадиола, или прогестин, или любую их комбинацию, как описано в данном документе. В определенных вариантах комбинация содержит от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола, например, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг, около 1,75 мг или около 2 мг эстрадиола, или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг, например, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг или около 5 мг или прогестина. В некоторых вариантах осуществления комбинацию вводят один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель. Комбинация, содержащая Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный

препарат, может вводиться в виде комбинации с фиксированной дозой или может представлять собой две или более отдельные дозы, которые вводятся совместно.

[0525] Гормон-заместительный препарат может содержать эстрадиол или эквивалент эстрадиола, прогестин или любую их комбинацию. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит эстрадиол или эквивалент эстрадиола. В других вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит прогестин. Прогестин может представлять собой, например, норэтистерон, ацетат норэтистерона, норгестимат, норгестрел, левоноргестрел, дроспиренон, медроксипрогестерон, прогестерон, ципротерон, дезогестрел, этоногестрел, ацетат номегестрола, ацетат медроксипрогестрона, промегестон или диеногест. Эквиваленты эстрадиола могут представлять собой, например, конъюгированные лошадиные эстрогены, синтетические конъюгированные эстрогены, этерифицированные эстрогены (например, ципионат, валерат эстрадиола, ацетат эстрадиола, бензоат эстрадиола), эстропипат, этинилэстрадиол, эстрон, эстриол, стерол, местранол, моксестрол, хинестрол, метилстрадиол, тиболон или стилбестрол. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит как эстрадиол или эквивалент эстрадиола, так и прогестин. Прогестин может представлять собой, например, норэтистерон или его соль.

[0526] В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, гормон-заместительный препарат содержит от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина. Например, в некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит около 0,01 мг, около 0,05 мг, около 0,1 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг, около 2 мг, около 2,25 мг, около 2,5 мг, около 2,75 мг, около 3,0 мг, около 3,25 мг, около 3,5 мг, около 3,75 мг, около 4,0 мг, около 4,25 мг, около 4,5 мг, около 4,75 мг или около 5 мг прогестина. В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,1 мг до около 0,5 мг прогестина, например, около 0,1 мг, около 0,2 мг, около 0,3 мг, около 0,4 мг или около 0,5 мг прогестина. В некоторых вариантах осуществления прогестин представляет собой соль норэтистерона, например, ацетат норэтистерона. В определенных вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит около 0,5 мг ацетата норэтистерона. В других вариантах осуществления комбинация содержит от около 0,625 мг до около 5 мг ацетата номегестрола, или от около 0,05 мг до около 0,5 мг левоноргестрела, или от около 0,5 мг до около 5 мг диеногеста.

[0527] В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола. Например, в некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,5 мг до около 1 мг, от около 0,5 мг до около 1,5 мг, от около 1 мг до около 1,5 мг, от около 1 мг до около 2 мг, от около 1,5 мг до около 2 мг, около 0,5 мг, около 0,75 мг, около 1 мг, около 1,25 мг, около 1,5 мг или около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола.

[0528] В одном варианте осуществления гормон-заместительный препарат содержит от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина. В определенном варианте осуществления прогестин представляет собой норэтистерон или его соль в количестве от около 0,1 мг до около 0,5 мг. В одном варианте осуществления прогестин представляет собой ацетат норэтистерона (NETA). В определенных вариантах осуществления комбинация содержит около 0,5 мг NETA.

[0529] В одном варианте осуществления комбинация содержит около 0,5 мг NETA, около 1 мг эстрадиола и около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

[0530] В некоторых вариантах осуществления существует популяция женщин в пременопаузе, для которых от около 0,5 мг до около 2 мг, от около 0,5 мг до около 1,5 мг, от около 0,5 мг до около 1 мг или от около 1 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола не обеспечивает адекватного лечения одного или нескольких побочных эффектов гипоэстрогенного состояния (например, потери минеральной плотности кости, одного или нескольких вазомоторных симптомов, вульвовагинальной атрофии, сухости влагалища, усталости, недомогания или головной боли). Также может существовать популяция женщин в пременопаузе, которые испытывают один или несколько побочных эффектов от введения антагониста ГнРГ (например, потерю минеральной плотности кости, один или несколько вазомоторных симптомов, вульвовагинальную атрофию, сухость влагалища, усталость, недомогание или головную боль), когда их уровень эстрадиола в сыворотке составляет от 20 пг/мл до 50 пг/мл, и для которых этот опыт оказывает более негативное влияние на их качество жизни, чем у других женщин. Таким образом, некоторые женщины могут предпочесть введение более высокой дозы гормон-заместительного препарата, так что их средний суточный уровень эстрадиола в сыворотке циркулирующей крови составит от около 55

пг/мл до около 150 пг/мл, например, около 55 пг/мл, около 60 пг/мл, около 65 пг/мл, около 70 пг/мл, около 75 пг/мл, около 80 пг/мл, около 85 пг/мл, около 90 пг/мл, около 95 пг/мл, около 100 пг/мл, около 105 пг/мл, около 110 пг/мл, около 115 пг/мл, около 120 пг/мл, около 125 пг/мл, около 130 пг/мл, около 135 пг/мл, около 140 пг/мл, около 145 пг/мл или около 150 пг/мл. Введение более высокой дозы гормон-заместительного препарата может достигать таких среднесуточных уровней эстрадиола в сыворотке циркулирующей крови и может дополнительно снижать один или более побочных эффектов от введения антагониста ГнРГ, чем введение более низкой дозы гормон-заместительного препарата. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления комбинация, которую вводят перорально ежедневно женщине в пременопаузе, содержит от около1,5 мг до около 5,0 мг, от около 2 мг до около 5 мг, от около 3 мг до около 5, от около 4 мг до около 5 мг, от около 1,5 мг до около 4 мг, от около 2 мг до около 4 мг, от около 3 мг до около 4 мг, от около 1,5 мг до около 3 мг или от около 2 мг до около 3 мг эстрадиола или эквивалента эстрадиола. Например, в некоторых вариантах осуществления комбинация содержит около 1,5 мг, около 1,75 мг, около 2,0 мг, около 2,25 мг, около 2,5 мг, около 2,75 мг, около 3,0 мг, около 3,25 мг, около 3,5 мг, около 3,75 мг, около 4,0 мг, около 4,25 мг, около 4,5 мг, около 4,75 мг или около 5 мг эстрадиола или эквивалента эстрадиола.

[0531] Комбинация Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата может вводиться перорально женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель, по меньшей мере 36 последовательных недель, по меньшей мере 48 последовательных недель, по меньшей мере 72 последовательных недель или по меньшей мере 96 последовательных недель в способе лечения симптомов и/или состояний, описанных выше, таком как лечение одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением антагониста ГнРГ (таких как потеря минеральной плотности кости, вазомоторные симптомы (такие как ночная потливость или приливы), вульвовагинальная атрофия, сухость влагалища, усталость, недомогание или головная боль), или поддержание липидного профиля, или поддержание нормального диапазона уровней глюкозы. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации приостанавливается для зачатия и/или беременности. Введение комбинации может возобновиться после родов. В определенных вариантах осуществления минеральная плотность кости женщины в пременопаузе во время лечения согласно одному из вышеуказанных способов находится в пределах ± 3% или ± 2% от минеральной плотности кости до начала лечения.

[0532] В некоторых вариантах осуществления после введения доз 40 мг в день в течение 28 последовательных дней Соединения 1 и от 0,01 мг до 5 мг в день по меньшей мере одного из эстрогена и прогестагена потеря минеральной плотности кости минимизируется. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[0533] В данном документе представлены способы лечения одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением антагонистов ГнРГ. Дополнительные побочные эффекты, связанные с введением антагониста ГнРГ, включают в себя вазомоторные симптомы, приливы, сухость влагалища и снижение либидо.

[0534] В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят совместно с лекарственным препаратом, чтобы противодействовать любому снижению либидо, вызываемому антагонистом ГнРГ, возможно, в виде отдельных пероральных дозированных форм и предпочтительно в виде фиксированной комбинированной пероральной дозированной формы. Такие лекарственные препараты для увеличения женского либидо позволяют субъекту поддерживать сексуальную активность в период лечения. Эти лекарственные препараты включают в себя агонисты рецептора 5-HT_{1a}, такие как флибансерин. Подобно Соединению 1, флибансерин вводится перорально один раз в день. В другом варианте осуществления агонист рецептора 5-HT_{1a}, такой как флибансерин, вводят совместно с гормон-заместительным препаратом и Соединением 1, возможно, в виде отдельных пероральных дозированных форм и предпочтительно в виде фиксированной комбинированной пероральной дозированной формы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль Соединения 1 вводится совместно с лекарственным препаратом.

[0535] В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят совместно с по меньшей мере одним соединением, чтобы уменьшить частоту возникновения приливов у субъектов, возможно, в виде отдельных пероральных дозированных форм и предпочтительно в виде фиксированной комбинированной пероральной дозированной формы. В одном варианте осуществления по меньшей мере одно соединение для уменьшения приливов выбрано из группы, состоящей из габапентина, прегабалина, венлафаксина, флуоксетина, пароксетина, аспирина (включая аспирин с энтеросолюбильным и не энтеросолюбильным покрытием) и антагонистов рецептора NK3. В другом варианте осуществления по меньшей мере одно соединение для уменьшения приливов вводят совместно с Соединением 1 и гормон-заместительным препаратом, возможно, в виде отдельных

пероральных дозированных форм и предпочтительно в виде фиксированной комбинированной пероральной дозированной формы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль Соединения 1 вводится совместно с соединением.

[0536] В одном варианте осуществления с помощью способов лечения по данному изобретению могут быть обеспечены преимущества для сердца. Кроме того, способы лечения по данному раскрытию могут быть полезны при коррекции пола/гендерном переходе. Кроме того, способы лечения по данному раскрытию могут быть полезны для сохранения фертильности во время химиотерапии.

[0537] Дополнительные побочные эффекты, связанные с введением антагониста ГнРГ, могут включать в себя вазомоторные симптомы, приливы, сухость влагалища и снижение либидо.

VIII. Фармацевтические композиции

[0538] Некоторые из представленных в данном документе способов включают в себя введение женщине в пременопаузе комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата. Эти способы могут включать в себя лечение одного или нескольких из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз; обильное менструальное кровотечение; боль, связанная с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом; или женщина в пременопаузе с симптомами миомы матки или эндометриоза. Способы могут также включать в себя поддержание минеральной плотности кости; лечение приливов, ночной потливости или других вазомоторных симптомов; поддержание одного или обоих из липидного профиля или диапазона уровней глюкозы в крови; лечение одной или обеих из вульвовагинальной атрофии или сухости влагалища; лечение усталости или недомогания; лечение головной боли или способ контрацепции у женщины в пременопаузе, которая получает лечение от одного или нескольких из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильные менструальные кровотечения. Способы могут дополнительно включать в себя достижение аменореи, предотвращение выкидыша, улучшение фертильности или лечение анемии.

[0539] Комбинация, вводимая по любому из способов, описанных в данном документе, может представлять собой единичную дозированную форму или содержать отдельные дозированные формы, которые вводятся совместно. Отдельные дозированные формы

могут представлять собой отдельные физические формы, например, две, три, четыре, пять или более отдельных таблеток. Например, в некоторых вариантах осуществления комбинация содержит одну таблетку, содержащую Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль; и вторую таблетку, содержащую гормон-заместительный препарат (например, эстрадиол и NETA); или вторую и третью таблетку, содержащие гормон-заместительный препарат (например, вторую таблетку, содержащую эстрадиол, и третью таблетку, содержащую NETA).

[0540] Совместное введение отдельных дозированных форм может включать в себя введение одновременно или через некоторое время, например, введение отдельных дозированных форм с разницей в 30 минут или менее, с разницей в 20 минут или менее, с разницей в 15 минут или менее, с разницей в 10 минут или менее или с разницей в 5 минут или менее.

[0541] В соответствии с данным раскрытием предложено несколько способов, которые включают в себя лечение миомы матки у субъекта, уменьшение менструальной кровопотери, связанной с миомой матки, или достижение аменореи у субъекта, подавление половых гормонов у субъекта или уменьшение потери минеральной плотности кости у субъекта, вызванной введением антагониста ГнРГ, уменьшение вазомоторных симптомов или приливов у субъекта и уменьшение симптомов снижения либидо у субъекта. Все такие способы могут в некоторых вариантах осуществления иметь большую продолжительность, например, последовательные периоды в течение 48 недель или более, последовательные периоды в течение 52 недель или более, последовательные периоды в течение 76 недель или более, последовательные периоды в течение 104 недель или более или последовательные периоды в течение 128 недель или более.

[0542] Гормон-заместительный препарат иногда называют возвратной терапией или возвратной заместительной гормональной терапией. Совместное введение гормон-заместительного препарата позволит смягчить или избежать одного или нескольких побочных эффектов или симптомов, обычно связанных с антагонистом ГнРГ, таких как потеря минеральной плотности кости и вазомоторные симптомы или приливы. Гормон-заместительный препарат вводят совместно с Соединением 1, возможно, в виде отдельной пероральной дозированной формы или в виде фиксированной комбинированной пероральной дозированной формы.

[0543] В частности, терапия пероральной дозированной формой с фиксированной комбинацией в сравнении с отдельными дозированными формами, которые вводятся совместно, может помочь обеспечить правильное введение как Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, так и гормон-заместительных препаратов и в правильных соотношениях. В частности, терапия пероральной дозированной формой с фиксированной комбинацией может улучшить соблюдение пациентом режима лечения. Кроме того, пероральная дозированная форма с фиксированной комбинацией может улучшить результаты лечения пациента, помогая всегда принимать возвратную терапию для устранения известных побочных эффектов, таких как потеря минеральной плотности кости и приливы. Кроме того, пероральная дозированная форма с фиксированной комбинацией может иметь преимущество перед терапиями, которые нельзя вводить в виде одной комбинированной дозированной формы или таблетки один раз в день. Кроме того, данная оптимальная терапия может обеспечить быстрое включение и выключение во время прерывистого лечения, может помочь поддерживать сексуальную активность женщины и может помочь сохранить фертильность в будущем. Кроме того, во время такого лечения уровни эстрадиола у женщины могут контролироваться.

[0544] В некоторых вариантах осуществления для проведения терапии (например, лечения миомы матки, эндометриоза, аденомиоза, обильного менструального кровотечения или боли в области таза) может быть важно, чтобы Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль и гормон-заместительный препарат комбинировались при каждом введении. Эффективность лечения антагонистом ГнРГ без неблагоприятных эффектов гипоэстрогенного состояния может потребовать последовательного и правильного приема пациентом как Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, так и гормон-заместительного препарата без случайного приема только одного из них или приема в неверном соотношении. Таким образом, чтобы помочь обеспечить такое лечение, способ введения одного состава Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата может быть очень полезным. Таким образом, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль и гормон-заместительный препарат могут вводиться в виде единичной дозированной формы. Альтернативно, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль и гормон-заместительный препарат могут вводиться в виде комбинации отдельных дозированных форм, например, с разницей в 15 минут. Отдельные дозированные формы могут содержать отдельные физические формы, например, 2 отдельные таблетки, где одна

таблетка содержит Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, а другая таблетка содержит гормон-заместительный препарат.

[0545] В соответствии с этим раскрытием предложено несколько способов, которые включают в себя: способ лечения эндометриоза у субъекта; способ уменьшения боли, связанной с эндометриозом, у субъекта, включая неменструальную боль в области таза, дисменорею и диспареунию; способ уменьшения менструального кровотечения, связанного с эндометриозом, или достижения аменореи у субъекта; способ подавления половых гормонов у субъекта; способ уменьшения потери минеральной плотности кости у субъекта, вызванной введением антагониста ГнРГ субъекту; способы уменьшения вазомоторных симптомов или приливов у субъекта и способ уменьшения симптомов пониженного либидо у субъекта. Способы включают в себя введение субъекту от 10 мг до 60 мг в день Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1. В отношении способа подавления полового гормона у субъекта, половой гормон предпочтительно представляет собой эстрадиол. Кроме того, лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) могут подавляться у субъекта в дополнение к эстрадиолу. Кроме того, постовуляторное повышение прогестерона у субъекта может быть подавлено.

[0546] Соответственно, пероральная дозированная форма или продукт с фиксированной комбинацией по сравнению с отдельными дозированными формами, которые вводятся совместно, могут обеспечить правильное введение как Соединения 1, так и гормон-заместительного препарата. Кроме того, дозированные формы для перорального применения по настоящему изобретению, содержащие Соединение 1 в желаемой дозировке 40 мг и гормон-заместительный препарат в количестве не более 5 мг, могут представлять собой одно решение для длительного лечения миомы матки или эндометриоза. В других вариантах осуществления соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1 вводят совместно с гормон-заместительным препаратом.

[0547] В некоторых вариантах осуществления, как используется в данном документе, пероральные дозированные формы представляют собой твердые (включая мягкие) препараты, включая, но не ограничиваясь ими, таблетки, капсулы, каплеты, пилюли, гранулы, растворимые в полости рта пленки, пастилки, жевательные резинки и порошки.

Предпочтительная пероральная дозированная форма представляет собой таблетку или капсулу.

А. Гормон-заместительный препарат

[0548] Гормон-заместительный препарат в пероральной дозированной форме с фиксированной комбинацией может представлять собой один компонент, а именно — прогестаген. Прогестагены включают в себя, но не ограничиваются ими, прогестерон и синтетические прогестины, такие как ацетат норэтиндрона (также известный как ацетат норэтистерона или NETA), норгестимат, норгестрел, левоноргестрел, дроспиренон, медроксипрогестерон, ципротерон, дезогестрел и этоногестрел. В одном варианте осуществления гормон-заместительный препарат представляет собой NETA.

[0549] Гормон-заместительный препарат также может содержать эстроген. Эстроген включает в себя, но не ограничивается ими, стероидные эстрогены, такие как эстрадиол, эстрон, эстриол, эстетрол, сложные эфиры эстрадиола, такие как ципионат, валерат эстрадиола, ацетат эстрадиола и бензоат эстрадиола, этинилэстрадиол и производные, такие как местранол, моксестрол и хинестрол, и другие эстрогены, такие как метилэстрадиол. Эстроген в гормон-заместительном препарате также может быть нестероидным эстрогеном, включая, но не ограничиваясь ими, стилбестрол-эстрогены. В пероральной дозированной форме или продукте, которые содержат 40 мг Соединения 1, эстроген может присутствовать в количестве от 0,1 мг до 2 мг.

[0550] Предпочтительным гормон-заместительным препаратом является эстроген, прогестаген или их комбинация. В одном варианте осуществления эстроген представляет собой эстрадиол. В другом предпочтительном варианте осуществления эстроген представляет собой эстрадиол, а прогестерон представляет собой NETA. В других вариантах осуществления эстроген представляет собой эквивалент эстрадиола.

[0551] Конкретная доза гормон-заместительного препарата может зависеть от конкретного используемого эстрогена и/или прогестагена. Когда гормон-заместительный препарат в фиксированной дозированной форме представляет собой только прогестин, количество гормон-заместительного препарата может быть не более 5 мг, например, от 0,01 мг до 5 мг. В одном варианте осуществления количество гормон-заместительного препарата составляет от 0,05 мг до 2,5 мг. В варианте осуществления настоящего изобретения, в котором комбинированный продукт с фиксированной дозой рекомендуется

для использования при лечении миомы матки, а гормон-заместительный препарат представляет собой только NETA, NETA может присутствовать в количестве до 5 мг.

[0552] Когда гормон-заместительный препарат в фиксированной дозированной форме представляет собой комбинацию эстрогена и прогестагена, в одном варианте осуществления фиксированная доза 40 мг Соединения 1 вводится совместно с комбинацией от 0,1 мг до 2 мг эстрадиола и от 0,1 мг до 0,5 мг NETA. В другом варианте осуществления 40 мг Соединения 1 вводят совместно с комбинацией 2 мг эстрадиола и 0,5 мг NETA. В еще одном варианте осуществления 40 мг Соединения 1 вводят совместно с комбинацией 1,5 мг эстрадиола и 0,5 мг NETA. В предпочтительном варианте осуществления 40 мг Соединения 1 вводят совместно с комбинацией 1 мг эстрадиола и 0,5 мг NETA. В другом варианте осуществления гормон-заместительный препарат представляет собой комбинацию 0,5 мг эстрадиола и 0,1 мг NETA. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1 вводят совместно с гормон-заместительным препаратом.

[0553] В некоторых вариантах осуществления эстрадиол и NETA можно вводить один раз в день и в течение того же периода, что и Соединение 1. Как и в случае Соединения 1, эстрадиол и NETA можно использовать для долгосрочного введения, например, последовательных периодов в течение 48 недель или более, последовательных периодов в течение 76 недель или более, последовательных периодов в течение 104 недель или более или последовательных периодов в течение 128 недель или более.

[0554] Предполагается, что в дополнение к вышеперечисленным гормон-заместительным препаратам могут использоваться другие ингредиенты для смягчения или предотвращения побочных эффектов, обычно связанных с антагонистом ГнРГ. Например, добавки с кальцием, кальцитонин, добавки с витамином D, стронций или терапии, такие как бисфосфонаты, могут вводиться совместно с пероральной дозированной формой, чтобы минимизировать потерю минеральной плотности кости, которая может возникнуть при использовании антагониста ГнРГ.

[0555] В вариантах осуществления для лечения миомы матки такие возможные другие ингредиенты могут включать в себя: селективный модулятор рецепторов эстрогена (SERM), селективный модулятор рецепторов прогестерона (SPRM), промотор дофамина и силибины. В некоторых вариантах осуществления для примера, но не для ограничения, SERM может представлять собой ралоксифен, SPRM может представлять собой

вилапризан, асоприснил или ацетат улипристала, а промотор дофамина может представлять собой бромкриптин.

[0556] Доза 1 мг эстрогена может быть достаточной для защиты от потери минеральной плотности кости. Тем не менее, из-за кардиозащитных эффектов, обеспечиваемых эстрогеном, молодые пациентки, получающие низкую дозу эстрогена, а именно дозу эстрогена в 1 мг, могут столкнуться с повышенным сердечно-сосудистым риском, особенно при длительном применении гормон-заместительного препарата. Кроме того, женщины в возрасте от 20 до 30 лет, которые получают дозы 1 мг эстрогена в течение длительного периода времени, могут подвергаться риску преждевременной недостаточности функции яичников из-за низкого уровня эстрогена. По этим причинам молодым женщинам может потребоваться доза выше 1 мг эстрогена и, возможно, до 2 мг эстрогена, чтобы защитить их от этих побочных эффектов. Таким пациенткам врачи могут начинать дозировку эстрогена с 1 мг и увеличивать такую дозировку, возможно, до 2 мг эстрогена при условии, что симптомы у субъекта (например, боли, связанные с эндометриозом, включая неменструальную боль в области таза, дисменорею и диспареунию; ОМК; боли, связанные с миомой матки или аденомиозом) не возобновляются. Для молодых женщин, чем выше переносимая доза гормон-заместительного препарата, тем лучше ожидаемое воздействие на здоровье костей и сердечно-сосудистой системы. Гипоэстрогенные симптомы могут привести к потере минеральной плотности кости, вазомоторным симптомам, усталости, недомоганию и головной боли. Могут существовать некоторые пациентки, у которых гормон-заместительный препарат, содержащий до 2 мг эстрадиола или эквивалента эстрадиола, более адекватно лечит один или несколько гипоэстрогенных симптомов, чем гормон-заместительный препарат, содержащий 1 мг или менее эстрадиола или эквивалента эстрадиола.

B. Соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль

[0557] В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, комбинация содержит от около 10 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 50 мг, от около 30 мг до около 50 мг или около 40 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Например, комбинация может содержать около 10 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг или около 60 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления

комбинация содержит около 40 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Эти способы могут включать в себя лечение одного или нескольких из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз; обильное менструальное кровотечение или боль, связанная с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом, у женщины в пременопаузе. Способы могут также включать в себя поддержание минеральной плотности кости; лечение приливов, ночной потливости или других вазомоторных симптомов; поддержание одного или обоих из липидного профиля или диапазона уровней глюкозы в крови; лечение одной или обеих из вульвовагинальной атрофии или сухости влагалища; лечение усталости или недомогания; лечение головной боли или способ контрацепции у женщины в пременопаузе, которая получает лечение от одного или нескольких из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильные менструальные кровотечения. Способы могут дополнительно включать в себя достижение аменореи, предотвращение выкидыша, улучшение фертильности или лечение анемии.

[0558] В некоторых вариантах осуществления существует популяция женщин в пременопаузе, для которых от 10 мг до 60 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли не обеспечивают адекватного лечения их симптома и/или состояния (например, эндометриоза; миомы матки; аденомиоза; обильного менструального кровотечения; боли, связанной с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом; или одного или нескольких других симптомов, связанных с эндометриозом, миомой матки, аденомиозом; или одного или нескольких побочных эффектов введения антагониста ГнРГ). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления комбинация, вводимая перорально ежедневно женщине в пременопаузе, содержит от около 65 мг до около 140 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления комбинация, вводимая перорально ежедневно женщине в пременопаузе, содержит от около 65 мг до около 120 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Например, в некоторых вариантах осуществления комбинация содержит около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг или около 140 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

[0559] В некоторых вариантах осуществления следует отметить, что предпочтительным является количество 40 мг, а не 10 мг или 20 мг Соединения 1, так как оно может быть достаточно эффективным для удовлетворения потребностей большинства пациентов, которым, возможно, потребуется лечение. Другими словами, если используется 10 мг или 20 мг Соединения 1, такие дозы могут обеспечить удовлетворительное лечение только для меньшинства пациентов при лечении миомы матки, или эндометриоза, или других симптомов и состояний, описанных выше. Было показано, что процент пациентов с полным ответом при таких дозах составляет 21–44% для миомы матки, и, следовательно, они могут не являться эффективным лечением для большинства пациентов. Процент пациентов с полным ответом при таких дозах может не представлять эффективное лечение для большинства пациентов с эндометриозом. В некоторых вариантах осуществления вводят соответствующее количество фармацевтической соли Соединения 1.

[0560] В другом варианте осуществления Соединение 1 можно вводить в форме пероральной тонкой растворяющейся пленки, которая: 1) прилипает к внутренней части щеки пациента; 2) растворяется на языке пациента; или 3) является сублингвальной, то есть находится под языком пациента.

[0561] В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение Соединения 1 к гормон-заместительному препарату может составлять от 10:01 до 10:5 или от 60:0,01 до 60:5. В определенных вариантах осуществления весовое соотношение дозы может составлять от 40:0,01 до 40:5. В некоторых вариантах осуществления вводят соответствующее количество фармацевтической соли Соединения 1.

[0562] В некоторых вариантах осуществления для лечения миомы матки или эндометриоза может быть желательно обеспечить хроническое лечение или длительную терапию, возможно, более низкими дозами Соединения 1, например, 20 мг в день или 10 мг в день. Уровень одного или двух гормонов в дозированном продукте с 20 мг Соединения 1, который необходим для уменьшения потери минеральной плотности кости, может быть таким же или меньшим, чем уровень, необходимый для комбинированного продукта с 40 мг Соединения 1. Выбранный гормон-заместительный препарат может содержать один из нескольких ранее перечисленных прогестагенов и может также содержать один из нескольких ранее перечисленных эстрогенов. Например, пероральный дозированный продукт, содержащий 20 мг Соединения 1, может содержать от 0,25 мг до 5 мг только NETA или от 0,05 мг до 2 мг эстрадиола и от 0,05 мг до 0,5 мг NETA. В

некоторых вариантах осуществления вводят соответствующее количество фармацевтической соли Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления хроническая или долгосрочная терапия предназначена для лечения аденомиоза или обильного менструального кровотечения.

[0563] В зависимости от одного или нескольких из следующих факторов: тяжесть симптомов, возраст субъекта, вес и чувствительность, продолжительность и интервалы введения могут быть изменены. Однако для применения при лечении миомы матки или эндометриоза суточная доза может представлять собой фиксированное количество, обычно от 10 мг до 60 мг Соединения 1, предпочтительно от 20 мг до 50 мг и наиболее предпочтительно 40 мг, вводимое предпочтительно один раз в день. Для применения при лечении аденомиоза или обильных менструальных кровотечений суточная доза может представлять собой фиксированное количество, обычно от 10 мг до 60 мг Соединения 1, предпочтительно от 20 мг до 50 мг и наиболее предпочтительно 40 мг, вводимое предпочтительно один раз в день.

C. Вспомогательные вещества

[0564] Пероральные дозированные формы могут быть твердыми (включая мягкие) препаратами, включая, но не ограничиваясь ими, таблетки, капсулы, каплеты, пилюли, пастилки, жевательные резинки, гранулы и порошки. Предпочтительная пероральная дозированная форма представляет собой таблетку или капсулу. Пероральная дозированная форма может содержать Соединение 1 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления дозированная форма для перорального применения содержит фармацевтически приемлемую соль Соединения 1 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0565] Необходимые вспомогательные вещества могут представлять собой смесь вспомогательных веществ и их количества, которые оптимизируют эффективность композиции. Следующие компоненты являются основными вспомогательными веществами и включают в себя различные органические или неорганические вспомогательные вещества или вещества-носители, включая, но не ограничиваясь ими, один или несколько наполнителей или разбавителей, смазывающих веществ, связующих веществ, поверхностно-активных веществ, регуляторов pH, подсластителей, ароматизаторов и дезинтегрантов. Может присутствовать пленочное покрытие с фармацевтическими добавками, включая, но не ограничиваясь ими, один или несколько

пленкообразователей, основы для покрытий, добавки для покрытий, пластификаторы, органические кислоты, пигменты или антиоксиданты, светозащитные агенты, средства для улучшения текучести или полирующие агенты и красители.

[0566] Разбавители для использования в настоящем раскрытии включают в себя органические материалы и неорганические материалы, включая, но не ограничиваясь ими, декстрозу, лактозу, маннит, D-маннит (например, PEARLITOL 50C, PEARLITOL 100SD, PEARLITOL 200SD, PEARLITOL 300 DC и PEARLITOL 400DC), натрий крахмал, сахарозу, фосфат кальция, безводный фосфат кальция, осажденный карбонат кальция, сульфат кальция, карбонат кальция, силикат кальция, сорбит, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, частично прежелатинизированный крахмал, прежелатинизированный крахмал, пористый крахмал и кальция крахмалкарбонат. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой маннит.

[0567] Разбавители или наполнители для использования в настоящем раскрытии могут включать в себя органические материалы и неорганические материалы, включая, но не ограничиваясь ими, гидроксипропилцеллюлозу, кристаллическую целлюлозу (например, CEOLUS KG-802 (класс: KG-802) и CEOLUS PH-302 (класс: PH-302)), кристаллическую целлюлозу (частицы), кристаллическую целлюлозу (мелкие частицы), микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (например, гипромеллозу 2910), крахмал, желатин, сахарозу, декстрин, лактозу, повидон (поливинилпирролидон), кополивидон, гуммиарабик, альгинат натрия и карбоксиметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой D-маннит. В некоторых вариантах осуществления разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой лактозу.

[0568] Связующие вещества для использования в настоящем раскрытии включают в себя, но не ограничиваются ими, гидроксипропилцеллюлозу, кристаллическую целлюлозу (например, CEOLUS KG-802 (класс: KG-802) и CEOLUS PH-302 (класс: PH-302)), кристаллическую целлюлозу (частицы), кристаллическую целлюлозу (мелкие частицы), микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (например, гипромеллозу 2910), крахмал, желатин, сахарозу, декстрин, лактозу, повидон (поливинилпирролидон) и кополивидон. Натуральные и синтетические смолы, которые можно использовать в качестве связующих веществ, включают в себя, но не

ограничиваются ими, гуммиарабик, альгинат натрия и карбоксиметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления связующее вещество представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах связующее вещество представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

[0569] Разрыхлители для использования в настоящем изобретении, включают в себя, но не ограничиваются ими, поперечно-сшитые полимеры, такие как сшитый поливинилпирролидон (кросповидон), сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия (кроскармеллоза натрия), сшитая кармеллоза натрия, микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза кальция, карбоксиметилкрахмал натрия и крахмалгликолят натрия. Дополнительные разрыхлители для использования в настоящем раскрытии включают в себя, но не ограничиваются ими, кукурузный крахмал, карбоксиметилкрахмал натрия, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (L-HPC), гидроксипропилкрахмал и алюмометасиликат магния. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой крахмалгликолят натрия. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия.

[0570] Смазывающие вещества для использования в настоящем раскрытии включают в себя, но не ограничиваются ими, стеарат магния; стеариновую кислоту; стеарилфумарат натрия; триэтилцитрат; неорганические смазывающие вещества, а именно: тальк, коллоидный диоксид кремния и высокодисперсный диоксид кремния; полимерные смазывающие вещества, такие как полиэтиленгликоль, ПЭГ 4000 и ПЭГ 6000; минеральные масла и гидрогенизированные растительные масла. Однако могут быть использованы другие соединения, такие как жирные кислоты и их соли металлов, сложные эфиры жирных кислот и их соли, органические воски, полимеры и неорганические вещества. Пригодные жирные кислоты включают в себя, но не ограничиваются ими, лауриновую кислоту, пальмитиновую кислоту и стеариновую кислоту. Пригодные соли металлов включают в себя, но не ограничиваются ими, соли кальция, магния и цинка. Пригодные сложные эфиры жирных кислот включают в себя, но не ограничиваются ими, сложные эфиры глицеридов, такие как глицерилмоностеарат, глицерилтрибегенат, глицерилпальмитостеарат и глицерилдибегенат. Пригодные сложные эфиры сахаров включают в себя, но не ограничиваются ими, сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, моностеарат сорбитана и монопальмитат сахарозы. Их пригодные соли включают в себя, но не ограничиваются ими, олеат натрия, бензоат

натрия, ацетат натрия, лаурилсульфат магния и лаурилсульфат натрия. В некоторых вариантах осуществления смазывающие вещества включают в себя стеарат магния, стеарат кальция, тальк и коллоидный диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния. Используемый в данном документе термин «полиэтиленгликоль» представляет собой общий термин для соединений, представленных формулой $H(OCH_2CH_2)_nOH$, где n представляет собой натуральное число (соединение, в котором n составляет не менее 2000, иногда называют полиэтиленоксидом).

[0571] Примеры красителей, используемых в составах по настоящему раскрытию, включают в себя, но не ограничиваются ими, пищевые красители, такие как пищевой краситель желтый № 5, пищевой краситель красный № 2, пищевой краситель синий № 2 и тому подобное, пищевые лаки, красный оксид железа и желтый оксид железа.

[0572] Примеры регуляторов pH, используемых в составах по настоящему раскрытию, включают в себя, но не ограничиваются ими, лимонную кислоту или ее соль, фосфорную кислоту или ее соль, угольную кислоту или ее соль, винную кислоту или ее соль, фумаровую кислоту или ее соль, уксусную кислоту или ее соль и аминокислоту или ее соль.

[0573] Примеры поверхностно-активных веществ, используемых в составах по настоящему раскрытию, включают в себя, но не ограничиваются ими, лаурилсульфат натрия, полисорбат 80, полиоксиэтилен(160) и полиоксипропилен(30)гликоль.

[0574] Примеры подсластителей, используемых в составах по настоящему раскрытию, включают в себя аспартам (торговое наименование), ацесульфам калия, сукралозу, тауматин, сахарин натрия и дикалийглицирризинат.

[0575] Примеры вкусоароматических добавок, используемых в составах по настоящему раскрытию, включают в себя ментол, масло мяты перечной, лимонное масло и ванилин.

[0576] В некоторых вариантах осуществления пигменты для использования по настоящему раскрытию включают в себя, но не ограничиваются ими, диоксид титана.

[0577] В некоторых вариантах осуществления основа пленкообразователя/пленочного покрытия представляет собой основу сахарного покрытия. Основы сахарного покрытия для использования по настоящему раскрытию включают в себя, но не ограничиваются

ими, сахарозу в сочетании с одним или несколькими из талька, осажденного карбоната кальция, желатина, гуммиарабика, пуллулана или карнаубского воска.

[0578] В некоторых вариантах осуществления основа пленкообразователя/пленочного покрытия представляет собой основу водорастворимого пленочного покрытия. Основы водорастворимого пленочного покрытия для использования по настоящему раскрытию включают в себя, но не ограничиваются ими, полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (например, гипромеллоза 2910, ТС-5), гидроксиэтилцеллюлоза, метилгидроксиэтилцеллюлоза и тому подобное; синтетические полимеры, такие как поливинилацетальдиэтиламиноацетат, аминоалкилметакрилатный сополимер Е, поливинилпирролидон и тому подобное; и полисахариды, такие как пуллулан и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления основа водорастворимого пленочного покрытия представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (например, гипромеллозу 2910, ТС-5). В некоторых вариантах осуществления основа пленкообразователя/пленочного покрытия представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлозой является гипромеллоза 2910.

[0579] В некоторых вариантах осуществления основа пленкообразователя/пленочного покрытия включает в себя полимеры целлюлозы, такие как фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлоза, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза, фталатацетат целлюлозы и тому подобное; полимеры акриловой кислоты, такие как сополимер метакриловой кислоты L, сополимер метакриловой кислоты LD, сополимер метакриловой кислоты S, сополимер аминоалкилметакрилата RS, суспензия сополимера этилакрилат-метилметакрилата и тому подобное; и встречающиеся в природе вещества, такие как шеллак и тому подобное.

[0580] В некоторых вариантах осуществления вещество для повышения текучести/полирующее вещество представляет собой карнаубский воск.

[0581] В некоторых вариантах осуществления красители для использования по настоящему раскрытию включают в себя, но не ограничиваются ими, оксид железа. В некоторых вариантах осуществления краситель представляет собой красный оксид железа. В некоторых вариантах осуществления краситель представляет собой желтый

оксид железа. В некоторых вариантах осуществления краситель представляет собой комбинацию желтого оксида железа и красного оксида железа.

[0582] В некоторых вариантах осуществления пластификаторы для использования по настоящему раскрытию включают в себя, но не ограничиваются ими, полиэтиленгликоль (например, макрогол 6000), триэтилцитрат, касторовое масло, полисорбаты и тому подобное.

[0583] В некоторых вариантах осуществления органические кислоты для использования по настоящему раскрытию включают в себя, но не ограничиваются ими, лимонную кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту, аскорбиновую кислоту и тому подобное.

[0584] В некоторых вариантах осуществления составы для перорального применения по настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно вспомогательное вещество, которое улучшает стабильность при сохранении несущей способности. Составы для перорального применения, предлагаемые по настоящему раскрытию, которые включают в себя натрия крахмалгликолят, могут иметь улучшенную стабильность и большую несущую способность Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0585] Таблетки различных доз Соединения 1 могут быть составлены пропорционально дозе. То есть весовое соотношение всех вспомогательных веществ к Соединению 1 в дозированной форме одинаково для каждой из доз (например, доза 10 мг содержит 50 мг первого вспомогательного вещества и 1 мг второго вспомогательного вещества, а доза 20 мг содержит 100 мг первого вспомогательного вещества и 2 мг второго вспомогательного вещества). В одном варианте осуществления таблетки, содержащие от 10 мг до 60 мг Соединения 1, могут быть составлены так, чтобы они были пропорциональны дозе таблетки с высокой биодоступностью 40 мг. В некоторых вариантах осуществления таблетки, содержащие соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1, могут быть составлены пропорционально дозе.

D. Иллюстративные составы

[0586] В варианте осуществления лечения миомы матки или эндометриоза иллюстративная пероральная дозированная форма может быть использована в количестве, которое содержит от 10 мг до 60 мг Соединения 1. В варианте осуществления для лечения аденомиоза или обильного менструального кровотечения иллюстративная пероральная дозированная форма может быть использована в количестве, которое содержит от 10 мг

до 60 мг Соединения 1. В определенных вариантах осуществления используется соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, пероральная дозированная форма может дополнительно содержать: от 30,5 мг до 183 мг маннита (включая D-маннит); от 10 мг до 60 мг микрокристаллической целлюлозы; от 1,5 мг до 9 мг гидроксипропилцеллюлозы; от 2,5 мг до 15 мг кроскармеллозы натрия; от 0,5 мг до 3 мг стеарата магния; от 1,78 мг до 10,68 мг гипромеллозы 2910; от 0,2 мг до 1,2 мг диоксида титана и необязательно от 0,02 мг до 0,12 мг оксида железа. Вода удаляется во время обработки.

[0587] В одном варианте осуществления иллюстративная пероральная дозированная форма включает в себя: 17,54 мас.% Соединения 1; 53,51% масс. маннита; 17,54% масс. микрокристаллической целлюлозы; 2,63% масс. гидроксипропилцеллюлозы; 4,39% масс. кроскармеллозы натрия; 0,88% масс. стеарата магния; 3,12% масс. гипромеллозы 2910; 0,35% масс. диоксида титана и 0,04% масс. оксида железа.

[0588] В другом варианте лечения миомы матки или эндометриоза это раскрытие обеспечивает предпочтительную пероральную дозированную форму для такого лечения. В еще одном варианте лечения аденомиоза или обильного менструального кровотечения это раскрытие обеспечивает предпочтительную пероральную дозированную форму для такого лечения. Пероральная дозированная форма, представленная в этом раскрытии, может быть представлена в количестве, которое включает в себя от 10 мг до 60 мг Соединения 1. Кроме того, пероральная дозированная форма может дополнительно содержать: от 12,75 мг до 76,5 мг маннита (включая D-маннит); от 1,25 мг до 7,5 мг крахмалгликолята натрия (тип A); от 0,75 мг до 4,5 мг гидроксипропилцеллюлозы; от 0,25 мг до 1,5 мг стеарата магния; от 0,89 мг до 5,34 мг гипромеллозы 2910; от 0,1 мг до 0,6 мг диоксида титана; и необязательно от 0,01 мг до 0,06 мг оксида железа; и достаточное количество карнаубского воска. Вода может быть удалена во время обработки.

[0589] В одном варианте осуществления пероральная дозированная форма, представленная в этом раскрытии, содержит: 38,46% масс. Соединения 1; 49,04% масс. маннита; 4,81% масс. крахмалгликолята натрия; 2,88% масс. гидроксипропилцеллюлозы; 0,96% масс. стеарата магния; 3,42% масс. гипромеллозы 2910; 0,38% масс. диоксида титана; 0,04% масс. оксида железа и достаточное количество карнаубского воска.

[0590] Иллюстративная пероральная дозированная форма включает в себя: 10 мг Соединения 1, 30,5 мг маннита (включая D-маннит), 10 мг микрокристаллической

целлюлозы, 1,5 мг гидроксипропилцеллюлозы, 2,5 мг кроскармеллозы натрия, 0,5 мг стеарата магния, 1,78 мг гипромеллозы 2910, 0,2 мг диоксида титана и необязательно 0,02 мг оксида железа. Вода может быть удалена во время обработки такой иллюстративной пероральной дозированной формы.

[0591] В другом воплощении пероральная дозированная форма содержит: 40 мг Соединения 1, 122 мг маннита (включая D-маннит) (наполнитель/разбавитель), 40 мг микрокристаллической целлюлозы (наполнитель/разбавитель), 6 мг гидроксипропилцеллюлозы (связующее вещество), 10 мг кроскармеллозы натрия (разрыхлитель), 2 мг стеарата магния (смазывающее вещество), 7,12 мг гипромеллозы 2910 (вещество для пленочного покрытия), 0,8 мг диоксида титана (пигмент) и необязательно 0,08 мг оксида железа (краситель). Вода может быть удалена во время обработки.

[0592] Еще одна иллюстративная пероральная дозированная форма содержит: 60 мг Соединения 1, 183 мг маннита (включая D-маннит), 60 мг микрокристаллической целлюлозы, 9 мг гидроксипропилцеллюлозы, 15 мг кроскармеллозы натрия, 3 мг стеарата магния, 10,68 мг гипромеллозы 2910, 1,2 мг диоксида титана и необязательно 0,12 мг оксида железа. Вода может быть удалена во время обработки.

[0593] Еще одна иллюстративная дозированная форма содержит: 10 мг Соединения 1, 12,75 мг маннита (включая D-маннит), 1,25 мг крахмалгликолята натрия (тип A), 0,75 мг гидроксипропилцеллюлозы, 0,25 мг стеарата магния, 0,89 мг гипромеллозы 2910, 0,1 мг диоксида титана, и необязательно 0,01 мг оксида железа, и достаточное количество карнаубского воска. Вода может быть удалена во время обработки.

[0594] Еще одна предпочтительная пероральная дозированная форма содержит: 40 мг Соединения 1, 51 мг маннита (включая D-маннит) (наполнитель/разбавитель), 5 мг крахмалгликолята натрия (тип A) (разрыхлитель), 3 мг гидроксипропилцеллюлозы (связующее вещество), 1 мг стеарата магния (смазывающее вещество), 3,56 мг гипромеллозы 2910 (вещество для пленочного покрытия), 0,4 мг диоксида титана (пигмент), и необязательно 0,04 мг оксида железа (краситель), и достаточное количество карнаубского воска (вещество для повышения текучести таблеток/полирующее вещество). Вода может быть удалена во время обработки.

[0595] Еще одна иллюстративная дозированная форма содержит 60 мг Соединения 1, 76,5 мг маннита (включая D-маннит), 7,5 мг крахмалгликолята натрия (тип A), 4,5 мг

гидроксипропилцеллюлозы, 1,5 мг стеарата магния, 5,34 мг гипромеллозы 2910, 0,6 мг диоксида титана, и необязательно 0,06 мг оксида железа, и достаточное количество карнаубского воска. Вода может быть удалена во время обработки.

[0596] Еще одна иллюстративная пероральная дозированная форма, представленная в этом раскрытии, содержит: 10 мг Соединения 1; 12,75 мг маннита; 1,25 мг крахмалгликолята натрия; 0,75 мг гидроксипропилцеллюлозы; 0,25 мг стеарата магния; 0,89 мг гипромеллозы 2910; 0,1 мг диоксида титана; 0,01 мг оксида железа и достаточное количество карнаубского воска. Вода может быть удалена во время обработки.

[0597] Другая предпочтительная пероральная дозированная форма, представленная в этом раскрытии, содержит: 40 мг Соединения 1; 51 мг маннита (наполнитель/разбавитель); 5 мг крахмалгликолята натрия (разрыхлитель); 3 мг гидроксипропилцеллюлозы (связующее вещество); 1 мг стеарата магния (смазывающее вещество); 3,56 мг гипромеллозы 2910 (вещество для пленочного покрытия); 0,4 мг диоксида титана (пигмент); 0,04 мг оксида железа (краситель) и достаточное количество карнаубского воска (вещество для повышения текучести таблеток/полирующее вещество). Растворитель (например, вода) может быть удален во время обработки.

[0598] Еще одна иллюстративная пероральная дозированная форма, представленная в этом раскрытии, содержит: 60 мг Соединения 1; 76,5 мг маннита; 7,5 мг крахмалгликолята натрия; 4,5 мг гидроксипропилцеллюлозы; 1,5 мг стеарата магния; 5,34 мг гипромеллозы 2910; 0,6 мг диоксида титана; 0,06 мг оксида железа и достаточное количество карнаубского воска. Вода может быть удалена во время обработки.

[0599] Любая из иллюстративных пероральных дозированных форм может быть использована в любом из способов, представленных в данном документе. Эти способы могут включать в себя лечение одного или нескольких из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз; обильное менструальное кровотечение или боль, связанная с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом, у женщины в пременопаузе. Способы могут также включать в себя поддержание минеральной плотности кости; лечение приливов, ночной потливости или других вазомоторных симптомов; поддержание одного или обоих из липидного профиля или диапазона уровней глюкозы в крови; лечение одной или обеих из вульвовагинальной атрофии или сухости влагалища; лечение усталости или недомогания; лечение головной боли или способ контрацепции у женщины в пременопаузе, которая получает лечение от одного или нескольких из следующих

состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильные менструальные кровотечения. Способы могут дополнительно включать в себя достижение аменореи, предотвращение выкидыша, улучшение фертильности или лечение анемии.

[0600] Было обнаружено, что для лечения миомы матки, эндометриоза, аденомиоза или обильного менструального кровотечения вышеуказанные пероральные дозированные формы, представленные в данном раскрытии, которые включают в себя крахмалгликолят натрия, улучшают стабильность при хранении и обеспечивают большую несущую способность Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, так что дозировка Соединения 1 может составлять до 40 мг. В некоторых вариантах осуществления используется соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1. Такая большая несущая способность позволяет уменьшить дозированную форму и может улучшить соблюдение режима приема доз.

[0601] Хотя Соединение 1 можно вводить в количестве 10 мг, 20 мг, 40 мг или 60 мг в день, его предпочтительно вводят в дозе 40 мг. Кроме того, основа вспомогательного вещества может оптимизировать стабильность в композиции, а количество Соединения 1 в 40 мг может поддерживать эффективную дозу для лечения симптомов миомы матки. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

E. Дозированная упаковка

[0602] Настоящее изобретение обеспечивает дозированные упаковки, содержащие пероральную композицию, содержащую Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль. Настоящее изобретение также предусматривает дозированные упаковки, содержащие пероральную композицию, содержащую Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль; и пероральную композицию, содержащую гормон-заместительный препарат. В некоторых вариантах осуществления дозированная упаковка содержит один пероральный состав, содержащий Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и гормон-заместительный препарат. В других вариантах осуществления дозированная упаковка содержит отдельные пероральные составы, например, пероральный состав, содержащий Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, и отдельный пероральный состав, содержащий гормон-заместительный препарат. Дозированная упаковка может содержать любой иллюстративный состав, описанный в данном документе.

[0603] В определенных вариантах осуществления дозированная упаковка используется для лечения эндометриоза; миомы матки; аденомиоза; обильного менструального кровотечения; боли, связанной с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом; или одного или нескольких других симптомов, связанных с эндометриозом, миомой матки, аденомиозом; или одного или нескольких побочных эффектов от введения антагониста ГнРГ. В некоторых вариантах осуществления дозированная упаковка содержит два или более пероральных состава, где по меньшей мере один пероральный состав имеет цвет, форму и/или размер, отличающийся от таковых у по меньшей мере одного другого перорального состава.

[0604] В некоторых вариантах осуществления дозированная упаковка, представленная в данном раскрытии, содержит: пероральный состав, содержащую вспомогательные вещества и от около 10 мг до около 60 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; и пероральный состав, содержащий от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола; и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина. В определенных вариантах осуществления пероральные составы представляют собой один состав, тогда как в других вариантах осуществления пероральные составы представляют собой два или более отдельных состава.

[0605] В некоторых вариантах осуществления дозированная упаковка, представленная в данном раскрытии, содержит: пероральный состав, содержащий вспомогательные вещества и от около 65 мг до около 140 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли; и пероральный состав, содержащий от около 1,5 мг до около 5,0 мг эстрадиола или соответствующего количества эквивалента эстрадиола; и от около 0,5 мг до около 2,0 мг ацетата норэтистерона или другого прогестина. В определенных вариантах осуществления пероральные составы представляют собой один состав, тогда как в других вариантах осуществления пероральные составы представляют собой два или более отдельных состава. В некоторых вариантах осуществления пероральный состав содержит от около 65 мг до около 120 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

[0606] В некоторых вариантах осуществления дозированная упаковка, представленная в данном раскрытии, содержит: пероральный состав, содержащий вспомогательные вещества и от около 10 мг до около 60 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах осуществления дозированная

упаковка, представленная в данном раскрытии, содержит: пероральный состав, содержащий вспомогательные вещества и от около 65 мг до около 140 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления пероральный состав содержит от около 65 мг до около 120 мг Соединения 1 или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли.

[0607] В некоторых таких вариантах осуществления один или несколько составов независимо содержат вспомогательные вещества, такие как один или несколько разбавителей, одно или несколько связывающих веществ, один или несколько разрыхлителей, одно или несколько смазывающих веществ или их комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления разбавитель содержит маннит, связующее вещество содержит гидроксипропилцеллюлозу, разрыхлитель содержит крахмалгликолят натрия и смазывающее вещество содержит гидроксипропилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления один или несколько пероральных составов дополнительно независимо содержат одну или несколько основ пленкообразователя/пленочного покрытия, один или несколько пигментов, один или несколько красителей, одно или несколько веществ для повышения текучести/полирующих веществ или их комбинации. В некоторых таких вариантах осуществления основа пленкообразователя/пленочного покрытия содержит гипромеллозу 2910, пигмент содержит диоксид титана, краситель содержит оксид железа, а средство для повышения текучести/полирующее вещество содержит карнаубский воск.

[0608] В определенных аспектах раскрытия один или несколько пероральных составов дозированной упаковки содержат по меньшей мере одно вспомогательное вещество, которое улучшает стабильность при сохранении несущей способности. В некоторых вариантах осуществления крахмалгликолят натрия в пероральном составе дозированной упаковки по данному раскрытию улучшает стабильность и несущую способность Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в пероральном дозированном составе.

[0609] В некоторых вариантах осуществления один или несколько пероральных составов дозированной упаковки по данному раскрытию содержат одну или несколько таблеток. В некоторых вариантах осуществления один или несколько пероральных составов дозированной упаковки по данному раскрытию имеют профиль немедленного высвобождения.

IX. Сроки введения

[0610] Способ введения Соединения 1 и гормон-заместительного препарата конкретно не ограничены при условии, что соединение по данному раскрытию и гормон-заместительный препарат вводятся перорально в виде комбинации или вводятся совместно. В некоторых вариантах осуществления способ введения может, например, представлять собой (1) введение одного состава, полученного объединением Соединения 1 и гормон-заместительного препарата, (2) одновременное введение идентичным путем двух составов, полученных составлением Соединения 1 и гормон-заместительного препарата отдельно, и (3) последовательное и прерывистое введение идентичным путем двух составов, полученных путем составления Соединения 1 и гормон-заместительного препарата отдельно. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль Соединения 1 вводится совместно с гормон-заместительным препаратом. Совместное введение отдельных дозированных форм может включать в себя введение одновременно или через некоторое время, например, введение отдельных дозированных форм с разницей в 30 минут или менее, с разницей в 20 минут или менее, с разницей в 15 минут или менее, с разницей в 10 минут или менее или с разницей в 5 минут или менее.

[0611] В определенных вариантах осуществления Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день без гормон-заместительного препарата в течение периода времени до начала введения комбинации Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата.

[0612] Комбинация Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата в соответствии с любым из способов, описанных выше, может вводиться один раз в день перед приемом пищи. Например, комбинация может быть введена по меньшей мере за 1 час до еды или по меньшей мере через 2 часа после еды. В некоторых вариантах осуществления комбинацию вводят по меньшей мере за 30 минут до еды или натощак.

[0613] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, не включают в себя введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (отдельно или в комбинации с гормон-заместительным препаратом) в пределах 6 часов относительно введения ингибитора P-гликопротеина (P-gp), индуктора CYP3A, или индуктора P-gp, или любых их комбинаций. P-gp обеспечивает экспорт

препаратов из определенных клеток, таких как клетки, расположенные в тонкой кишке, гематоэнцефалическом барьере, гепатоцитах и проксимальной трубке почки. На P-gp могут воздействовать индукторы или ингибиторы P-gp, которые снижают опосредованное P-gp поглощение или отток или усиливают активность P-gp, соответственно. CYP3A — подсемейство монооксигеназ, которые могут участвовать в метаболизме лекарственных препаратов. Индукторы P-gp или CYP3A могут включать в себя карбамазепин, рифампин, зверобой, бозентан, эфавиренц, митотан, модафинил или нафциллин. Ингибиторы P-gp могут включать в себя амиодарон, азитромицин, каптоприл, карведилол, кларитромицин, кониваптан, циклоспорин, дилтиазем, дронедарон, элиглустат, эритромицин, фелодипин, итраконазол, кетоконазол, лапатиниб, лопинавир/ритонавир, пропафенон, кверцетин, хинидин, резерпин, ранолазин, саквинавир, телапревир, типранавир, тикагрелор, такролимус и верапамил. Обсуждение транспортной системы P-gp можно найти в J.D. Wesslery, et al. JACC (2013) 61(25): 2495-502. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят не менее чем за 6 часов, не менее чем за 8 часов, не менее чем за 10 часов или не менее чем за 12 часов до введения ингибитора P-gp, индуктора CYP3A или индуктора P-gp или любых их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят не менее чем через 6 часов, не менее чем через 8 часов, не менее чем через 10 часов или не менее чем через 12 часов после введения ингибитора P-gp, индуктора CYP3A или индуктора P-gp или любых их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления, например, когда начинается лечение, включающее в себя введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят не менее чем за 16 часов, не менее чем за 20 часов или не менее чем за 24 часа до введения ингибитора P-gp, индуктора CYP3A или индуктора P-gp или любых их комбинаций. В других вариантах осуществления, например, когда начинается лечение, включающее в себя введение Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят не менее чем через 16 часов, не менее чем через 20 часов или не менее чем через 24 часа после введения ингибитора P-gp, индуктора CYP3A или индуктора P-gp или любых их комбинаций.

[0614] В некоторых вариантах осуществления комбинацию Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и гормон-заместительного препарата вводят перорально один раз в день в течение по меньшей мере 4 последовательных недель, по меньшей мере 8 последовательных недель, по меньшей мере 12 последовательных недель, по меньшей мере 16 последовательных недель, по меньшей мере 20 последовательных

недель или по меньшей мере 24 последовательных недель, по меньшей мере 36 последовательных недель, по меньшей мере 48 последовательных недель, по меньшей мере 72 последовательных недель или по меньшей мере 96 последовательных недель. В некоторых вариантах осуществления комбинацию вводят перорально ежедневно в течение по меньшей мере 4 последовательных недель и до 24 последовательных недель. Комбинация может быть введена в виде единичной дозированной формы или в виде двух отдельных дозированных форм, вводимых совместно.

[0615] Ежедневное введение в течение длительного периода времени, например, последовательных периодов в течение 48 недель или более, последовательных периодов в течение 52 недель или более, последовательных периодов в течение 76 недель или более, последовательных периодов в течение 104 недель или более или последовательных периодов в течение 128 недель или более, позволяет достичь долгосрочной терапии.

[0616] Когда субъекту вводится пероральная дозированная форма, период ежедневного введения может варьироваться. Ежедневное введение может осуществляться в течение 7 последовательных дней, 14 последовательных дней, 28 последовательных дней, 56 последовательных дней, 84 последовательных дней или 168 последовательных дней. Более длительные периоды ежедневного введения могут включать в себя последовательные периоды в течение по меньшей мере 48 недель, которые могут представлять собой последовательные периоды из по меньшей мере двух отдельных 24-недельных периодов. Другие более длительные периоды введения могут включать в себя: последовательные периоды в течение 48 недель или более, последовательные периоды в течение 76 недель или более, последовательные периоды в течение 104 недель или более или последовательные периоды в течение 128 недель или более. В некоторых вариантах осуществления период ежедневного введения составляет по меньшей мере от 24 недель до не более 48 недель. В одном варианте осуществления введение является хроническим, например, не ограниченным периодом лечения.

[0617] В некоторых вариантах осуществления для длительного введения первую и вторую пероральные дозированные формы вводят в течение: последовательных периодов в течение 48 недель или более, последовательных периодов в течение 76 недель или более, последовательных периодов в течение 104 недель или более или последовательных периодов в течение 128 недель или более. В некоторых вариантах осуществления первая пероральная дозированная форма представляет собой таблетку или капсулу, и вторая пероральная дозированная форма представляет собой таблетку или капсулу.

[0618] В некоторых вариантах осуществления эта терапия может позволить женщине избежать хирургического вмешательства, которое может привести к послеоперационным осложнениям или осложнениям при будущей беременности или даже исключить возможность будущей беременности. В частности, пероральная дозированная форма с фиксированной комбинацией, которая может представлять собой одну таблетку для приема один раз в день, содержащую как Соединение 1, так и низкие дозы эстрогена и прогестагена, может использоваться более длительно, в отличие от одобренных в настоящее время терапий агонистами ГнРГ. Эта низкая доза может использоваться для минимизации потери минеральной плотности кости в гипоэстрогенном состоянии, а также других гипоэстрогенных симптомов, таких как приливы, обычно связанные с агонистами и антагонистами ГнРГ.

[0619] В некоторых вариантах осуществления, например, периоды лечения для лечения эндометриоза у субъекта, уменьшения боли, связанной с эндометриозом, у субъекта, включая неменструальную боль в области таза, дисменорею и диспареунию, уменьшение менструального кровотечения, связанного с эндометриозом, у субъекта, подавление полового гормона у субъекта, снижение потери минеральной плотности кости у субъекта, вызванное введением антагониста ГнРГ субъекту, снижение вазомоторных симптомов или приливов у субъекта и снижение симптомов пониженного либидо у субъекта могут представлять собой, например, последовательные периоды в течение 48 недель или более, последовательные периоды в течение 76 недель или более, последовательные периоды в течение 104 недель или более или последовательные периоды в течение 128 недель или более.

[0620] В некоторых вариантах осуществления комбинацию вводят ежедневно в течение 24 последовательных недель или более, или 48 последовательных недель или более, или 96 последовательных недель или более. В некоторых вариантах осуществления комбинация вводится в течение: последовательных периодов в течение 48 недель или более, последовательных периодов в течение 52 недели или более, последовательных периодов в течение 76 недель или более, последовательных периодов в течение 104 недели или более или последовательных периодов в течение 128 недель или более.

X. Фармакокинетические параметры

[0621] На биодоступность и фармакокинетический (ФК) профиль или параметры, такие как средняя максимальная концентрация в плазме (C_{max}), среднее время до максимальной

концентрации в плазме (T_{max}) и средняя площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) после перорального введения, могут в некоторых вариантах осуществления положительно или отрицательно влиять состав, тип выбранных вспомогательных веществ и конкретные вспомогательные вещества. Безопасность и эффективность Соединения 1 в пероральной дозированной форме могут зависеть от таких параметров ФК, находящихся в соответствующем диапазоне. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления тип и особенности вспомогательных веществ тщательно выбираются так, чтобы достичь целевых параметров ФК для Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления комбинация, используемая в способах, описанных выше, содержит фармацевтически приемлемую соль Соединения 1, а безопасность и эффективность фармацевтически приемлемой соли Соединения 1 в пероральной дозированной форме зависит от фармакокинетических параметров, находящихся в соответствующем диапазоне. В некоторых вариантах осуществления фармакокинетические параметры могут быть определены у здоровых субъектов после введения однократной или повторной дозы (один раз в день, пока не будет достигнуто устойчивое фармакокинетическое состояние, по меньшей мере до 5 периодов полувыведения). Влияние пищи или приемов пищи может быть определено, например, после введения однократной дозы, где фармакокинетика Соединения 1 до/во время/после еды сравнивается с введением натощак (например, отсутствие приема пищи в течение по меньшей мере 8 часов до введения дозы и в течение 4 часов после введения дозы). В некоторых вариантах осуществления после введения Соединения 1 отбирают образцы крови с заданными интервалами, отделяют плазму и определяют концентрацию Соединения 1 с применением аналитических методов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией. Фармакокинетические параметры (такие как Cmax, AUC и период полувыведения) могут быть определены на основании данных концентрации-времени в плазме для каждого отдельного субъекта с применением некомпартментных методов анализа, которые реализованы в программном обеспечении, таком как Phoenix® WinNonlin®. Такие параметры могут быть затем обобщены или сравнены с применением статистических методов.

[0622] Профиль ФК Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли может зависеть от приема пищи, а может и не зависеть. В другом варианте осуществления различия среднего значения C_{max} и среднего значения AUC в плазме Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли при введении после еды и натощак пероральной дозированной формы с фиксированной комбинацией, имеющей Соединение 1 в

количестве 40 мг (или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли), и гормон-заместительного препарата в составе с немедленным высвобождением может, как это показано, являться клинически значимым на основании зависимости доза-ответ (воздействие-ответ) и/или фармакокинетически-фармакодинамических взаимосвязей Соединения 1 в исследованиях с участием людей.

[0623] В некоторых вариантах осуществления введение Соединения 1 в количестве 40 мг и гормон-заместительного препарата в составе с немедленным высвобождением и пероральное введение натощак, то есть по меньшей мере через 2 часа после еды и не менее чем за 30 минут до следующего приема пищи, могут иметь среднее значение $T_{1/2}$ в плазме для Соединения 1 в диапазоне от 37 до 42 часов. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1 вводят с гормон-заместительным препаратом.

[0624] Введение до приема пищи может привести к ряду преимуществ. Например, среднее значение C_{max} может быть выше при введении перед приемом пищи, чем при введении после приема пищи. Кроме того, среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме может быть выше при введении перед приемом пищи, чем при введении после приема пищи.

[0625] В варианте осуществления этого раскрытия предложен способ лечения миомы матки, который включает в себя введение субъекту один раз в день в течение 2 последовательных недель или более продолжительного периода лечения от 10 мг до 60 мг в день Соединения 1 таким образом, что среднее значения полувыведения из плазмы ($T_{1/2}$) составляет по меньшей мере 18 часов при измерении в конце лечения. В варианте осуществления этого раскрытия предложен способ лечения эндометриоза, миомы матки или обильного менструального кровотечения, который включает в себя введение субъекту один раз в день в течение 2 последовательных недель или более продолжительного периода лечения от 10 мг до 60 мг в день Соединения 1 таким образом, что среднее значения полувыведения из плазмы ($T_{1/2}$) составляет по меньшей мере 18 часов при измерении в конце лечения. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1 вводят совместно с гормон-заместительным препаратом.

[0626] В некоторых вариантах осуществления для лечения миомы матки Соединение 1 предпочтительно вводят перорально в составе с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. В некоторых вариантах осуществления пероральная доза

представлена в форме твердого препарата. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления пероральная дозированная форма предпочтительно имеет профиль немедленного высвобождения. Однако пероральная дозированная форма может иметь другие профили высвобождения, включая, например, замедленное высвобождение, контролируемое высвобождение, отсроченное высвобождение, пролонгированное высвобождение и тому подобное. Дозированные формы с немедленным высвобождением могут включать в себя формы, для которых ≥85% от обозначенного количества растворяется в течение 30 минут. В частности, для продуктов с немедленным высвобождением скорость высвобождения лекарственного средства и/или абсорбция лекарственного средства ни заметно, ни преднамеренно не задерживаются из-за галеновых способов. В некоторых вариантах осуществления дозированная форма для перорального применения содержит фармацевтически приемлемую соль Соединения 1.

[0627] В некоторых вариантах Соединение 1 составлено для достижения эффективных уровней лекарственного средства в плазме для лечения низкой дозой Соединения 1. В одном варианте осуществления единичная дозированная форма с фиксированной комбинацией 40 мг Соединения 1 и гормон-заместительного препарата, представленная в виде состава с высокой биодоступностью, принимаемая перед приемом пищи, обеспечивает концентрацию в плазме крови по меньшей мере около 7,56 нг/мл через 1 час после введения дозы. В некоторых вариантах осуществления она обеспечивает срединную концентрацию в плазме крови около 16,2 нг/мл через 1 час после введения дозы. В другом варианте осуществления она обеспечивает концентрацию в плазме крови около 28 нг/мл через 1 час после введения дозы. Состав с высокой биодоступностью может достигать того же среднего уровня воздействия лекарственного средства у субъектов, что и Соединение 1 и гормон-заместительный препарат при отдельном совместном введении. . В некоторых вариантах осуществления дозированная форма для перорального применения содержит фармацевтически приемлемую соль Соединения 1.

[0628] В некоторых вариантах осуществления Соединение 1 составлено для достижения низкой изменчивости фармакокинетических и фармакодинамических эффектов у субъектов. В одном варианте осуществления дозированная форма Соединения 1 в виде «состава с низкой изменчивостью», содержащая 40 мг Соединения 1, принимаемая перорально перед приемом пищи, обеспечивает фармакокинетические и фармакодинамические эффекты, которые менее подвержены изменениям у субъектов, но при этом достигают того же среднего воздействия лекарственного средства у субъектов,

что и другие варианты осуществления, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления дозированная форма для перорального применения содержит фармацевтически приемлемую соль Соединения 1.

[0629] В одном варианте осуществления составлена таблетка 40 мг, которая обладает высокой биодоступностью и не зависит от приема пищи, а также обеспечивает желаемые фармакокинетические и фармакодинамические эффекты, которые менее подвержены изменениям у субъектов.

[0630] В некоторых вариантах осуществления пациент может принимать Соединение 1 до или после приема пищи, что может потребовать того, чтобы употребление пищи имело минимальное влияние на среднее значение AUC в плазме по сравнению с состоянием натощак. В одном варианте осуществления при пероральном приеме дозированной формы Соединения 1 в виде «состава, не зависящего от приема пищи», содержащей 40 мг Соединения 1, отношение AUC при введении после еды к AUC при введении натощак [среднее значение $AUC_{(fed)}$ в плазме/среднее значение $AUC_{(fasted)}$ в плазме] составляет от 0,8 до 1,25, предпочтительно от 0,95 до 1,05, более предпочтительно 1,0. В одном варианте осуществления 90% доверительный интервал этого соотношения находится в пределах от 0,8 до 1,25. В некоторых вариантах осуществления состав содержит соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[0631] Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления поглощение Соединения 1 в плазме может быть уменьшено и отсрочено после единичной дозы, вводимой через 30 минут после начала стандартного (в соответствии с положениями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA)) высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров (около 800–1000 калорий, 50% из жира) по сравнению с условиями натощак. Срединное T_{max} может увеличиться в условиях после еды. Среднее C_{max} и среднее значение AUC_{∞} в плазме может быть снижено в условиях после еды по сравнению с условиями натощак, что свидетельствует о клинически значимом влиянии пищи на пероральную биологическую доступность Соединения 1. В некоторых вариантах осуществления при введении Соединения 1 ежедневно за 30 минут до стандартизированного утреннего приема пищи (около 600 калорий, 27% из жира) системное воздействие Соединения 1 снижается до меньшей степени, и отсутствуют наблюдаемые очевидные изменения в скорости поглощения при сравнении с условиями натощак. В некоторых вариантах осуществления субъекты могут принимать Соединение 1 при пробуждении утром натощак и начать есть

через приблизительно 30 минут после введения дозы, когда это возможно. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль Соединения 1 вводится совместно с гормон-заместительным препаратом.

[0632] В одном варианте осуществления Соединение 1 вводят перед приемом пищи, по меньшей мере за 1 час до еды или по меньшей мере через 2 часа после еды. Введение также может осуществляться по крайней мере за 30 минут до еды или натощак.

[0633] В одном варианте осуществления субъекты могут принимать Соединение 1 при пробуждении утром натощак и начинать есть через приблизительно 60 минут после введения дозы, когда это возможно. Введение до приема пищи может привести к ряду преимуществ. Например, в одном варианте осуществления максимальная концентрация препарата в плазме (C_{max}) Соединения 1 выше при введении перед приемом пищи, чем при введении после приема пищи. Кроме того, для того же варианта осуществления площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени ($AUC_{(0\text{-}tau)}$) для Соединения 1 выше при введении до приема пищи, чем при введении после приема пищи. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль Соединения 1 вводится совместно с гормон-заместительным препаратом.

[0634] В одном варианте осуществления введение не требует никакого графика голодания или приема пищи. Введение пероральной дозированной формы может быть независимым от пищи.

[0635] Для независимой от приема пищи пероральной дозированной формы дозировка Соединения 1 может быть увеличена без изменения дозировки гормон-заместительного препарата. Например, независимая от приема пищи пероральная дозированная форма может составлять от 80 мг до 160 мг в день или от 100 мг до 140 мг в день Соединения 1 и от 0,01 мг до 5 мг в день гормон-заместительного препарата. В варианте осуществления настоящего раскрытия независимая от приема пищи пероральная дозировка может составлять 120 мг в день Соединения 1, 1 мг эстрадиола и 0,5 мг NETA. В некоторых вариантах осуществления при такой более высокой дозе Соединение 1 может значительно подавлять уровень эстрогена (независимо от того, принимается ли он натощак или на полный желудок и принимается ли с пищей или без нее). В некоторых вариантах осуществления гормон-заместительный препарат (например, эстрадиол и NETA) не зависит от приема пищи и приводит уровни эстрогена пациента к необходимому диапазону для защиты от потери минеральной плотности кости. Таким образом, более

высокая доза Соединения 1 с нормальной дозой гормон-заместительного препарата может обеспечить принимаемую раз в день (в любое время) лекарственную форму, которая является независимой от приема пищи, что дополнительно отличает ее от других общепринятых вариантов, таких как элаголикс. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1 вводят совместно с гормон-заместительным препаратом.

[0636] В одном варианте осуществления весовое соотношение пероральной дозы с фиксированной комбинацией Соединения 1 к гормон-заместительному препарату (например, эстрадиолу и NETA) увеличено для обеспечения независимой от приема пищи дозы. Хотя 40 мг Соединения 1 может зависеть от приема пищи, более высокая дозировка Соединения 1 все равно способна (полностью) подавлять эстроген у пациентов с миомой матки или эндометриозом, независимо от того, принимается ли она с едой или без нее. Кроме того, хотя 40 мг Соединения 1 может зависеть от приема пищи, более высокая дозировка Соединения 1 все равно способна (полностью) подавлять эстроген у пациентов с аденомиозом или обильным менструальным кровотечением, независимо от того, принимается ли она с едой или без нее. Гормон-заместительный препарат (например, эстрадиол и NETA) может повысить уровень эстрогена для защиты от потери минеральной плотности кости и смягчения других возможных побочных эффектов. Гормон-заместительный препарат, эстрадиол и NETA, может быть независимым от приема пищи ингредиентом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, чтобы быть независимыми от прием пищи в фиксированной комбинации, пероральная доза Соединения 1 может быть увеличена до более высоких количеств (более 40 мг), а гормон-заместительный препарат эстрадиола и NETA может оставаться на том же уровне (например, 1 мг эстрадиола и 0,5 мг NETA). Может быть желательно предоставлять пациентам пероральное лекарственное средство для приема один раз в день для лечения миомы матки или эндометриоза, которое можно принимать в любое время суток для повышения приверженности лечению и уменьшения симптомов. Может быть также желательно предоставлять пациентам пероральное лекарственное средство для приема один раз в день для лечения аденомиоза или обильных менструальных кровотечений, которое можно принимать в любое время суток для повышения приверженности лечению и уменьшения симптомов. Кроме того, может быть желательно, чтобы такое независимое от приема пищи лекарственное средство представляло собой фиксированную дозу Соединения 1 и гормон-заместительного препарата для смягчения долгосрочных побочных эффектов, таких как защита от потери минеральной плотности кости. В

некоторых вариантах осуществления соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1 вводят совместно с гормон-заместительным препаратом.

[0637] Некоторые преимущества могут быть получены при лечении миомы матки, эндометриоза, аденомиоза или обильных менструальных кровотечений путем введения Соединения 1 субъекту, нуждающемуся в лечении. Например, для 14-дневного последовательного периода лечения, включающего в себя от 10 мг до 60 мг в день Соединения 1, среднее время полувыведения из плазмы для Соединения 1 ($T_{1/2}$) может составлять по меньшей мере 18 часов по измерениям в конце периода лечения. Кроме того, для 14-дневного последовательного периода лечения, включающего в себя от 10 мг до 60 мг в день Соединения 1, площадь под кривой зависимости концентрации препарата в плазме от времени ($AUC_{(0\text{-}tau)}$) может увеличиваться по меньшей мере в 1,5 раза (150%) и предпочтительно в 2 раза (200%) или более с 1 дня по 14 день. В одном варианте осуществления проводится лечение субъекта с миомой матки. В другом варианте осуществления проводится лечение субъекта с эндометриозом. В еще одном дополнительном варианте осуществления проводится лечение субъекта с аденомиозом. В еще одном другом варианте осуществления проводится лечение субъекта с обильным менструальным кровотечением. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1 вводят совместно с гормон-заместительным препаратом.

[0638] В соответствии с этим раскрытием средний период полувыведения из плазмы Соединения 1 может составлять по меньшей мере 18 часов, предпочтительно по меньшей мере около 30 часов и более предпочтительно по меньшей мере около 35 часов по измерениям в конце периода лечения. В еще более предпочтительном варианте осуществления средний период полувыведения из плазмы ($T_{1/2}$) Соединения 1 составляет от около 37 часов до около 42 часов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль Соединения 1 вводится совместно с гормон-заместительным препаратом.

[0639] Соединение 1 может иметь более высокую активность и более длительное среднее время полувыведения из плазмы, чем элаголикс, другой антагонист ГнРГ. Почти полное подавление эстрогена (в среднем менее 10 пг/мл) может быть достигнуто при более низкой общей суточной дозе Соединения 1 по сравнению с элаголиксом. В частности, Соединение 1 может достигать почти полного подавления эстрогена с дозировкой 40 мг один раз в день в состоянии натощак, тогда как для достижения

аналогичного подавления эстрогена может потребоваться 200 мг или более элаголикса два раза в день (BID) в состоянии натощак. Такая высокая степень подавления эстрогена может быть клинически важной, поскольку гормон-заместительный препарат может обеспечить контролируемое воздействие эстрогена и/или прогестагена. Соединение 1 может вводиться один раз в день из-за его более продолжительного среднего периода полувыведения из плазмы от около 37 часов до около 42 часов по сравнению с от около 2 до 6 часов для элаголикса. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль Соединения 1 вводится совместно с гормон-заместительным препаратом.

[0640] Подавление эстрогена до низких уровней может обеспечить последовательное исходное значение, относительно которого можно добавлять возвратную терапию низкими дозами эстрогена и прогестагена контролируемым образом. Эта гормональная возвратная терапия может привести к повышению уровня эстрадиола выше 20 пг/мл, который, как считается, защищает женщин от потери минеральной плотности кости. Такая стратегия подавления эстрогена в сочетании с добавлением низких доз эстрогена и прогестагена может сохранить клиническое преимущество Соединения 1, минимизируя потерю минеральной плотности кости и улучшая переносимость, тем самым потенциально обеспечивая более долгосрочное применение.

[0641] Как обсуждалось выше, в определенных популяциях женщин может быть предпочтительным вводить дозу гормон-заместительного препарата, которая приводит к среднесуточному уровню циркулирующего эстрогена в среднем от около 55 пг/мл до около 150 пг/мл, например, около 55 пг/мл, около 60 пг/мл, около 65 пг/мл, около 70 пг/мл, около 75 пг/мл, около 80 пг/мл, около 85 пг/мл, около 90 пг/мл, около 95 пг/мл, около 100 пг/мл, около 105 пг/мл, около 110 пг/мл, около 115 пг/мл, около 120 пг/мл, около 125 пг/мл, около 130 пг/мл, около 135 пг/мл, около 140 пг/мл, около 145 пг/мл или около 150 пг/мл. Следует понимать, что пики и впадины, сопровождающие ежедневное введение гормон-заместительного препарата (например, содержащего эстрадиол), могут приводить к концентрациям выше и ниже среднего значения, например, 150 пг/мл.

[0642] В некоторых вариантах осуществления для всех способов по данному раскрытию, которые включают в себя введение как Соединения 1 в количестве 40 мг, так и гормон-заместительного препарата натощак, например, по меньшей мере через 2 часа после приема пищи и не менее чем за 30 минут до следующего приема пищи, средняя максимальная концентрация в плазме или C_{max} для Соединения 1 может находиться в

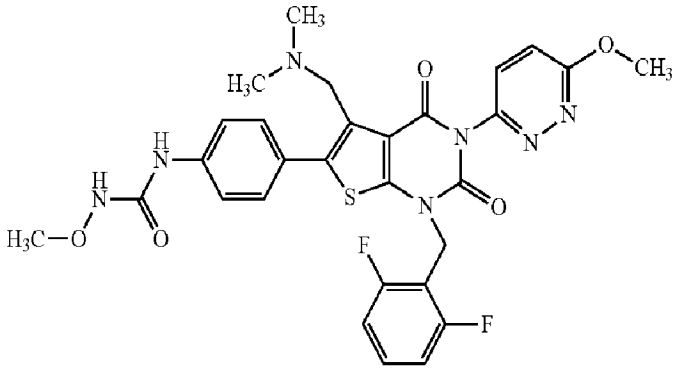
диапазоне от 5 нг/мл до 35 нг/мл. Предпочтительно среднее значение C_{max} может находиться в диапазоне от 10 нг/мл до 30 нг/мл и более предпочтительно от 15 нг/мл до 25 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1 вводят совместно с гормон-заместительным препаратом.

[0643] Кроме того, в некоторых вариантах осуществления для всех способов данного раскрытия, которые включают в себя пероральное введение как Соединения 1 в количестве 40 мг, так и гормон-заместительного препарата натощак, например, по меньшей мере через 2 часа после приема пищи и не менее чем за 30 минут до следующего приема пищи, средняя площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 24 часов для Соединения 1 или AUC_{0-24} может находиться в диапазоне от 50 нг·ч/мл до 200 нг·ч/мл и более предпочтительно в диапазоне от 75 нг·ч/мл до 150 нг·ч/мл. В некоторых вариантах осуществления соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1 вводят совместно с гормон-заместительным препаратом.

ПРИМЕРЫ

[0644] Следующие не ограничивающие примеры приводятся для иллюстрации настоящего раскрытия.

Пример 1. Получение соединения 1



[0645] N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-5-((метиламино) метил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевину (150 мг, 0,259 ммоль) растворяли в ДМФ (4 мл) и к ней добавляли йодистый метил (0,010 мл, 0,164 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 1 часа, объединяли с водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: этилацетат/метанол = 40/1) и перекристаллизовывали из дихлорметана/метанола/диэтилового эфира с получением указанного в заголовке соединения (17,3 мг, 17%) в виде бесцветных кристаллов. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,15 (6H, с), 3,6–3,8 (2H, м), 3,82 (3H, с), 4,18 (3H, с), 5,35 (2H), 6,92 (2H, т, J = 8,2 Гц), 7,12 (1H, д, J = 8,8 Гц), 7,2–7,65 (7H, м), 7,69 (1H, с).

Пример 2. Производство таблеток Соединения 1 с пленочным покрытием

[0646] Таблетки с пленочным покрытием готовили с применением соединения, полученного в Примере 1 (40 мг), маннита (предпочтительно D-маннита) (122 мг), микрокристаллической целлюлозы (40 мг), гидроксипропилцеллюлозы (6 мг), кроскармеллозы натрия (10 мг), стеарата магния (2 мг) и достаточного количества очищенной воды. Вода была удалена во время обработки. В сушилке-грануляторе с псевдоожиженным слоем (LAB-1, Powrex Corporation) соединение, полученное в Примере 1, D-маннит и микрокристаллическую целлюлозу предварительно нагревали и смешивали, распыляли водный раствор гидроксипропилцеллюлозы и смесь сушили с получением гранулированного порошка. К полученному гранулированному порошку добавляли кроскармеллозу натрия и стеарат магния и их смешивали в пакете с получением смешанного порошка. Смешанный порошок таблетировали с использованием роторной таблеточной машины (компактная таблеточная машина 10, Kikusui Seisakusho Ltd.) с пестом 6,0 ммφ для получения таблеток с сердцевиной. Таблетки с сердцевиной помещали в машину для нанесения пленочного покрытия (DRC-200, Powrex Corporation) и распыляли раствор для пленочного покрытия с композицией гипромеллозы 2910 (7,12 мг), диоксида титана (0,8 мг) и оксида железа (0,08 мг) с получением таблеток с пленочным покрытием. Полученные таблетки с пленочным покрытием помещали в стеклянную бутылку, которую плотно закрывали и хранили при 60°C в течение 2 недель.

Пример 3. Производство таблеток Соединения 1 с пленочным покрытием

[0647] Таблетки с пленочным покрытием готовили с применением соединения, полученного в Примере 1 (40 мг), маннита (включая D-маннит) (51 мг), крахмалгликолята натрия (тип A) (5 мг), гидроксипропилцеллюлозы (3 мг), стеарата магния (1 мг) и достаточного количества очищенной воды. Вода была удалена во время обработки. В

сушилке-грануляторе с псевдоожиженным слоем (LAB-1, Powrex Corporation) соединение, полученное в Примере 1, маннит и крахмалгликолят натрия предварительно нагревали и смешивали, распыляли водный раствор гидроксипропилцеллюлозы и смесь сушили с получением гранулированного порошка. К полученному гранулированному порошку добавляли стеарат магния и их смешивали в пакете с получением смешанного порошка. Смешанный порошок таблетировали с использованием роторной таблеточной машины (компактная таблеточная машина 10, Kikusui Seisakusho Ltd.) с пестом 6,0 ммφ для получения таблеток с сердцевиной. Таблетки с сердцевиной помещали в машину для пленочного покрытия (DRC-200, Powrex Corporation) и распыляли раствор для пленочного покрытия с композицией гипромеллозы 2910 (3,56 мг), диоксида титана (0,4 мг), оксида железа (0,04 мг) и достаточного количества карнаубского воска с получением таблеток с пленочным покрытием. Полученные таблетки с пленочным покрытием помещали в стеклянную бутылку, которую плотно закрывали и хранили при 60°C в течение 2 недель.

Пример 4. Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с последовательными панелями и однократной и многократной нарастающей дозой для оценки влияния Соединения 1 на безопасность, переносимость, фармакокинетику и фармакодинамику у здоровых женщин в пременопаузе

[0648] Исследование представляло собой двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с последовательными панелями и однократной и многократной нарастающей дозой Фазы 1 у здоровых женщин в пременопаузе. В исследовании участвовало десять когорт, каждая состояла из 12 здоровых женщин в пременопаузе (когорты с 1 по 10). Схема повышения дозы для когорт 1–10 показана на ФИГ. 4 и объяснена ниже.

[0649] Когорты с 1 по 6 называют частью исследования с однократными возрастающими дозами (SRD), в которой доза для когорт возрастала. Все субъекты в данной когорте получали свою дозу исследуемого препарата в один и тот же день, за исключением субъектов в когорте 1, которые были разделены на 2 подкогорты (когорты 1a и 1b). Дозирование между этими 2 подкогортами было отделено на минимум 2 дня. Дозирование между последующими когортами было отделено на минимум 7 дней. Решение о переходе в когорту 1b было принято исследователем после оценки субъектов в когорте 1a в течение минимум 48 часов. Решение об увеличении дозы для оставшихся

когорт в части SRD было основано на обзоре безопасности и фармакокинетических данных для всех субъектов в предыдущей когорте.

[0650] В когортах 1–6 субъекты были рандомизированы для получения однократной дозы Соединения 1 (10 субъектов на когорту) или плацебо (2 субъекта на когорту). Субъекты не должны были принимать пищу в течение ночи (минимум 10 часов) до введения дозы и продолжали голодание в течение 4 часов после введения дозы. Субъектам давали меню на период дозирования, включающее 2 приема пищи и вечерний перекус, каждый из которых содержал около 25% жира. Было запланировано шесть когорт возрастающих доз: 1,0 мг (когорта 1), 5,0 мг (когорта 2), 10 мг (когорта 3), 20 мг (когорта 4), 40 мг (когорта 5) и 80 мг (когорта 6). Субъекты в каждой из когорт 1a, 1b, 2, 3, 4, 5 и 6 получали дозировку лекарственного средства только в течение одного дня.

[0651] В каждую когорту от 1 до 7 входили 12 здоровых женщин в пременопаузе в возрасте от 18 до 49 лет включительно. Субъекты в когорте 7 были в равной степени рандомизированы в одну из двух последовательностей, каждая из которых была сформирована в обратном порядке относительно однократной дозы Соединения 1 (40 мг или половина максимально переносимой дозы (MTD), установленной в части SRD). В одной последовательности дозирование проводилось натощак (минимум 10 часов). В другой последовательности дозирование проводилось через примерно 30 минут после начала завтрака с высоким содержанием жиров и калорий (в составе около 1000 калорий с 50% калорий из жира). Таким образом все 12 субъектов в когорте 7 получали Соединение 1 в обоих периодах дозирования, и все субъекты получали дозирование лекарственного средства в течение 2 дней (дни 1 и 7). Субъекты имели период отмывки перед переходом на другой период дозирования в день 7.

[0652] В каждую когорту от 8 до 10 входили 12 здоровых женщин в пременопаузе в возрасте от 18 до 45 лет включительно. Когорты с 8 по 10 называют частью исследования с многократными возрастающими дозами (MRD), в которой доза для когорт возрастала. Часть MRD не была начата до тех пор, пока исследователь и спонсор не оценили все заслепленные данные о безопасности и фармакокинетике у когорт SRD. Субъекты в когортах от 8 до 10 были рандомизированы для получения нескольких суточных доз Соединения 1 (9 субъектов на когорту) или нескольких суточных доз плацебо (3 субъекта) натощак примерно за 35 минут до стандартного завтрака. Субъекты получали первую дозу исследуемого препарата (день 1) в течение 2–7 дней после начала менструального цикла. Было запланировано три группы возрастающих доз: 10 мг один раз в день (когорта

8), 20 мг один раз в день (когорта 9) и 40 мг один раз в день (когорта 10). Субъекты в каждой из когорт от 8 до 10 получали дозу лекарства в течение 14 дней (дни с 1 по 14). Наибольшая доза в части MRD не превышала 50% MTD, установленной в части исследования SRD.

[0653] Каждую дозу Соединения 1 или плацебо вводили субъектам с 240 мл воды. Испытуемые должны были выпить всю воду, предоставленную с дозой исследуемого препарата. Субъекты могли потреблять воду в неограниченном количестве, за исключением 1 часа до и 1 часа после введения лекарства, не включая 240 мл воды, принятой с дозировкой.

[0654] Оценку ФК неизмененного Соединения 1 в плазме и моче проводили путем расчета: площади под кривой зависимости концентрации препарата в плазме от времени, начиная от времени 0 до времени последней количественно измеримой концентрации (среднее значение в плазме $AUC_{[0\text{-}tlqc])}$, площади под кривой зависимости концентрации препарата в плазме от времени, начиная от времени 0 до бесконечности (среднее значение в плазме $AUC_{[0\text{-}inf]}$), площади под кривой зависимости концентрации препарата в плазме от времени, начиная от времени 0 до времени tau, где tau — длина интервала дозирования (т. е., 24 часа) (среднее значение в плазме $AUC_{[0\text{-}tau]}$), среднего значения C_{max}, C_{min}, T_{max}, константы скорости концентрации препарата в плазме, среднего значения $T_{1/2}$ в плазме, кажущегося общего клиренса (CL/F), кажущегося объема распределения (Vz/F), почечного клиренса (CLr), общего количества препарата, выделяемого с мочой (Ae), долю дозы, выделяемую с мочой в неизмененном виде (Fe) там, где это необходимо, и концевой константы скорости выведения (lamda-z).

[0655] Профиль ФК в плазме для Соединения 1 для когорт 1–6 показан на ФИГ. 5A–C после введения описанных выше дозировок Соединения 1. В частности, на ФИГ. 5A показано среднее значение $AUC_{[0\text{-}tlqc]}$ и среднее значение $AUC_{[0\text{-}inf]}$ Соединения 1; на ФИГ. 5B показаны средние значения C_{max}, T_{max} и Lamba_z Соединения 1; и на ФИГ. 5C показано среднее значение $T_{1/2}$ в плазме, CL/F и Vz/F Соединения 1.

[0656] Профиль ФК в плазме для Соединения 1 для когорты 7 показан на ФИГ. 6A–C после введения описанной выше дозировки Соединения 1. В частности, на ФИГ. 6A показано среднее значение $AUC_{[0\text{-}tlqc]}$ и среднее значение $AUC_{[0\text{-}inf]}$ Соединения 1; на ФИГ. 6B показаны значения C_{max}, T_{max} и Lamba_z Соединения 1; и на ФИГ. 6C показано среднее значение $T_{1/2}$ в плазме, CL/F и Vz/F Соединения 1.

[0657] Профили ФК плазмы Соединения 1 для когорт 8–10 показаны на ФИГ. 7A–F после введения описанной выше дозировки Соединения 1. В частности, на ФИГ. 7A показано среднее значение C_{max} для Соединения 1 в день 1; на ФИГ. 7B показаны значения T_{max}, CL/F и Vz/F в день 1; на ФИГ. 7C показано среднее значение $AUC_{[0\text{-}tau]}$ в плазме в день 1; на ФИГ. 7D показаны средние значения C_{max} и T_{max} в день 14; на ФИГ. 7E показаны значения CL/F, C_{min} и Vz/F в день 14; и на ФИГ. 7F показано среднее значение $AUC_{[0\text{-}tau]}$ в плазме в день 14 .

[0658] На ФИГ. 8-13 представлены таблицы параметров ФК плазмы и мочи после различных доз Соединения 1. В частности, на ФИГ. 8 показаны параметры ФК для когорт 1–6; на ФИГ. 9 и 10 показаны различные параметры ФК для когорты 7; на ФИГ. 11 показаны параметры ФК для когорт с 8 по 10 в дни 1 и 14; на ФИГ. 12 показаны подробные параметры ФК для когорт 8–10 в день 1; и на ФИГ. 13 показаны подробные параметры ФК для когорт с 8 по 10 в день 14.

[0659] Описательные статистические данные были использованы для обобщения фармакодинамических параметров: концентраций в сыворотке эстрадиола (E_2), ФСГ, ЛГ, прогестерона, гормона роста (ГР), пролактина (ПРЛ), тиротропина, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и соотношений 6β-гидроксикортизола и кортизола в моче (Q).

[0660] Для оценки пропорциональности дозы после однократного введения дозы в когортах 1–6 выполняли регрессионный анализ с использованием преобразованных на основе натурального логарифма (log) среднего значения C_{max}, среднего значения $AUC_{(0\text{-}tlqc)}$ в плазме и среднего значения $AUC_{(0\text{-}inf)}$ по log (доза).

[0661] Для оценки влияния приема пищи был проведен дисперсионный анализ с применением log(среднее значение C_{max}) когорты 7, log (площадь под кривой зависимости концентрации препарата в плазме от времени [средние значения AUC в плазме]) в качестве зависимой переменной; лечения, последовательности, периода как фиксированных эффектов и субъекта (seq) в качестве случайного эффекта. Отношение скорректированных средних значений Соединения 1 после еды (тест) к Соединению 1 натощак (контрольный показатель) и соответствующий 90% ДИ были представлены для среднего значения C_{max}, среднего значения $AUC_{(0\text{-}tlqc)}$ в плазме и среднего значения $AUC_{(0\text{-}inf)}$ в плазме. На ФИГ. 14 показан статистический анализ фармакокинетических

параметров плазмы для 40 мг Соединения 1 после еды по сравнению с состояниями натощак.

[0662] Для оценки пропорциональности дозы после многократного дозирования в когортах 8–10 выполняли регрессионный анализ с использованием логарифмически преобразованных средних значений C_{max}, C_{min} и среднего $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме по log (доза).

[0663] После однократных и многократных доз Соединение 1 быстро абсорбировалось со срединным значением T_{max} в диапазоне от 0,78 до 1,75 часа для однократной и многократной доз до 40 мг. Срединное значение T_{max} после однократного приема дозы 80 мг составила 4 часа. T_{max} всех субъектов были в пределах 6 часов.

[0664] Средние значения C_{max}, C_{min} и AUC Соединения 1 увеличивались сверхпропорционально дозе при введении Соединения 1 в виде однократных доз (от 1 мг до 80 мг) или в виде нескольких доз один раз в день (от 10 мг до 40 мг один раз в день). Эта непропорциональность была подтверждена отдельными статистическими анализами фармакокинетических параметров для однократной и многократной доз. Степень непропорциональности была признана умеренной, что представлено графически путем сравнения нормализованного среднего значения C_{max} дозы и среднего значения AUC в плазме. Для однократных доз Соединения 1 изменчивость между субъектами обычно была от умеренной до высокой с %КВ до 130% при самой высокой дозе. Для многократных доз Соединения 1 изменчивость между субъектами была от умеренной до высокой с %КВ до 91%. Средние значения C_{max} и средние значения AUC в плазме для всех уровней дозы были выше на 14 день по сравнению с 1 днем.

[0665] На ФИГ. 15А (линейная шкала) и 15В (логарифмически-линейная шкала) графически изображены средние концентрации в плазме в зависимости от временных профилей после однократного введения доз Соединения 1. Как показано на ФИГ. 15А и 15В, средние концентрации Соединения 1 в плазме увеличиваются с дозой Соединения 1. Все субъекты в когорте 1 (Соединение 1 1,0 мг) имели концентрации в плазме ниже нижнего предела количественного определения (BLQ) (0,0100 нг/мл) на момент времени 36 часов после приема дозы. Все субъекты в других когортах (когорты 2–6) имели обнаруживаемые концентрации Соединения 1 в плазме во все измеренные моменты времени (т. е. до 48 часов после приема дозы). Проверка индивидуальных профилей концентрации в плазме, показанные на ФИГ. 15А и 15В, продемонстрировали, что у большинства субъектов было более 1 пика (обычно 2 пика, но иногда больше). Второй

пик чаще всего наступает через 2–6 часов после приема дозы. Фармакокинетика Соединения 1, по-видимому, была двухфазной с фазой умеренного распределения, за которой следовала намного более длинная фаза выведения. Этот второй пик не был очевиден в части исследования MRD ни в День 1, ни в День 14.

[0666] Среднее значение $T_{1/2}$ в плазме Соединения 1, по-видимому, не зависело от дозы и составляло примерно от 14 до 16 часов после приема доз от 5 мг до 80 мг и, по-видимому, поддерживало режим дозирования один раз в день. Среднее значение $T_{1/2}$ в плазме после самой низкой дозы (1 мг) составляло около 6 часов и было ниже, чем среднее значение $T_{1/2}$ в плазме для других доз.

[0667] Количество Соединения 1, выделяемого с мочой (Ae и Fe), было низким относительно дозы, при этом среднее значение Fe составляло менее 3% от дозы во всех наблюдениях, что указывает на то, что CLr, следовательно, был незначительным компонентом выведения Соединения 1. Среднее значение CLr не зависело от дозы или времени и составляло от 5,7 л/ч до 8,3 л/ч.

[0668] CL/F и Vz/F снижались с увеличением дозы Соединения 1 и с увеличением продолжительности дозирования (т.е. между днем 1 и днем 14), что указывает на возможное изменение биодоступности.

[0669] При всех дозах устойчивое состояние достигалось в течение 6–7 дней. На ФИГ. 16 показана стационарная оценка концентраций в плазме (нг/мл) Соединения 1 для когорт с 8 по 10. Табличные данные на ФИГ. 16 были проанализированы на основе дисперсионного анализа (ANOVA) с фиксированным эффектом для дня и случайным эффектом для субъекта. День 15, как указано на ФИГ. 16, представлял собой время через 24 часа после приема дозы в день14. Среднее геометрическое (a) было получено путем взятия антилогарифма натуральных логарифмов значений концентрации. Процентное соотношение (b) было получено путем взятия антилогарифмической разницы между средними значениями в натуральном логарифмическом масштабе. Коэффициент доверительного интервала 90% (c) был получен путем взятия антилогарифма 90% доверительного интервала разницы между средними значениями в натуральном логарифмическом масштабе в процентах.

[0670] На ФИГ. 17–19 показаны средние минимальные концентрации Соединения 1 в зависимости от дня (дни с 1 по 15) в части MRD. На ФИГ. 17 показаны результаты для 10

мг Соединения 1, на ФИГ. 18 показаны результаты для 20 мг Соединения 1, а на ФИГ. 19 показывает результаты для 40 мг Соединения 1.

[0671] После однократного и многократного введения Соединения 1 среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме удваивалось между 1 и 14 днем. Срединное значение T_{max} для Соединения 1 составило от около 1 до 1,48 часа и, по-видимому, не изменялась с дозой или с дня 1 по день 14. T_{max} достигалось в течение 2 часов для всех субъектов в части MRD.

[0672] Статистические анализы, сравнивающие среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме на день 14 из части MRD со средним значением $AUC_{(0\text{-}inf)}$ в плазме из части SRD, позволяют предположить, что фармакокинетика Соединения 1 не зависит от времени (то есть отсутствует аутоиндукция или автоингибирование его метаболизма). На ФИГ. 20 представлен статистический анализ независимости от времени Соединения 1.

[0673] Анализ средних значений C_{max}, C_{min} и среднего значения $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме позволяет предположить, что фармакокинетика многократных доз Соединения 1 не пропорциональна дозе в диапазоне доз от 10 мг до 40 мг. После приема однократных и многократных доз концентрации Соединения 1, по-видимому, увеличивались сверхпропорционально дозе.

[0674] Нормализованное по отдельной дозе среднее значение $AUC_{(0\text{-}inf)}$ в плазме из части SRD показано на ФИГ. 21. Нормализованное по отдельной дозе среднее значение C_{max} из частей SRD и MRD показано на ФИГ. 22 и 23, соответственно. Нормализованное по отдельной дозе среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме из части MRD показано на ФИГ. 24. Увеличение нормализованного по дозе среднего значения $AUC_{(0\text{-}inf)}$ в плазме с увеличением дозы происходит в части SRD, а также в части MRD. Как для части SRD, так и для части MRD степень непропорциональности является умеренной и проявляется более выражено, начиная с дозы 40 мг. Нормализованные по дозе средние значения C_{max} как для части SRD, так и для части MRD демонстрируют сходную тенденцию, хотя изменчивость среди субъектов в целом была высокой.

[0675] Средние концентрации в плазме для Соединения 1 увеличивались с дозой и в целом были выше на день 14 по сравнению с днем 1. Все субъекты во всех когортах имели обнаруживаемые концентрации Соединения 1 в плазме во всех измеренных временных точках. Проверка индивидуальных профилей концентрации в плазме позволила предположить, что множественные пики, наблюдаемые в когортах 1–6, не были

столь же очевидны в когортах 8–10 в день 1 или 14. Это наблюдение может быть связано с различными условиями между частями исследования SRD и MRD. Субъекты в части SRD не принимали пищу в течение по меньшей мере 10 часов до и 4 часов после дозирования, тогда как субъекты в части MRD получали дозу за 35 минут до стандартного завтрака.

[0676] На ФИГ. 25A (линейная шкала) и 25B (логарифмически-линейная шкала) графически изображены средние концентрации в плазме после многократных доз Соединения 1.

[0677] Сравнение фармакокинетики Соединения 1 в виде разовой дозы 40 мг в условиях после еды и натощак показало заметное влияние приема пищи. В частности, средние концентрации Соединения 1 в плазме были ниже при введении с пищей по сравнению с состояниями натощак, а профили концентрации в плазме по времени, по-видимому, были более плавными с небольшим свидетельством вторичного пика при приеме пищи. Сравнение показало, что прием пищи перед дозированием снижал среднее значение C_{max} и средние параметры AUC в плазме примерно на 60% и 45%, соответственно. На ФИГ. 26A (линейная шкала) и 26B (логарифмически-линейная шкала) графически изображены средние концентрации Соединения 1 в плазме в условиях после еды и натощак.. Срединное значение T_{max} наступало примерно на 1 час раньше при приеме пищи по сравнению с условиями натощак, в то время как $T_{1/2}$ было одинаковым как после еды, так и натощак (~ 17 часов). CL/F и Vz/F были выше при приеме пищи по сравнению с условиями натощак, в то время как количество Соединения 1, выделяемого с мочой (Ae и Fe), было ниже при приеме пищи по сравнению с условиями натощак. CLr не был затронут присутствием пищи. Ожидается, что будущие режимы дозирования будут учитывать влияние пищи, чтобы максимально увеличить воздействие Соединения 1 на пациента.

[0678] Средние концентрации эстрадиола (E_2), ЛГ и ФСГ были подавлены по сравнению с плацебо у субъектов, получавших однократные дозы Соединения 1, и продолжительность подавления, по-видимому, увеличивалась с увеличением дозы Соединения 1. Средние концентрации E_2, ЛГ и ФСГ оставались подавленными в течение 24–48 часов в зависимости от дозы Соединения 1. После приема однократной дозы плацебо средние концентрации эстрадиола (E_2) снижались через 6 часов после приема дозы, но затем снова увеличивались, пока не возвращались к исходным значениям примерно через 12–16 часов после приема дозы. После приема однократных доз от 1 мг

до 80 мг Соединения 1 средние концентрации эстрадиола (E_2) первоначально снижались в той же степени по сравнению с плацебо, но затем оставались подавленными. Продолжительность подавления увеличивалась с увеличением дозы Соединения 1, так что средние концентрации эстрадиола (E_2) все еще были полностью подавлены через 36 часов после приема дозы 20 мг и 40 мг Соединения 1 (при незначительном увеличении концентраций через 48 часов после приема дозы). После приема 80 мг Соединения 1 средние концентрации эстрадиола (E_2) все еще были полностью подавлены через 48 часов после приема дозы. На ФИГ. 27 представлен график линейной шкалы средних концентраций эстрадиола (E_2) после введения однократных доз Соединения 1.

[0679] Многократные дозы Соединения 1 также подавляли концентрации эстрадиола (E_2), ЛГ и ФСГ и прогестерона (P) в зависимости от дозы. В части исследования MRD средние концентрации E_2 были значительно выше в день 14 по сравнению с днем 1 у субъектов, получавших плацебо. Это увеличение согласуется с ожидаемым в середине и конце цикла у этих женщин в пременопаузе. Однако это увеличение E_2 не наблюдалось у субъектов, получавших многократные дозы Соединения 1 (от 10 мг до 40 мг один раз в день), что позволяет предположить поддерживаемое подавление E_2 при продолжении введения Соединения 1. Аналогично, пик ЛГ и ФСГ в середине цикла, наблюдаемый в группе плацебо (дни 8–12), не был очевиден у субъектов, получавших 40 мг Соединения 1 один раз в день. Хотя было обнаружено, что доза 5,0 мг Соединения 1 демонстрирует некоторое подавление E_2 при оценке SRD, изменчивость в записанных данных была велика. Поэтому доза 10 мг Соединения 1 была выбрана в качестве самой низкой дозы при оценке MRD для обеспечения очевидного подавления E_2 на этом уровне. На ФИГ. 28 и 29 представлены графики линейной шкалы средних концентраций E_2 и прогестерона, соответственно, после многократных доз Соединения 1.

[0680] Естественное эндогенное увеличение прогестерона, ожидаемое после овуляции, наблюдалось у субъектов, получавших один раз в день плацебо, но не у субъектов, получавших Соединение 1 от 10 мг до 40 мг один раз в день. Это говорит о том, что прием Соединения 1 один раз в день предотвращал овуляцию.

[0681] Не было очевидного влияния Соединения 1 на эндогенный ГР, ПРЛ, тиротропин и АКТГ.

[0682] Соотношение 6β-гидроксикортизола к кортизолу в моче было сходным с исходными значениями в частях исследования SRD и MRD, предполагая, что Соединение

1 в однократных дозах до 80 мг и в многократных дозах до 40 мг один раз в день не ингибирует или не индуцирует CYP34A.

[0683] В общей сложности 68% субъектов испытывали одно или несколько нежелательных явлений во время исследования без видимой разницы между группами Соединения 1 и плацебо или зависимости от дозы. Большинство нежелательных явлений считались умеренными по интенсивности. Наиболее частым нежелательным явлением была головная боль, и общая частота головной боли была сходной после приема плацебо и Соединения 1. На основании этих результатов было обнаружено, что Соединение 1 является безопасным и хорошо переносимым после применения Соединения 1 в однократных дозах до 80 мг и в многократных дозах до 40 мг один раз в день в течение 14 дней у здоровых женщин в пременопаузе.

[0684] В целом частота нежелательных явлений была сходной в группах, получавших плацебо и Соединение 1, как в части исследования с однократной дозировкой, так и части исследования с многократной дозировкой без видимой зависимости от дозы. Однако частота нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, была выше после наивысшей однократной дозы (80 мг) и наивысшей дозы многократного дозирования (40 мг один раз в день), чем в сопоставимых группах доз, причем повышенная частота распределялась по нескольким системно-органным классам.

[0685] Среднее значение $T_{1/2\ в}$ плазме не зависело от дозы и составляло около 14–16 часов, поддерживая режим дозирования один раз в день.

[0686] CLr не представлял собой существенный путь выведения Соединения 1, поскольку менее 3% дозы выводилось с мочой. CLr не зависел от дозы или времени.

[0687] Наблюдалось заметное влияние пищи. Потребление пищи перед дозировкой снижало среднее значение C_{max} и среднее значение AUC в плазме примерно на 60% и 45%, соответственно. Примечательно, что повышенное воздействие, связанное с дозированием натощак, было важным открытием для программы клинического развития в целом. После рассмотрения данных о воздействии пищи режимы дозирования будут основываться на дозировке до приема пищи, чтобы гарантировать, что оценка безопасности Соединения 1 будет включать в себя обстоятельства, при которых потенциальное воздействие было максимальным для субъектов исследования.

[0688] Биохимический анализ сыворотки, гематология, общий анализ мочи, показатели жизнедеятельности и ЭКГ контролировались в течение всего исследования вплоть до 1 недели после приема последней дозы. Не было значимых изменений данных параметров в группах дозирования Соединения 1 по сравнению с плацебо. Интервалы QT и интервалы скорректированного интервала QT (QTc) > 450 мсек и 500 мсек наблюдались во всех группах дозирования, включая группу плацебо.

Пример 5А. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности Соединения 1 при лечении миомы матки

[0689] Было проведено рандомизированное, двойное слепое исследование для оценки эффективности и безопасности трех уровней доз (10 мг, 20 мг и 40 мг) при 12-недельном пероральном введении состава Соединения 1 по сравнению с плацебо у женщин в пременопаузе (в возрасте ≥20 лет) с миомой матки. Участниками исследования были японские женщины с ОМК (обильным менструальным кровотечением), связанным с UF (миома матки).

[0690] Первичной конечной точкой была доля пациентов с общей графической оценкой величины менструальной кровопотери (PBAC) <10 в недели с 6 по 12. Вторичные конечные точки включали в себя аменорею (показатель PBAC 0), объемы миомы и матки, гемоглобин (Hb), показатели по числовой оценочной шкале (NRS), показатели опросника качества жизни при симптомах миомы матки (UFS-QOL). Уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (E2) и прогестерона (P) в сыворотке оценивали как конечные точки фармакодинамики. Конечные точки безопасности включали в себя нежелательные явления (НЯ), показатели жизнедеятельности, вес, электрокардиограмму в 12-ти отведениях (ЭКГ), клинические лабораторные тесты, минеральную плотность кости (МПК) и восстановление менструального цикла.

[0691] Это исследование состояло из периода до начала лечения продолжительностью от 4 до 12 недель, периода лечения продолжительностью 12 недель, периода наблюдения продолжительностью 4 недели, а общий период участия в исследовании составлял от 20 до 28 недель.

[0692] Чтобы субъект мог принять участие в периоде до начала лечения, у него должна быть диагностирована миома матки, подтвержденная трансвагинальным УЗИ, УЗИ

органов брюшной полости, магнитно-резонансной томографией, компьютерной томографией или лапароскопией. Кроме того, чтобы субъект мог принять участие в периоде до начала лечения (на визит 1) и периоде лечения (на визит 3), у него должна быть одна или несколько измеримых некальцифицированных миом с наибольшим диаметром > 3 см, подтвержденных трансвагинальным УЗИ. Только наибольшие миомы среди измеряемых при визите 1 были измерены на протяжении всего исследования.

[0693] У всех субъектов должны были пройти один или несколько регулярных менструальных циклов непосредственно перед визитом 1. Регулярные менструальные циклы определяются в данной заявке как циклы от 25 до 38 дней и включают в себя менструальное кровотечение не менее 3 дней подряд. Таким же образом у всех субъектов также проходили регулярные менструальные циклы непосредственно перед визитом 2.

[0694] Субъекты начали вести записи в дневнике пациента в день визита 1 до дня до визита 7 (или до досрочного прекращения). Исследуемый препарат (плацебо) вводили в односторонне слепых условиях со дня визита 2 до дня перед визитом 3. Визит 2 был в дни с 1 по 5 первой менструации после визита 1.

[0695] В течение периода между визитами 2 и 3, в который у субъектов проходил как минимум 1 регулярный менструальный цикл, были собраны исходные значения, касающиеся оценки эффективности, включая показатели PBAC и болевые симптомы. Исходный показатель PBAC — это общая показатель PBAC за весь менструальный цикл непосредственно перед визитом 3. Таблица демографических и исходных характеристик для анализов в этом примере представлена на ФИГ. 30A–H.

[0696] Чтобы субъект мог принять участие в периоде лечения (на визит 3), у него должно быть диагностировано обильное менструальное кровотечение и общий показатель PBAC должен быть ≥120 (что соответствует кровопотере более 80 мл) за один менструальный цикл непосредственно перед визитом 3. Визит 3 состоялся в дни с 1 по 5 второго менструального цикла после визита 1. В визиты с 3 по 7 субъекты пытались посещать клиники натощак и перед приемом исследуемого препарата.

[0697] В визит 3 субъекты были рандомизированы для получения либо плацебо (57 субъектов), либо одного из следующих составов Соединения 1: 10 мг (48 субъектов), 20 мг (56 субъектов) и 40 мг (55 субъектов). Составы Соединения 1 (10 мг, 20 мг или 40 мг) или плацебо вводили со дня визита 3 до дня перед визитом 7 (или до прекращения лечения) в двусторонне слепых условиях. Либо состав Соединения 1, либо плацебо

вводили ежедневно в виде однократной пероральной дозы каждое утро за 30 минут до завтрака. В случае, если доза до завтрака была пропущена, испытуемые принимали исследуемый препарат за 30 минут до обеда или ланча в тот же день.

[0698] В ходе этого исследования пациенты посещали клинику один раз в две недели в течение месяца после начала введения исследуемого препарата в двусторонне слепых условиях (визит 3) и ежемесячно после этого. Назначенные осмотры и оценки проводились при каждом визите.

[0699] Во время визита 3 кровь брали дважды у каждого оцениваемого субъекта: через 0,5–1,5 часа после приема дозы и через 2–5 часов после приема дозы. Во время визитов 4, 5 и 6 кровь брали у каждого оцениваемого субъекта один раз непосредственно перед приемом дозы для каждого дня, снова через 0,5–1,5 часа после приема дозы и через 2–5 часов после приема дозы. Кровь брали только один раз у пациентов, которые принимали исследуемый препарат за день до посещения места исследования. Во время визита 7 кровь брали только один раз за визит.

[0700] **Пациенты.** Из 307 обследованных пациентов 216 были рандомизированы и включены в популяцию полного анализа и популяцию анализа безопасности (n = 57, группа плацебо; n = 48, группа 10 мг Соединения 1; n = 56, группа 20 мг Соединения 1 и n = 55, группа 40 мг Соединения 1). В целом между группами лечения не было клинически значимых различий по демографическим и исходным характеристикам (Таблица 1). Не было видимых различий между объемами матки или объемами миомы, и средний исходный показатель PBAC был немного выше в группе плацебо по сравнению с группами Соединения 1.

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики

Характеристики	nlCeDO (n=57)	Релуголикс 10 мг (n=48)	Релуголикс 20 мг (n=56)	Релуголикс 40 мг (n=55)
Возраст (в годах)	42 (5,0)	43 (4,6)	43 (5,3)	41 (4,4)
ИМТ (кг/м^2)	24 (4,2)	23 (2,7)	22 (2,8)	22 (2,8)
Опыт родов	30 (52,6)	25 (52,1)	29 (51,8)	20 (36,4)
Тип миомы матки	23	22	25	17
Подсерозная миома	(40,4)	(45,8)	(44,6)	(30,9)
Интрамуральная миома	42 (73,7)	39 (81,3)	44 (78,6)	45 (81,8)
Подслизистая миома	12 (21,1)	11 (22,9)	11 (19,6)	11 (20,0)
Миома шейки матки	1 (1,8)	1 (2,1)	1 (1,8)	2 (3,6)
Объем миомы (см^3)	136 (159,1)	116 (127,4)	119 (117,4)	138 (199,8)
Объем матки (см^3)	367 (276,6)	322 (285,0)	363 (304,6)	407 (361,8)
Оценка показателей PBAC	328 (292,1)	269 (160,8)	276 (165,9)	260 (190,5)
Оценка показателей NRS	0,8 (0,80)	0,7 (1,13)	0,8 (0,93)	0,6 (0,60)
Оценка показателей UFS-QOL	28	29	26	25
Тяжесть симптома	(17,7)	(17,3)	(14,4)	(14,0)
Общий показатель HRQL	16 (18,8)	14 (11,9)	13 (11,5)	15 (15,5)
Гемоглобин (г/дл)	12,1 (1,50)	12,2 (1,16)	12,2 (1,41)	12,0 (1,70)

Среднее значение (СО) или количество пациентов (%)

[0701] Концентрация препарата в плазме после введения однократной дозы состава Соединения 1 в количестве от 1 мг до 80 мг достигла пика (C_{max}) через 0,5–4,0 часа после приема дозы (время достижения максимальной концентрации препарата [T_{max}]) со средним периодом полувыведения из плазмы ($T_{1/2}$) от 7,1 до 19,8 часа. AUC и C_{max} показали увеличение в несколько большей степени, чем пропорциональное дозе. Концентрация препарата в плазме в день 14 для многократных доз от 10 мг до 40 мг достигла пика (C_{max}) через 1–1,5 часа после приема дозы (T_{max}) со средним периодом полувыведения из плазмы ($T_{1/2}$) от 19,2 до 24,6 часа. AUC от времени 0 до бесконечности ($AUC_{(0\text{-inf})}$) и C_{max} Соединения 1 обычно увеличивались пропорционально дозе. $AUC_{(0\text{-tau})}$

и C_{max} в день 1 и C_{max} в день 14 увеличивались примерно дозозависимым образом, но $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в день 14 демонстрировала увеличение в несколько большей степени, чем пропорциональное дозе. Концентрация препарата в плазме достигла устойчивого состояния к дню 7 многократного дозирования, а AUC и C_{max} на день 14 были выше, чем их значения в день 1. AUC после однократного дозирования был выше после приема натощак, чем после дозирования после приема пищи или перед приемом пищи. AUC и C_{max} при многократном дозировании были выше дозировании до приема пищи, чем при дозировании после приема пищи. Эти данные свидетельствуют о том, что в одном варианте осуществления пища влияет на фармакокинетику состава Соединения 1. Однако в предпочтительном варианте осуществления фармакокинетика состава Соединения 1 не зависит от приема пищи.

[0702] Концентрации ЛГ, ФСГ, E_2 и Р в крови снижались примерно пропорционально дозе после приема однократной дозы состава Соединения 1 (от 10 мг до 40 мг) по сравнению с плацебо. Концентрации ЛГ и E_2 показали быстрое снижение после каждой дозы у всех субъектов (кроме одного) и продолжали уменьшаться в течение всего периода лечения. Концентрации Р в плазме показали быстрое снижение после дозирования при всех уровнях доз и схемах лечения, и подавление сохранялось в течение всего периода лечения. Концентрации ФСГ в плазме также показали быстрое снижение после введения дозы при всех уровнях доз и схемах лечения и оставались подавленными в течение всего периода лечения в группах, которым вводили 40 мг Соединения 1 перед или после приема пищи.

[0703] Наиболее распространенные нежелательные явления, возникающие при лечении (встречающиеся >10% и более, чем плацебо), включают в себя приливы, метроррагию (нерегулярное менструальное кровотечение), меноррагию (или ОМК), головную боль, генитальное кровоизлияние. Никаких серьезных нежелательных явлений, возникающих при лечении, которые рассматривались как связанные с исследуемым препаратом, не наблюдалось. Частота нежелательных явлений приведена в таблице 2.

Таблица 2. Сводная таблица нежелательных явлений

Переменные, n (%)	Плацебо	Релуголикс		
		10 мг	20 мг	40 мг
	(n=57)	(n=48)	(n=56)	(n=55)
Любые НЯ	40(70,2)	41(85,4)	54(96,4)	49(89,1)

Легкая	34(59,6)	36(75,0)	47(83,9)	46(83,6)
Средняя	6(10,5)	5(10,4)	7(12,5)	2(3,6)
Сильная	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(1,8)
НЯ, связанные с исследуемым препаратом	23(40,4)	33(68,8)	51(91,1)	45(81,8)
НЯ, которые привели к прекращению приема исследуемого препарата	1(1,8)	0(0,0)	1(1,8)	0(0,0)
Серьезные НЯ	1(1,8)	0(0,0)	1(1,8)	1(1,8)
Обычные НЯ (≥10% пациентов в любой группе)				
Назофарингит	16(28,1)	9(18,8)	4(7,1)	7(12,7)
Прилив	2(3,5)	2(4,2)	16(28,6)	21(38,2)
Метроррагия	10(17,5)	13(27,1)	17(30,4)	15(27,3)
Менорргия	4(7,0)	6(12,5)	13(23,2)	12(21,8)
Головная боль	1(1,8)	1(2,1)	8(14,3)	8(14,5)
Генитальное кровотечение	2(3,5)	2(4,2)	6(10,7)	6(10,9)
Нерегулярные менструации	0(0,0)	12(25,0)	8(14,3)	3(5,5)

[0704] На ФИГ. 31 показаны общие показатели PBAC, а на ФИГ. 32 показано изменение относительно исходного значения общих показателей PBAC от недели 6 до 12 после введения плацебо или одного из трех составов Соединения 1 (10 мг, 20 мг и 40 мг) субъекту за период лечения продолжительностью12 недель.

[0705] Доля субъектов с общим показателем PBAC <10 в недели с 6 по 12 была оценена как первичная конечная точка. На ФИГ. 33 показана доля субъектов, которые достигли этой первичной конечной точки на основе объема матки на исходном уровне. Доля субъектов с общим показателем PBAC <10 в недели с 6 по 12 составила 0% в группе плацебо, 20,8% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 43,6% в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 83,6% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Таким образом, более высокая доля субъектов достигла первичной конечной точки исследования в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, что свидетельствует о зависимости доза-ответ. Наблюдалось статистически значимое

различие в доле субъектов с общим показателем PBAC <10 в недели с 6 по 12 между каждой группой составов Соединения 1 и плацебо, и было продемонстрировано превосходство каждой группы составов Соединения 1 над плацебо. Наблюдалось дозозависимое уменьшение объема миомы и матки. Частота возникновения головной боли, меторрагии, менорргии и приливов была более чем на 10% выше в группах, принимавших Соединение 1 в дозах 20 мг и 40 мг, чем в группе плацебо; эти нежелательные явления были легкой или средней степени тяжести.

[0706] Доля субъектов с общим показателем PBAC <10 в недели со 2 по 6 и недели со 2 по12 оценивалась как вторичные конечные точки. Доля субъектов с общим показателем PBAC <10 в недели со 2 по 6 составила 0% в группе плацебо, 16,7% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 42,9% в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 65,5% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Доля субъектов с общим показателем PBAC <10 в недели со 2 по 12 составила 0% в группе плацебо, 12,5% в группе, получавшей 10 мг Соединения 1, 32,1% в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 61,8% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0707] Доля субъектов, которые достигли аменореи (имели общий показатель PBAC, равный 0) в недели с 6 по 12, недели со 2 по 6 и недели со 2 по 12, была оценена как вторичные конечные точки. Доля субъектов, которые достигли аменореи в недели с 6 по 12, составила 0% в группе плацебо, 16,7% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 38,2% в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 72,7% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Доля субъектов, которые достигли аменореи в недели со 2 по 6, составила 0% в группе плацебо, 12,5% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 33,9% в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 54,5% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Доля субъектов, которые достигли аменореи в недели со 2 по 12, составила 0% в группе плацебо, 10,4% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 28,6% в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 52,7% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0708] Общий показатель PBAC (среднее значение ± СО) в недели с 6 по 12 составил 405,2 ± 353,71 в группе плацебо, 268,0 ± 276,37 в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 126,0 ± 188,55 в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 21,3 ± 56,11 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Изменение общего показателя PBAC по сравнению с исходным значением составило 77,3 ± 255,54 в группе плацебо, –1,4 ± 222,94 в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –153,0 ± 194,83 в группе,

получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и –238,7 ± 203,34 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0709] Объем миомы оценивали как вторичную конечную точку. Как проиллюстрировано на ФИГ. 34, объемы миомы в недели 0, 2, 4, 8 и 12 (среднее значение ± СО) составили 136,13 ± 159,111 $см^3$, 134,42 ± 140,559 $см^3$, 136,44 ± 159,095 $см^3$, 132,79 ± 140,825 $см^3$и 128,26 ± 130,414 $см^3$, соответственно, в группе плацебо; 115,57 ± 127,396 $см^3$, 116,68 ± 152,833 $см^3$, 90,89 ± 108,009 $см^3$, 97,47 ± 117,339 $см^3$ и 97,09 ± 126,578 $см^3$, соответственно, в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1; 118,68 ± 117,364 $см^3$, 98,63 ± 112,118 $см^3$, 101,51 ± 132,419 $см^3$, 86,34 ± 103,084 $см^3$ и 75,09 ± 89,699 $см^3$, соответственно, в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 138,00 ± 199,758 $см^3$, 109,29 ± 132,534 $см^3$, 100,04 ± 139,060 $см^3$, 86,01 ± 120,639 $см^3$ и 77,88 ± 110,873 $см^3$, соответственно, в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Процентное изменение объема миомы на 12 неделе по сравнению с исходным значением составило 10,19 ± 47,159% в группе плацебо, –22,63 ± 29,539% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –36,69 ± 32,631%, в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и –38,59 ± 34,197% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Объем миомы практически не изменился за период лечения в группе плацебо. Однако в группах с составом Соединения 1 эти объемы имели тенденцию к снижению со 2 недели и после этого продолжали уменьшаться в зависимости от продолжительности лечения и уровней доз состава с Соединением 1.

[0710] Объем матки также оценивали как вторичную конечную точку. Как проиллюстрировано на ФИГ. 35, объемы матки в недели 0, 2, 4, 8 и 12 (среднее значение ± стандартное отклонение) составляли 366,51 ± 276,607 $см^3$, 384,88 ± 313,354 $см^3$, 381,17 ± 298,220 $см^3$, 380,19 ± 289,302 $см^3$ и 379,38 ± 300,058 $см^3$, соответственно, в группе плацебо; 322,12 ± 285,002 $см^3$, 305,07 ± 265,810 $см^3$, 258,10 ± 171,703 $см^3$, 259,64 ± 190,452 $см^3$ и 252,93 ± 175,064 $см^3$ в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1; 363,33 ± 304,622 $см^3$, 294,81 ± 269,990 $см^3$, 291,73 ± 327,844 $см^3$, 290,93 ± 413,549 $см^3$ и 259,44 ± 322,759 $см^3$ в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1; и 406,63 ± 361,814 $см^3$, 293,51 ± 288,596 $см^3$, 267,74 ± 275,256 $см^3$, 224,91 ± 227,442 $см^3$ и 208,03 ± 209,312 $см^3$ в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Процентное изменение объема матки на 12 неделе по сравнению с исходным значением составило 9,75 ± 57,946% в группе плацебо, –12,10 ± 29,936% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –27,70 ± 28,787%, в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и –40,90 ± 37,233% в группе,

получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Объем матки практически не изменился за период лечения в группе плацебо. Тем не менее, в группах составов Соединения 1 эти объемы имели тенденцию к снижению со 2 недели и после этого уменьшались в зависимости от продолжительности лечения и дозы состава Соединения 1.

[0711] Среди составов, содержащих 10 мг, 20 мг и 40 мг Соединения 1, концентрации препарата в плазме неизмененного Соединения 1 были самыми высокими через 0,5–1,5 часа после введения во всех группах лечения. Концентрации препарата в плазме до введения во время каждого визита (минимальные значения) были сопоставимы в каждой группе лечения, показывая, что устойчивое состояние уже было достигнуто через 2 недели после введения состава Соединения 1. Популяционный ФК-анализ показал, что наблюдаемые профили концентраций в плазме неизмененного состава Соединения 1 были адекватно описаны с помощью 2-компартментальной модели с элиминацией первого порядка (после приема пищи) и зависимостью от дозы относительной биодоступности, и не было обнаружено никаких ковариат, влияющих на фармакокинетику составов Соединения 1. На ФИГ. 38 графически изображены концентрации в плазме неизмененного Соединения 1 за период лечения 12 недель в соответствии с Примером 5А. На ФИГ. 37 представлена таблица концентраций в плазме неизмененного Соединения 1, изображенного на ФИГ. 38.

[0712] Концентрации препарата в плазме неизмененного Соединения 1 у субъектов были ниже при введении исследуемого препарата за 30 минут до еды. Концентрации препарата в плазме неизмененного Соединения 1 за период лечения 12 недель, в котором Соединение 1 вводили за 30 минут до еды, графически изображены на ФИГ. 36 и в виде таблицы на ФИГ. 39. Концентрации препарата в плазме неизмененного Соединения 1 за период лечения 12 недель, в котором Соединение 1 не вводили за 30 минут до еды, приведены в таблице на ФИГ. 40.

[0713] Было обнаружено, что относительная биодоступность была на 30,9% выше в составе, содержащем 40 мг Соединения 1, по сравнению с составом, содержащим 10 мг Соединения 1. Наблюдалась значительная изменчивость профилей поглощения у субъектов. Константу скорости поглощения первого порядка (ka) оценивали только для субъектов, у которых по меньшей мере один образец собирали в фазе поглощения. Расчетные значения популяции для константы скорости поглощения (ka) и кажущегося общего клиренса (CL/F) составляли 0,416 $ч^{-1}$ (КВ% 21,5) и 198 л/ч (КВ% 7,83).

[0714] Болевые симптомы, другие клинические симптомы и качество жизни измерялись как вторичные конечные точки. Болевые симптомы оценивались в дневнике пациента с визита 1 до дня перед визитом 7 с применением показателя NRS. Показатель UFS-QOL использовался для оценки других клинических симптомов и качества жизни пациентов. Субъекты заполняли опросник UFS-QOL во время визитов 3, 5, 6 и 7.

[0715] Показатели NRS сведены в таблицу на ФИГ. 41. Показатель NRS в недели с 6 по 12 (среднее значение ± СО) составлял 0,82 ± 0,989 в группе плацебо, 0,61 ± 1,235 в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 0,35 ± 0,618 в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 0,25 ± 0,542 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Показатель NRS в недели со 2 по 6 (среднее значение ± СО) составлял 0,82 ± 1,045 в группе плацебо, 0,67 ± 1,228 в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 0,48 ± 0,970 в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 0,29 ± 0,564. в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Показатель NRS в недели со 2 по 12 (среднее значение ± СО) составлял 0,82 ± 0,992 в группе плацебо, 0,63 ± 1,217 в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 0,44 ± 0,855 в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 0,27 ± 0,535 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0716] На ФИГ. 42–49 показаны показатели UFS-QOL после введения плацебо и одного или нескольких из трех составов Соединения 1 (10 мг, 20 мг и 40 мг) субъекту за период лечения 12 недель. В частности, на ФИГ. 42 приведена таблица показателей UFS-QOL, измеряющих тяжесть симптомов; на ФИГ. 43 приведена таблица общих показателей UFS-QOL HRQL; на ФИГ. 44 приведена таблица показателей UFS-QOL, измеряющих беспокойство субъекта; на ФИГ. 45 приведена таблица показателей UFS-QOL, измеряющих влияние на деятельность субъекта; на ФИГ. 46 приведена таблица показателей UFS-QOL, измеряющих влияние на энергию/настроение субъекта; на ФИГ. 47 приведена таблица показателей UFS-QOL, измеряющих влияние на контроль субъекта; на ФИГ. 48 приведена таблица показателей UFS-QOL, измеряющих влияния на самосознание субъекта; и на ФИГ. 49 приведена таблица показателей UFS-QOL, измеряющих влияние на сексуальную функцию субъекта.

[0717] Как проиллюстрировано на ФИГ. 42, показатели UFS-QOL, измеряющие тяжесть симптомов (среднее значение ± СО) в недели 0, 4, 8 и 12, составили 27,64 ± 17,726, 25,01 ± 16,990, 25,68 ± 17,291 и 23,48 ± 17,226, соответственно, в группе плацебо; 29,31 ± 17,291, 23,78 ± 14,736, 24,55 ± 16,105 и 23,28 ± 16,053 в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1; 25,84 ± 14,431, 23,12 ± 14,327, 18,53 ± 13,304 и 16,56 ± 14,024 в группе,

получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 25,29 ± 13,989, 24,10 ± 16,141, 18,08 ± 15,187 и 14,05 ± 15,272 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Изменение (среднее значение ± СО) на неделе 12 по сравнению с исходным значением составило –3,58 ± 13,325 в группе плацебо, –6,51 ± 18,122 в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –8,97 ± 15,530 в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и –11,25 ± 17,274 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0718] Как проиллюстрировано на ФИГ. 43, показатели UFS-QOL, измеряющие общее качество жизни, связанное со здоровьем (общее значение HRQL) (среднее значение ± СО) в недели 0, 4, 8 и 12, составили 16,06 ± 18,797, 14,19 ± 17,284, 13,32 ± 18,601 и 14,19 ± 18,797, соответственно, в группе плацебо; 14,35 ± 11,914, 11,28 ± 10,342, 13,39 ± 13,179 и 13,01 ± 13,270 в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1; 12,79 ± 11,510, 11,10 ± 13,829, 9,54 ± 10,904 и 9,63 ± 12,735 в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1; и 15,04 ± 15,536, 11,31 ± 12,082, 11,20 ± 12,279 и 9,52 ± 10,885 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Изменение (среднее значение ± СО) на неделе 12 по сравнению с исходным значением составило –2,20 ± 11,555 в группе плацебо, –1,61 ± 10,586 в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –2,11 ± 10,529 в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и –5,52 ± 15,871 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0719] Оценку профиля кровотечения осуществляли путем измерения параметров, связанных с анемией, включая следующие показатели: гемоглобин (Hb), гематокрит (Ht), железо (Fe) и ферритин, после введения плацебо или одного из составов Соединения 1 (10 мг, 20 мг и 40 мг) субъекту за период лечения 12 недель. В частности, на ФИГ. 50–52 приведены таблицы концентраций гемоглобина; на ФИГ. 53 приведена таблица процентных значений гематокрита; на ФИГ. 54 приведена таблица концентраций железа в сыворотке; а на ФИГ. 55 приведена таблица концентраций ферритина. В частности, на ФИГ. 51 показаны субъекты, которые принимали сопутствующие препараты железа, а на ФИГ. 52 показаны субъектов, которые не принимали сопутствующие препараты железа.

[0720] Как проиллюстрировано на ФИГ. 50, концентрации Hb в крови (среднее значение ± СО) в недели 0, 4, 8 и 12 составляли 12,11 ± 1,504 г/дл, 12,15 ± 1,518 г/дл, 12,33 ± 1,554 г/дл и 12,42 ± 1,353 г/дл, соответственно, в группе плацебо; 12,18 ± 1,159 г/дл, 12,56 ± 1,191 г/дл, 12,55 ± 1,164 г/дл и 12,55 ± 1,350 г/дл в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1; 12,15 ± 1,407 г/дл, 12,79 ± 1,495 г/дл, 12,88 ± 1,379 г/дл и 12,94 ± 1,225 г/дл в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1; и 11,99 ± 1,699 г/дл, 12,45 ± 1,644 г/дл, 12,81 ± 1,543 г/дл и 12,91 ± 1,380 г/дл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

Изменение концентрации Hb в крови на неделе 12 по сравнению с исходным значением составило 0,20 ± 1,003 г/дл в группе плацебо, 0,35 ± 1,055 г/дл в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 0,83 ± 1,161 г/дл в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 0,92 ± 1,183 г/дл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Таким образом, концентрации Hb в крови были увеличены в составах, содержащих 20 мг и 40 мг Соединения 1, по сравнению с плацебо. Как проиллюстрировано на ФИГ. 51–52, концентрации Hb в крови в группах с составом, содержащим Соединение 1, показывает тенденцию к увеличению независимо от наличия или отсутствия препарата железа.

[0721] Как проиллюстрировано на ФИГ. 53, значения Ht (среднее значение ± СО) в недели 0, 4, 8 и 12 составляли 38,36 ± 3,739%, 38,31 ± 3,985%, 38,79 ± 3,932% и 39,13 ± 3,324%, соответственно, в группе плацебо; 38,50 ± 3,128%, 39,48 ± 3,327%, 39,43 ± 3,154% и 39,37 ± 3,639% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1; 38,30 ± 3,882%, 40,06 ± 3,773%, 40,39 ± 3,389% и 40,54 ± 3,003% в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1; и 38,06 ± 4,275%, 39,44 ± 4,012%, 40,23 ± 3,620% и 40,53 ± 3,307% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Изменение значения Ht на 12 неделе по сравнению с исходным значением составило 0,51 ± 2,583% в группе плацебо, 0,77 ± 2,792% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 2,31 ± 3,522% в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 2,46 ± 3,445% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Значение Ht показало слабое изменение в группе плацебо и группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, за период лечения, но в группах, получавших составы, содержащие 20 мг и 40 мг Соединения 1, наблюдалась тенденция к увеличению.

[0722] Как проиллюстрировано на ФИГ. 54, значения Fe (среднее значение ± СО) в недели 0, 4, 8 и 12 составили 64,0 ± 45,85 мкг/дл, 68,1 ± 55,53 мкг/дл, 68,3 ± 54,24 мкг/дл и 68,1 ± 49,17 мкг/дл, соответственно, в группе плацебо; 63,8 ± 40,05 мкг/дл, 72,8 ± 40,58 мкг/дл, 67,3 ± 34,74 мкг/дл и 75,3 ± 46,94 мкг/дл в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1; 62,6 ± 43,00 мкг/дл, 77,4 ± 49,74 мкг/дл, 84,2 ± 49,42 мкг/дл и 85,7 ± 44,40 мкг/дл в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1; и 56,5 ± 34,85 мкг/дл, 77,6 ± 44,81, 78,2 ± 41,91 и 82,0 ± 36,93 мкг/дл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Изменение значения Fe на 12 неделе по сравнению с исходным значением составило 2,3 ± 57,87 мкг/дл в группе плацебо, 11,0 ± 42,94 мкг/дл в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 24,7 ± 53,53 мкг/дл в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 25,5 ± 44,43 мкг/дл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Значение Fe не показало явной тенденции к увеличению в группе плацебо и группе, получавшей состав с

10 мг Соединения 1, за период лечения, но клинически значимое увеличение наблюдалось в группах, получавших составы, содержащие 20 мг и 40 мг Соединения 1.

[0723] Как проиллюстрировано на ФИГ. 55, значения ферритина (среднее значение ± СО) в недели 0, 4, 8 и 12 составляли 13,93 ± 12,463 нг/мл, 11,37 ± 9,325 нг/мл, 11,37 ± 8,497 нг/мл и 11,01 ± 9,349 нг/мл, соответственно, в группе плацебо; 13,17 ± 12,217 нг/мл, 14,71 ± 16,372 нг/мл, 12,43 ± 11,117 нг/мл и 10,81 ± 9,489 нг/мл в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1; 14,79 ± 11,396 нг/мл, 14,77 ± 11,536 нг/мл, 16,34 ± 15,659 нг/мл и 18,03 ± 14,427 нг/мл в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1; и 12,94 ± 12,384 нг/мл, 15,14 ± 15,133 нг/мл, 18,10 ± 16,177 нг/мл и 21,84 ± 21,509 нг/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Изменение значения ферритина на 12 неделе по сравнению с исходным значением составило –3,30 ± 7,110 нг/мл в группе плацебо, –2,56 ± 6,833 нг/мл в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 3,50 ± 10,229 нг/мл в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 8,91 ± 13,131 нг/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Значение ферритина постепенно уменьшалось за период лечения в группе плацебо и группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, но оно имело тенденцию к постепенному увеличению в группах, получавших составы, содержащие 20 мг и 40 мг Соединения 1.

[0724] Концентрации ЛГ в сыворотке после введения либо плацебо, либо одного из трех составов Соединения 1 (10 мг, 20 мг и 40 мг) за период лечения продолжительностью 12 недель графически изображены на ФИГ. 56A–D, соответственно, и в виде таблицы на ФИГ. 57. В частности, срединные значения концентраций ЛГ в недели 0, 2, 4, 8 и 12 составляли 3,280 мМЕ/мл, 4,530 мМЕ/мл, 3,600 мМЕ/мл, 3,565 мМЕ/мл и 4,130 мМЕ/мл, соответственно, в группе плацебо, и, соответственно: 3,480 мМЕ/мл, 3,815 мМЕ/мл, 2,565 мМЕ/мл, 3,460 мМЕ/мл и 3,550 мМЕ/мл в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1; 3,485 мМЕ/мл, 2,520 мМЕ/мл, 1,750 мМЕ/мл, 2,260 мМЕ/мл и 2,685 мМЕ/мл в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1; и 3,520 мМЕ/мл, 0,720 мМЕ/мл, 0,550 мМЕ/мл, 0,570 мМЕ/мл и 0,650 мМЕ/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Срединное значение изменения концентраций ЛГ в сыворотке на 12 неделе по сравнению с исходным значением составило 0,590 мМЕ/мл в группе плацебо, 0,420 мМЕ/мл в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –0,895 мМЕ/мл в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и –2,760 мМЕ/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Таким образом, концентрации ЛГ в сыворотке имели тенденцию к снижению в группах, получавших состав с 20 мг и 40 мг Соединения 1, за период лечения.

[0725] Концентрации ФСГ в сыворотке после введения либо плацебо, либо одного из трех составов Соединения 1 (10 мг, 20 мг и 40 мг) за период лечения продолжительностью 12 недель графически изображены на ФИГ. 58A–D, соответственно, и в виде таблицы на ФИГ. 59. В частности, срединные значения концентраций ФСГ в сыворотке в недели 0, 2, 4, 8 и 12 составляли 6,580 мМЕ/мл, 3,570 мМЕ/мл, 5,280 мМЕ/мл, 5,080 мМЕ/мл и 5,140 мМЕ/мл, соответственно, в группе плацебо, и, соответственно: 6,645 мМЕ/мл, 5,990 мМЕ/мл, 5,225 мМЕ/мл, 6,150 мМЕ/мл и 6,200 мМЕ/мл в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1; 6,125 мМЕ/мл, 5,705 мМЕ/мл, 4,660 мМЕ/мл, 4,840 мМЕ/мл и 5,710 мМЕ/мл в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1; и 6,140 мМЕ/мл, 4,280 мМЕ/мл, 3,710 мМЕ/мл, 3,210 мМЕ/мл и 2,950 мМЕ/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Срединное значение изменения концентраций ФСГ в сыворотке на 12 неделе по сравнению с исходным значением составило –1,040 мМЕ/мл в группе плацебо, –1,060 мМЕ/мл в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –0,720 мМЕ/мл в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и –3,180 мМЕ/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Таким образом, концентрации ФСГ в сыворотке имели тенденцию быть ниже в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, во время периода лечения.

[0726] Концентрации E_2 в сыворотке после введения либо плацебо, либо одного из трех составов Соединения 1 (10 мг, 20 мг и 40 мг) за период лечения продолжительностью 12 недель графически изображены на ФИГ. 60A–D, соответственно, и в виде таблицы на ФИГ. 61. В частности, срединные значения концентраций E_2 в сыворотке в недели 0, 2, 4, 8 и 12 составляли 41,0 пг/мл, 142,0 пг/мл, 55,0 пг/мл, 91,5 пг/мл и 110,0 пг/мл, соответственно, в группе плацебо, и, соответственно: 46,5 пг/мл, 82,5 пг/мл, 58,0 пг/мл, 52,0 пг/мл и 57,0 пг/мл в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1; 44,0 пг/мл, 25,0 пг/мл, 23,5 пг/мл, 16,0 пг/мл и 13,0 пг/мл в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1; и 40,0 пг/мл, 0,0 пг/мл, 0,0 пг/мл, 0,0 пг/мл и 0,0 пг/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Срединное значение изменения концентраций E_2 в сыворотке на 12 неделе по сравнению с исходным значением составило 59,0 пг/мл в группе плацебо, 0,0 пг/мл в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –18,5 пг/мл, в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и –35,0 пг/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. В группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, срединное значение концентраций E_2 в сыворотке снизилось до 0,0 пг/мл (ниже предела количественного определения) на 2 неделе и поддерживалось до 12 недели. Концентрации E_2 в сыворотке

имели тенденцию быть ниже в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, во время периода лечения.

[0727] На ФИГ. 172 изображен процент субъектов с концентрацией E_2 в сыворотке менее 10 пг/мл в виде функции от дозы. На ФИГ. 173 изображена концентрация E_2 в сыворотке для отдельных субъектов в виде функции от концентрации Соединения 1 (релуголикс) в плазме. Эти фигуры демонстрируют, что дозировка Соединения 1 может быть важна для достижения эффективного подавления E_2 с низкой изменчивостью между субъектами.

[0728] Концентрации P в сыворотке после введения либо плацебо, либо одного из трех составов Соединения 1 (10 мг, 20 мг и 40 мг) за период лечения продолжительностью 12 недель графически изображены на ФИГ. 62A–D, соответственно, и в виде таблицы на ФИГ. 63. В частности, срединные значения концентраций P в сыворотке в недели 0, 2, 4, 8 и 12 составляли 0,290 нг/мл, 7,740 нг/мл, 0,320 нг/мл, 0,300 нг/мл и 0,360 нг/мл, соответственно, в группе плацебо и, соответственно: 0,270 нг/мл, 0,315 нг/мл, 0,440 нг/мл, 0,360 нг/мл и 0,410 нг/мл в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1; 0,325 нг/мл, 0,235 нг/мл, 0,270 нг/мл, 0,250 нг/мл и 0,250 нг/мл в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1; и 0,300 нг/мл, 0,230 нг/мл, 0,240 нг/мл, 0,220 нг/мл и 0,250 нг/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Срединное значение изменения концентраций P в сыворотке на 12 неделе по сравнению с исходным значением составило 0,050 нг/мл в группе плацебо, 0,080 нг/мл в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –0,090 нг/мл в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и –0,060 нг/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Концентрации P в сыворотке не увеличивались в группах, получавших состав с 20 мг и 40 мг Соединения 1, за период лечения.

[0729] Минеральная плотность кости (МПК) второго-четвертого поясничного позвонка (от L2 до L4) измерялась с помощью двойной рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Значения минеральной плотности кости в недели 0 и 12 (среднее значение ± СО) составляли 1,1207 ± 0,16933 и 1,1188 ± 0,17186 г/см^2, соответственно, в группе плацебо и, соответственно: 1,0792 ± 0,13998 и 1,0757 ± 0,13907 г/см^2 в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 1,0880 ± 0,15287 и 1,0665 ± 0,15479 г/см^2 в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 1,0924 ± 0,15355 и 1,0677 ± 0,15306 г/см^2 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Процентное изменение минеральной плотности кости по сравнению с исходным значением составило –0,24 ± 2,218% в группе плацебо, –0,75 ± 2,350% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –2,01 ± 2,334% в группе,

получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и –2,28 ± 2,194% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Что касается других агонистов ГнРГ, сообщалось, что минеральная плотность кости снизилась на –2,21 ± 1,709% после введения ацетата лейпролида субъектам с миомой матки. Процентное изменение минеральной плотности кости в этом исследовании считается равным или меньшим по сравнению с данным результатом для группы, получавшей ацетат лейпролида.

[0730] Биохимические маркеры костного метаболизма (сывороточные NTx и BAP) также оценивали как дополнительный маркер костного метаболизма.

[0731] На ФИГ. 173 показан процент субъектов с показателем PBAC, равным 0, на неделях с 6 по 12 и среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением минеральной плотности кости на 12 неделе в виде функции от дозы. Этот график демонстрирует улучшение симптомов (PBAC = 0) с увеличением дозы Соединения 1. Потеря минеральной плотности кости также увеличивалась при более высоких дозах Соединения 1, но разница между более высокими дозами была меньше, чем разница между более низкими дозами.

[0732] На ФИГ. 64 показан возврат менструальных циклов после введения плацебо или одного из трех составов Соединения 1 (10 мг, 20 мг и 40 мг) за период лечения 12 недель. Период от последней дозы исследуемого препарата до возвращения менструальных циклов (среднее значение ± СО) составлял 18,6 ± 8,75 дня в группе плацебо, 19,8 ± 9,26 дня в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 31,0 ± 17,65 дня в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и 36,4 ± 7,63 дня в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. В целом было определено, что не было клинически значимых проблем, связанных с восстановлением менструации, при этом период восстановления менструации составил 20–35 дней после последней дозы в группах Соединения 1 (Таблица 3).

Таблица 3. Другие конечные точки безопасности

Конечная точка		Плацебо	Релуголикс		
			10 мг	20 мг	40 мг
МПК, (%)	n	55	47	56	55
	среднее	-0,2	-0,7	-2,0	-2,3
	(СО)	(2,22)	(2,35)	(2,33)	(2,19)
Период восстановления после менструации, дни	n	57	47	55	52
	среднее	19	20	31	36
	(СО)	(8,8)	(93)	(17,6)	(7,6)

[0733] Таким образом, для вторичных конечных точек достижение аменореи (общий показатель PBAC, равный 0) в недели с 6 по 12 составило 73% в группе, получавшей 40 мг Соединения 1 (релуголикс), по сравнению с 0% в группе плацебо (Таблица 4 ниже). Объемы миомы и объемы матки в группе плацебо увеличились к 12 неделе, тогда как эти объемы во всех группах Соединения 1 уменьшались, начиная со 2 недели, и продолжили уменьшаться к 4, 8 и 12 неделе с тенденцией к наибольшему наблюдаемому уменьшению объемов в группе, получавшей 40 мг (Таблица 4). На 12 неделе объемы матки и миомы были уменьшены на ~40% в группе, получавшей 40 мг Соединения 1, но в группе плацебо увеличились на ~10%, что привело к ~50% изменениям по сравнению с исходным значением для группы 40 мг по сравнению с плацебо. К 12 неделе наблюдалось повышение уровня Hb в группах, получавших 20 мг и 40 мг Соединения 1, причем наибольшее увеличение Hb наблюдалось в группе, получавшей 40 мг (Таблица 4). Оценки NRS, представленные пациентами, показали, что по сравнению с группой, получавшей плацебо, пациенты, получавшие лечение Соединением 1, имели более низкий показатель NRS (то есть меньше болевых симптомов с 6-й по 12-ю неделю), а в группе, которой вводили 40 мг Соединения 1, наблюдалось наибольшее преимущество уменьшения боли (Таблица 4). По сравнению с плацебо группа, получавшая 40 мг Соединения 1, имела более низкий показатель тяжести симптомов UFS-QOL и более низкий общий показатель HRQL UFS-QOL, что указывает на тенденцию к большему улучшению у пациентов в группе с самой высокой дозой Соединения 1 (40 мг) (Таблица 4). Все дозы релуголикса значительно снижали менструальную кровопотерю в недели с 6 по 12 по сравнению с плацебо дозозависимым образом с самой высокой долей пациентов в группе, получавшей 40 мг ($P < 0,0003$ для каждого сравнения). Точечная оценка [95% ДИ] *: Каждая группа, получавшая релуголикс, была статистически значимой по сравнению с плацебо, $p < 0,0003$.

Тест хи-квадрат выполнялся в соответствии с закрытой процедурой тестирования. (ФИГ. 68).

Таблица 4. Вторичные конечные точки

Переменная	Плацебо	Релуголикс		
		10 мг	20 мг	40 мг
	(n=57)	(n=48)	(n=56)	(n=55)
Аменорея*, n (%)	0	8	21	40
	(0,0)	(16,7)	(38,2)	(72,7)
Изменение от исходного значения в неделю 12, среднее значение (SD)				
Объемы миом (%)	10	-23	-37	-39
	(47,2)	(29,5)	(32,6)	(34,2)
Объем матки (%)	10	-12	-28	-41
	(57,9)	(29,9)	(28,8)	(37,2)
Гемоглобин (г/дл)	0,2	0,3	0,8	0,9
	(1,00)	(1,05)	(1,16)	(1,18)
Оценка показателей UFS-QOL	-4	-7	-9	-11
	(13,3)	(18,1)	(15,5)	(17,3)
Тяжесть симптома				
Общий показатель HRQL	-2	-2	-2	-6
	(11,6)	(10,6)	(10,5)	(15,9)
Показатель NRS**, среднее значение (CO)	0,8	0,6	0,4	0,2
	(0,99)	(1,23)	(0,62)	(0,54)

*: Показатели PBAC в недели с 6 по 12 = 0

**: среднее значение в недели с 6 по 12

[0734] Кроме того, что касается фармакодинамики, средние уровни эстрадиола (E_2) в сыворотке снизились до <10 пг/мл (меньше нижнего предела количественного определения) на неделе 2 в группе, получавшей 40 мг Соединения 1 (релуголикс), и эти очень низкие концентрации сохранялись до 12 недели (ФИГ. 69). Доза 40 мг Соединения

1 привела к наибольшему изменению по сравнению с исходным значением параметров ЛГ, ФСГ и Р.

[0735] На основании результатов оценки эффективности и безопасности в этом исследовании было решено считать, что клинически значимые проблемы с безопасностью отсутствуют у составов Соединения 1. Кроме того, на основании результатов оценки эффективности и безопасности в этом исследовании состав с 40 мг Соединения 1 было решено считать эффективной дозой для лечения симптомов, связанных с миомой матки.

Пример 5B. Краткое изложение примера 5A

[0736] Этот пример подытоживает некоторые результаты, как описано выше для примера 5A.

[0737] Показатели PBAC были использованы в Примере 5A и дают оценку объема менструальной кровопотери. Показатель PBAC оценивали, прося субъектов записывать подробности, связанные с менструальной кровопотерей, на листе показателей PBAC, который распространялся спонсором за период лечения. На ФИГ. 1 показана иллюстративная таблица показателей PBAC, которая включает в себя два элемента (тампон и полотенце) в трех пиктографических диапазонах (1: слегка запятнанные; 5: умеренно запятнанные; 10: пропитанные). Эти пункты представляют уровень запятнанных гигиенических материалов в течение менструального цикла с общей оценкой от 0 (нет) до бесконечности. Более высокие показатели указывают на более обильную кровопотерю. Таблица показателей PBAC также позволяет субъектам указывать: испытывали ли они кровотечение между менструациями, которое требовало санитарной защиты; были ли у них сгустки и, если да, приблизительный размер сгустков; испытывали ли они эпизоды профузного кровотечения и требовали ли они двойной защиты (использования одновременно прокладки и тампона). В соответствии с указанным в таблице показателей PBAC из примера 5A профузное кровотечение определяется как переполнение или появление пятен на одежде или нижнем белье из-за менструального кровотечения.

[0738] Испытуемым было поручено заполнить лист показателей PBAC, назначив баллы следующим образом: 1, 5 или 10 баллов были добавлены для каждого слабо запятнанного, умеренно запятнанного или полностью пропитанного продукта женской гигиены, соответственно, 1 или 5 баллов были добавлены для каждого сгустка диаметром менее 1 см, или для каждого сгустка с наибольшим диаметром 1 см или более, соответственно, и 5

баллов были добавлены для каждого эпизода профузного кровотечения. Эти показатели немного отличаются от показателей, указанных в иллюстративной таблице показателей PBAC, показанной на ФИГ. 1. Общий показатель PBAC был получен путем суммирования баллов для каждого из вышеперечисленных показателей.

[0739] После введения один раз в день дозы 40 мг в сутки в течение 12 последовательных недель Соединения 1 в составе («состав Соединения 1»), имеющем следующие вспомогательные вещества: 122 мг маннита, 40 мг микрокристаллической целлюлозы, 6 мг гидроксипропилцеллюлозы, 10 мг кроскармеллозы натрия, 2 мг стеарата магния, 7,12 мг гипромеллозы 2910, 0,8 мг диоксида титана и необязательно 0,08 мг оксида железа, и без гормон-заместительного препарата, изменение по сравнению с исходным значением средней общей графической оценки величины менструальной кровопотери (PBAC) с 6 по 12 недели составило 77,3 ± 255,54 в группе плацебо и –238,7 ± 203,34 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0740] Все объемы миомы и матки, упомянутые в данном документе, были оценены с применением трансвагинального ультразвукового исследования. В частности, объемы миомы были рассчитаны по следующей формуле: D1 x D2 x D3 x π/6, где D1 — наибольший диаметр миомы; D2 — наибольший диаметр миомы под углом, перпендикулярным D1; и D3 — диаметр миомы, пересекающий пересечение D1 и D2 перпендикулярно плоскости D1/D2.

[0741] После введения один раз в день дозы 40 мг в сутки в течение 12 последовательных недель состава Соединения 1 процентное изменение по сравнению с исходным значением среднего объема миомы в конце 12 последовательных недель составляло 10,19 ± 47,159% в группе плацебо и –38,59 ± 34,197 % в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0742] После введения один раз в день дозы 40 мг в сутки в течение 12 последовательных недель состава Соединения 1 процентное изменение по сравнению с исходным значением среднего объема матки в конце 12 последовательных недель составляло 9,75 ± 57,946% в группе плацебо и –40,90 ± 37,233% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0743] Числовая оценочная шкала (NRS) — это инструмент для самооценки, состоящий из 11 пунктов для оценки боли. Как показано на ФИГ. 2, она включает в себя 11 пунктов в

диапазоне от 0 (без боли) до 10 (наихудшая возможная боль). Более высокие оценки NRS отражают более высокие уровни боли.

[0744] После введения один раз в день дозы 40 мг в сутки в течение 12 последовательных недель состава Соединения 1 среднее значение показателя по числовой оценочной шкале (NRS) в недели с 6 по 12 составляло 0,82 ± 0,989 в группе плацебо и 0,25 ± 0,542 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0745] Опросник качества жизни при симптомах миомы матки (UFS-QOL) представляет собой инструмент для самооценки, состоящий из 37 пунктов, который оценивает различия в тяжести симптомов и связанное со здоровьем качество жизни. Он включает в себя восемь связанных с симптомами вопросов и 29 связанных со здоровьем вопросов о качестве жизни по восьми подшкалам (тяжесть симптомов, беспокойство, действия, энергия/настроение, контроль, самосознание, сексуальная функция и общий показатель качества жизни, связанного со здоровьем) с подшкалами и общим показателем в диапазоне от 37 (совсем нет/ни разу) до 116 (очень значимо/все время). Опросник UFS-QOL, использованный в Примере 5A, показан на ФИГ. 3A–C. Более высокие показатели UFS-QOL отражают большую тяжесть симптомов и влияние симптомов на качество жизни, связанное со здоровьем.

[0746] После введения один раз в день дозы 40 мг в сутки в течение 12 последовательных недель состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением средних показателей опросника качества жизни при симптомах миомы матки (UFS-QOL), измеряющих тяжесть симптомов в конце 12 последовательных недель, составило –3,58 ± 13,325 в группе плацебо и –11,25 ± 17,274 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0747] После введения один раз в день дозы 40 мг в сутки в течение 12 последовательных недель состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением средних показателей опросника качества жизни при симптомах миомы матки (общий показатель HRQL) в конце 12 последовательных недель составило –2,20 ± 11,555 в группе плацебо и –5,52 ± 15,871 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0748] После введения один раз в день дозы 40 мг в сутки в течение 12 последовательных недель состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением средней концентрации в крови гемоглобина (Hb) в конце 12 последовательных

недель составило 0,20 ± 1,003 г/дл в группе плацебо и 0,92 ± 1,183 г/дл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0749] После введения один раз в день дозы 40 мг в сутки в течение 12 последовательных недель состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением среднего значения гематокрита (Ht) в конце 12 последовательных недель составило 0,51 ± 2,583% в группе плацебо и 2,46 ± 3,445% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0750] После введения один раз в день дозы 40 мг в сутки в течение 12 последовательных недель состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением среднего значении железа (Fe) в конце 12 последовательных недель составило 2,3 ± 57,87 мкг/дл в группе плацебо и 25,5 ± 44,43 мкг/дл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0751] После введения один раз в день дозы 40 мг в сутки в течение 12 последовательных недель состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением среднего значения ферритина в конце 12 последовательных недель составило –3,30 ± 7,110 нг/мл в группе плацебо и 8,91 ± 13,131 нг/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0752] После введения один раз в день дозы 40 мг в сутки в течение 12 последовательных недель состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением срединных концентраций лютеинизирующего гормона в конце 12 последовательных недель составило 0,590 мМЕ/мл в группе плацебо и –2,760 мМЕ/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0753] После введения один раз в день дозы 40 мг в сутки в течение 12 последовательных недель состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации ФСГ составило –1,040 мМЕ/мл в группе плацебо и –3,180 мМЕ/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0754] После введения один раз в день дозы 40 мг в сутки в течение 12 последовательных недель состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением срединных концентраций E_2 в конце 12 последовательных недель составило 59,0 пг/мл в группе плацебо и –35,0 пг/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0755] После введения один раз в день дозы 40 мг в сутки в течение 12 последовательных недель состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением срединных концентраций прогестерона (P) в конце 12 последовательных недель составило 0,050 нг/мл в группе плацебо и –0,060 нг/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0756] После введения один раз в день дозы 40 мг в сутки в течение по меньшей мере 2 последовательных недель Соединения 1 и от 0,05 мг до 2,5 мг в день эстрогена и/или прогестагена потеря минеральной плотности кости сводится к минимуму.

Пример 6. Международные рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования эффективности и безопасности Фазы 3 для оценки совместного введения Соединения 1 с низкими дозами эстрадиола и прогестина у женщин с обильным менструальным кровотечением (ОМК), связанным с миомой матки

[0757] Исследование представляет собой рандомизированное, двойное слепое исследование для оценки безопасности и эффективности состава, содержащего 40 мг Соединения 1, вводимого перорально один раз в день с гормон-заместительным препаратом, который содержит 1 мг эстрадиола и 0,5 мг ацетата норэтистерона, по сравнению с плацебо у женщин с обильным менструальным кровотечением, связанным с миомой матки. Исследование, описанное в этом примере, предназначено для того, чтобы сформировать основу для предстоящей клинической программы фазы III в поддержку утверждения Соединения 1 в качестве лечения для женщин с миомой матки.

[0758] Исследование будет включать в себя как основное исследование, так и отдельное исследование продления терапии. Основное исследование будет включать в себя период скрининга продолжительностью около 10 недель, период медикаментозного лечения продолжительностью 24 недели и период наблюдения продолжительностью один месяц. Исследование продления терапии позволит субъектам из основного исследования продлить период лечения. В частности, исследование продления терапии позволит субъектам из основного исследования, получавшим плацебо, получать Соединение 1 в течение 24 недель, а тем, кто проходил лечение препаратом Соединения 1 в основном исследовании, продлить то же лечение на дополнительные 24 недели. Субъектам будет разрешено участвовать в исследовании продления терапии только в том случае, если у них потеря минеральной плотности кости не превышает –8,0%.

[0759] Планируется, что в исследование войдет около 390 субъектов. Из этих 390 субъектов около 260 женщин будут рандомизированы для получения лечения Соединением 1 с гормон-заместительной терапией и около 130 женщин будут рандомизированы для получения плацебо.

[0760] Для вхождения в исследование субъекты должны быть женщинами в возрасте 18–50 лет включительно, у которых было диагностировано обильное менструальное кровотечение, связанное с миомой матки, продемонстрированное в течение 2 циклов в течение периода скрининга, что измерялось способом щелочного гематина. Обильное менструальное кровотечение по определению способом щелочного гематина относится к средней менструальной кровопотере $\geq$ 80 мл с минимальной менструальной кровопотерей 70 мл за цикл в течение всего менструального цикла непосредственно перед визитом 3. Визит 3 состоится примерно через 8–12 недель после начала исследования. Диагноз обильного менструального кровотечения может быть подтвержден с помощью трансабдоминального или трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза, выполненного с физиологическим раствором или гелевым контрастом.

[0761] Субъекты начнут вести записи в дневнике пациента со дня визита 1. В течение периода между визитами 2 и 3, когда у субъектов должны пройти как минимум 2 менструальных цикла, будут собраны исходные значения для оценки эффективности, включая общую менструальную кровопотерю, болевые симптомы и качество жизни. Субъекты будут вести записи в дневнике пациента каждый день до окончания приема исследуемого препарата (визит 9).

[0762] Визит 2 состоится между 1 и 5 днями первой менструации после визита 1. Визит 3 состоится между 1 и 5 днями второй менструации после визита 1. С визита 3 до визита 9 субъекты будут получать исследуемый препарат один раз в день (из следующих: состав с Соединением 1 и гормон-заместительный препарат, плацебо состава Соединения 1 и плацебо гормон-заместительного препарата) в двусторонне слепых условиях наряду с ежедневными добавками кальция (до 1300 мг) и витамина D (до 1000 единиц). Женщины с железодефицитной анемией также будут получать перорально или парентерально замену железа в случае показателей гемоглобина меньше 10 г/дл и среднего корпускулярного объема ниже нижнего предела нормы. Всем женщинам будет проведена оценка минеральной плотности кости с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и биопсии эндометрия в начале исследования и на 24 неделе.

[0763] Поскольку предыдущие исследования показали, что содержание Соединения 1 в плазме может быть уменьшено при введении с высококалорийной едой с большим содержанием жира, исследуемый препарат предназначен для введения натощак в ходе данного исследования, а именно по меньшей мере за 1 час до или через 2 часа после еды.

[0764] В ходе этого исследования субъекты будут посещать центр исследования для прохождения назначенных обследований и оценок при каждом визите ежемесячно после рандомизации и начала введения исследуемого препарата (визит 3) в двусторонне слепых условиях.

[0765] Во время визита 3 исследуемый препарат будет вводиться в двусторонне слепых условиях с двойной имитацией со дня визита 3 до дня перед визитом 9 (или до досрочного прекращения участия) в двусторонне слепых условиях. Исследуемый препарат будет приниматься один раз в день в виде однократной пероральной дозы утром натощак: по меньшей мере за один час до или по меньшей мере через два часа после еды. Если утром прием дозы будет пропущен, дозу можно принять позже в течение дня по меньшей мере за 1 час до следующего приема пищи и через 2 часа после предыдущего приема пищи.

[0766] Субъекты будут заполнять дневник пациента каждый день. Субъекты будут записывать в дневнике пациента болевые симптомы, возникшие в течение последних 24 часов из-за миомы матки, которые будут использоваться для расчета показателя NRS; и информацию, связанную с лекарственным препаратом клинического испытания, менструальным кровотечением и применением обезболивающих препаратов и добавок. Конкретные вопросы, которые должны быть включены в дневник пациента, показаны на ФИГ. 2 и на ФИГ. 65A–C.

[0767] Первичной конечной точкой данного исследования является оценка процента субъектов, которые достигли объема менструальной кровопотери менее 80 мл, а также снижения на 50% или более по сравнению с исходным значением до последнего месяца лечения менструальной кровопотери, измеренной способом щелочного гематина (АН). Субъекты возвращают использованные женские гигиенические продукты для определения количества менструальной кровопотери способом АН. Способ АН позволяет измерить объем менструальной кровопотери в миллилитрах, обрабатывая использованные женские продукты в растворе и измеряя полученную абсорбцию гематина по калибровочным кривым. Способ утвержден в соответствии с действующим руководством FDA по валидации методов и является приемлемой количественной конечной точкой для оценки

обильных менструальных кровотечений. Женские продукты будут выдаваться во время скринингового визита 1 и собираться при каждом визите до тех пор, пока пациент не завершит лечение или не прекратит участие в исследовании до завершения лечения. Каждый раз, когда пациентка отправляет свои женские продукты, использованные во время менструального цикла, для анализа, образец венозной крови будет собран и отправлен в лабораторию.

[0768] Вторичные конечные точки этого исследования предназначены для включения: 1) процента субъектов, достигших длительной аменореи с 5-й недели до последнего месяца лечения; 2) времени до аменореи; 3) изменения менструальной кровопотери по сравнению с исходным значением до последнего месяца лечения; 4) изменения концентрации гемоглобина по сравнению с исходным значением до последнего месяца лечения; 5) показателя по числовой оценочной шкале (NRS) для боли, связанной с миомой матки; 6) изменения объема миомы по сравнению с исходным значением до последнего месяца лечения; 7) изменения объема матки по сравнению с исходным значением до последнего месяца лечения; 8) изменения минеральной плотности кости по сравнению с исходным значением до 24 недели (по оценке DXA); и 9) биопсии эндометрия, например, процента пациентов с толщиной эндометрия более 4 мм в конце лечения.

[0769] Субъекты заполняют различные опросники, чтобы оценить влияние миомы матки на качество жизни. В частности, субъекты заполняют опросник UFS-QOL, описанный в Примере 5A, сразу после начала периода лечения. Субъекты также заполняют опросник изменения производительности труда и ухудшения активности: версия для общего состояния здоровья 2.0 (WPAI: GH), который состоит из шести вопросов, предназначенных для оценки влияния общего состояния здоровья и конкретных симптомов на производительность труда и жизнь вне работы. Вопросы WPAI: GH показаны на ФИГ. 66A–B. Ожидается, что испытуемые также заполнят EuroQol, опросник общего впечатления пациента об изменениях (показано на ФИГ. 67) и опросник для оценки влияния меноррагии (MIQ). Хотя это и не является частью настоящего исследования, участники также могут заполнить опросник об использовании ресурсов, чтобы предоставить дополнительный инструмент для оценки качества жизни пациентов с миомой матки.

[0770] В этом исследовании также будут оцениваться фармакокинетические и фармакодинамические эффекты Соединения 1 с возвратной гормональной терапией. Конкретные параметры, которые будут проанализированы, включают в себя: 1)

концентрации эстрадиола, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и прогестерона; 2) C_{max}, C_T и $AUC_{(0\text{-}tau)}$; и 3) минимальные концентрации препарата в плазме для Соединения 1, этинилэстрадиола и ацетата норэтистерона.

Пример 7. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности Соединения 1 при лечении эндометриоза

[0771] Было проведено рандомизированное, двойное слепое исследование для оценки эффективности трех уровней доз (10 мг, 20 мг и 40 мг) при 12-недельном пероральном введении состава Соединения 1 по сравнению с плацебо у японских женщин в пременопаузе в возрасте ≥ 20 лет, страдающих от эндометриоза. Эффективность этого лекарственного средства также была сравнительно оценена с применением инъекций (один раз каждые 4 недели, 3,75 мг на дозу) ацетата лейпролида (Leuplin®; также известный как лейпрорелин) в качестве контрольного препарата.

[0772] У субъектов был диагностирован эндометриоз в течение 5 лет до скрининга, и у них была дисменорея и боль в области таза, из которых одна или обе были по меньшей мере «умеренными» по определению исследователем с применением шкалы Biberoglu & Behrman (B&B). Первичной конечной точкой было изменение по сравнению с исходным значением среднего значения показателя по визуальной аналоговой шкале (VAS) для общей боли в области таза в конце периода лечения (VAS «0 = нет боли»; «100 = боль настолько сильная, насколько это только возможно»). Вторичные конечные точки включали в себя показатель VAS для боли в области таза, дисменореи и диспареунии за период лечения. Конечные точки безопасности включали в себя минеральную плотность кости (МПК), нежелательные явления (НЯ), показатели жизнедеятельности, вес, электрокардиограмму в 12-ти отведениях (ЭКГ), клинические лабораторные тесты и биохимические маркеры метаболизма кости (перекрестно-связанный N-телопептид коллагена I типа в сыворотке и костно-специфическая щелочная фосфатаза). Сводка демографических и исходных характеристик для групп представлена в таблице 5.

Таблица 5. Демографические и исходные характеристики

Среднее значение характеристик (СО)	Плацебо (N=99)	Релуголикс			Лейпрорелин (N = 82)
		10 мг (N = 103)	20 мг (N=100)	40 мг (N=103)	
Возраст (лет)	35,7 (6,06)	35,3 (6,22)	35,1 (6,78)	35,6 (6,04)	36,1 (6,13)
ИМТ [кг/м^2][1]	21,1 (3,01)	21,5 (3,35)	20,4 (2,46)	21,6 (3,14)	21,8 (3,40)
Продолжительность	3,9 (4,65)	3,8 (5,04)	3,2 (3,84)	4,3 (5,47)	2,9 (3,78)
Средний показатель VAS [мм]					
Общая боль в области таза[1]	15,6 (14,32)	14,6 (11,99)	15,6 (15,06)	15,3 (11,99)	15,2 (15,10)
Дисменорея[1]	28,4 (16,59)	28,2 (17,64)	27,7 (18,94)	30,4 (17,04)	27,1 (19,78)
Диспареуния[2]	11,0 (14,25)	8,8 (14,24)	12,5 (16,48)	9,4 (15,42)	9,5 (10,71)
Показатель по модифицированной шкале B&B (оценка пациента)					
Не связанная с менструацией боль в области таза[1]	0,6 (0,45)	0,7 (0,46)	0,6 (0,47)	0,7 (0,44)	0,7 (0,55)
Дисменорея[1]	1,2 (0,44)	1,2 (0,47)	1,2 (0,48)	1,2 (0,47)	1,2 (0,47)
Диспареуния[2]	0,6 (0,45)	0,6 (0,60)	0,6 (0,55)	0,5 (0,48)	0,6 (0,45)
Доля дней с использованием анальгетиков [%][1]	10,0 (11,55)	12,5 (12,32)	13,3 (16,43)	12,0 (14,53)	11,6 (13,84)

1 Плацебо: N = 97, Соединение 1 (релуголикс), 10 мг: N = 103, 20 мг: N = 100, 40 мг: N = 103, лейпрорелин: N = 81, всего: (N=484)

2 Плацебо: N = 41, Соединение 1 10 мг: N = 46, 20 мг: N = 47, 40 мг: N = 44, лейпрорелин: N = 26, всего: (N=204)

[0773] Субъекты начали вести записи в дневнике пациента в день визита 1. В течение периода между визитами 2 и 3, в который у субъектов проходил как минимум 1 менструальный цикл, были собраны исходные значения, касающиеся оценки эффективности, включая качество жизни (QOL) и болевые симптомы. Субъекты ведут записи в дневнике пациента каждый день до окончания курса лечения. Визит 2 состоялся в дни с 1 по 5 первого менструального цикла после визита 1. Исследуемый препарат (плацебо состава Соединения 1 и плацебо лейплина) вводили в односторонне слепых условиях со дня визита 2 до дня перед визитом 3. Визит 3 состоялся в дни с 1 по 5 второго менструального цикла после визита 1. В визиты с 3 по 7 субъектам были даны инструкции посещать клиники натощак и перед приемом исследуемого препарата. В визит 3 субъекты были рандомизированы в группы для получения либо составов Соединения 1: 10 мг, 20 мг, 40 мг и плацебо, либо лейплина в соотношении 2:2:2:2:1, соответственно. Состав Соединения 1 (10 мг, 20 мг или 40 мг) и плацебо лейплина, плацебо состава Соединения 1 и плацебо лейплина или плацебо состава Соединения 1 и лейплин вводили со дня визита 3 до дня перед визитом 7 (или до прекращения лечения) в двусторонне слепых условиях. Состав Соединения 1 или плацебо состава Соединения 1

вводили ежедневно в виде однократной пероральной дозы каждое утро за 30 минут до завтрака, а лейплин (или плацебо лейплина) вводили подкожно один раз каждые 4 недели. Исследование состояло из периода до начала лечения продолжительностью от 4 до 12 недель, периода лечения продолжительностью 12 недель, и общий период участия в исследовании составлял от 16 до 24 недель. В ходе этого исследования пациенты посещали клинику один раз в две недели в течение месяца после начала введения исследуемого препарата в двусторонне слепых условиях (визит 3) и ежемесячно после этого. Назначенные осмотры и оценки проводились при каждом визите.

[0774] Концентрация Соединения 1 в плазме после введения однократной дозы состава Соединения 1 в количестве от 1 мг до 80 мг достигла пикового среднего значения C_{max} через 0,5–4,0 часа после введения дозы (T_{max}) со средним значением $T_{1/2}$ в плазме от 7,1 до 19,8 часа. Среднее значение AUC в плазме и среднее значение C_{max} показали увеличение в несколько большей степени, чем пропорциональное дозе. Концентрация Соединения 1 в плазме в день 14 для многократных доз от 10 мг до 40 мг достигла пикового среднего значения C_{max} через 1–1,5 часа после введения дозы (T_{max}) со средним значением $T_{1/2}$ в плазме от 19,2 до 24,6 часа. Среднее значение $AUC_{(0\text{-}inf)}$ в плазме и среднее значение C_{max} для Соединения 1 обычно увеличивались пропорционально дозе. Среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме и среднее значение C_{max} в день 1, а также среднее значение C_{max} в день 14 увеличивалось примерно дозозависимым образом, но среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме в день 14 демонстрировало увеличение в несколько большей степени, чем пропорциональное дозе. Концентрация Соединения 1 в плазме достигла устойчивого состояния к дню 7 приема многократных доз, а среднее значение AUC в плазме и среднее C_{max} в день 14 были выше, чем значения в день 1. Среднее значение AUC после введения однократной дозы было выше после приема натощак, чем после введения дозы после приема пищи или перед приемом пищи. Среднее значение AUC в плазме и среднее значение C_{max} при введении многократных доз были выше при введении доз до приема пищи, чем при введении доз после приема пищи. Эти данные свидетельствуют о том, что пища влияет на фармакокинетику состава Соединения 1.

[0775] Концентрации ЛГ, ФСГ, эстрадиола (E_2) и прогестерона (P) в крови снижались примерно пропорционально дозе после введения однократной дозы Соединения 1 (от 10 мг до 80 мг) по сравнению с плацебо. Концентрации ЛГ и эстрадиола показали быстрое снижение после каждой дозы у всех субъектов и продолжали уменьшаться в течение всего периода лечения. Концентрации прогестерона в плазме показали быстрое снижение после

введения дозы при всех уровнях доз и схемах лечения, и подавление сохранялось в течение всего периода лечения. Концентрации ФСГ в плазме также показали быстрое снижение после введения дозы при всех уровнях доз и схемах лечения и оставались подавленными в течение всего периода лечения в группах, которым вводили 40 мг Соединения 1 перед или после приема пищи.

Таблица 6. Дополнительные конечные точки

Переменные Среднее значение (СО)	Плацебо	Релуголикс			Лейпро-релин
		10 мг	20 мг	40 мг	
Модифицированная шкала B&B (оценка пациента)					
Неменструальная боль в области таза	-0,18 (0,361)	-0,21 (0,300)	-0,22 (0,440)	-0,33 (0,414)	-0,41 (0,448)
Дисменорея	-0,17 (0,538)	-0,48 (0,645)	-0,76 (0,673)	-1,16 (0,487)	-1,16 (0,480)
Глубокая диспаурения	-0,07 (0,363)	-0,08 (0,485)	-0,10 (0,566)	-0,07 (0,492)	-0,36 (0,520)
B&B (оценка врача)					
Неменструальная боль в области таза	-0,5 (0,75)	-0,6 (0,76)	-6,8 (0,94)	-0,9 (0,84)	-1,1 (0,73)
Дисменорея	-0,4 (0,76)	-1,0 (0,93)	-1,5 (0,91)	-2,0 (0,51)	-2,1 (0,49)
Диспареуния	-0,2 (0,72)	-0,2 (0,68)	-0,2 (0,81)	-0,1 (0,60)	-0,6 (0,68)
Изменение от исходного значения показателей EHP-30					
Боль	-5,6 (18,99)	-18,3 (19,76)	–17,8 (20,36)	-25,3 (20,87)	-23,2 (20,41)
Контроль и бессилие	-8,2 (18,74)	-13,7 (18,71)	-14,6 (23,59)	-17,2 (22,48)	-19,6 (23,27)
Эмоциональное благополучие	-6,3 (14,48)	-8,3 (16,44)	-8,9 (18,62)	-10,4 (17,77)	-8,8 (17,25)
Социальная поддержка	-3,2 (14,59)	-6,6 (10,29)	-8,4 (16,95)	-6,8 (15,19)	-6,8 (16,36)
Самооценка	-3,9 (16,42)	-5,5 (11,56)	-6,3 (14,90)	-8,4 (16,18)	-6,1 (16,35)
Изменение относительно исходного уровня доли дней с применением анальгетиков	-2,0 (10,38)	-6,6 (10,80)	-6,3 (14,00)	-10,1 (13,44)	-8,3 (12,69)
Пациенты, достигшие аменореи [N (%)]	2 (2,1)	26 (25,2)	54 (54,0)	95 (92,2)	79 (97,5)

Примечание. B&B врача и изменение по сравнению с исходным значением в показателей EHP-30 являются результатами на 12 неделе. Другими дополнительными конечными точками являются результаты в конце лечения.

[0776] Все нежелательные явления, относящиеся к исследуемому препарату, были легкой или средней степени тяжести и прекращались во время или после завершения введения исследуемого препарата. Основными нежелательными явлениями были головные боли, но частота возникновения головных болей была одинаковой у групп, получавших состав Соединения 1, и групп плацебо.

[0777] Что касается результатов эффективности, то в качестве первичной конечной точки оценивали изменение по сравнению с исходным значением средних показателей VAS для боли в области таза в конце периода лечения у популяции полного анализа (FAS). Изменения по сравнению с исходным значением средних показателей VAS

(среднее значение ± СО) составляли –3,753 ± 10,5018 мм в группе плацебо, –6,168 ± 9,1411 мм в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –8,070 ± 13,3707 мм в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –10,418 ± 11,0171 мм в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –10,460 ± 10,3013 мм в группе, получавшей ацетат лейпролида, соответственно. Статистически значимое различие наблюдалось между каждой группой, получавшей лечение составом с Соединением 1, и группой плацебо в изменении по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS для боли в области таза в конце периода лечения. Изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, было сопоставимо с таковым в группе, получавшей ацетат лейпролида.

[0778] Показатели VAS для боли в области таза, дисменореи и диспареунии за период лечения были оценены как вторичные конечные точки. Что касается боли в области таза, то изменения по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS на 1–28 день, 29–56 день, 57–84 день и в конце периода лечения в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, составили –3,761 мм ± 7,8831, –8,960 ± 9,8226 мм, –10,464 ± 11,0995 мм и –10,418 ± 11,0171 мм, соответственно. Эти показатели в конце периода лечения составляли –3,753 ± 10,5018 мм в группе плацебо, –6,168 ± 9,1411 мм в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –8,070 ± 13,3707 мм в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –10,418 ± 11,0171 мм в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –10,460 ± 10,3013 мм в группе. получавшей ацетат лейпролида.

[0779] Изменения по сравнению с исходным значением показателей VAS были выше при более высоких уровнях дозы Соединения 1, а изменения по сравнению с исходным значением средних показателей VAS увеличивались в зависимости от времени. Профиль показателя VAS в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, был аналогичен профилю в группе, получавшей ацетат лейпролида.

[0780] Процентное изменение снижения минеральной плотности кости по сравнению с исходным значением (среднее значение ± СО) составило –0,07 ± 1,727%, –0,95 ± 1,875%, –1,34 ± 2,087% и –2,08 ± 2,220% в группе плацебо и группах, получавших состав Соединения 1 в дозах 10 мг, 20 мг и 40 мг, соответственно. В этом исследовании наблюдался схожий эффект у группы, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и группы, получавшей ацетат лейпролида (–2,21 ± 1,709%).

[0781] В отношении дисменореи изменения по сравнению с исходным значением средних показателей VAS были выше при более высоких уровнях дозы Соединения 1, и показатели VAS снижались в зависимости от времени. Однако у пациентов с диспареунией не было выявлено четкой тенденции изменений при любых уровнях доз Соединения 1.

[0782] Среди составов, содержащих 10 мг, 20 мг и 40 мг Соединения 1, концентрации в плазме неизмененного Соединения 1 были на боле высоких уровнях через 0,5–1,5 часа или через 2–5 часов после введения во всех группах лечения. Концентрации препарата в плазме перед введением при каждом визите (минимальные значения) были сопоставимы в каждой группе лечения и были пропорциональны уровням доз Соединения 1. Популяционный ФК-анализ показал, что наблюдаемые профили концентраций в плазме неизмененных составов Соединения 1 были адекватно описаны с помощью 2-компартментальной модели с элиминацией первого порядка (после приема пищи) и зависимостью от дозы относительной биодоступности, и не было обнаружено никаких ковариат, влияющих на фармакокинетику составов Соединения 1.

[0783] Срединные сывороточные концентрации ЛГ, ФСГ и прогестерона в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, постоянно снижались, начиная с ранней стадии лечения в течение всего периода лечения образом, сравнимым с таковым в группе, получавшей ацетат лейпролида. Срединная концентрация эстрадиола в сыворотке снизилась до уровня ниже нижнего предела количественного определения (LLQ) со 2 недели в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и постоянно снижалась в течение всего периода лечения. В группе, получавшей ацетат лейпролида, срединная концентрация эстрадиола в сыворотке снизилась до уровня ниже LLQ с 4 недели и постоянно снижалась в течение всего периода лечения.

[0784] Процентное изменение по сравнению с исходным значением концентрации CA125 в сыворотке увеличивалось в соответствии с повышением уровня Соединения 1. Процентное изменение в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, было сопоставимо с таковым в группе, получавшей ацетат лейпролида или лейпрорелин.

[0785] В этом исследовании эффективность и безопасность перорально вводимого состава Соединения 1 были исследованы у пациентов с эндометриозом при дозах 10 мг, 20 мг и 40 мг в течение 12 недель по сравнению с приемом плацебо и приемом ацетата лейпролида или лейпрорелина в качестве активного эталонного соединения.

[0786] При оценке эффективности относительно первичной конечной точки в этом исследовании, изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS для боли в области таза в конце периода лечения, статистически значимое различие наблюдалось между каждой группой лечения препаратом Соединения 1 и группой плацебо. Изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, было сопоставимо с таковым в группе, получавшей ацетат лейпролида.

[0787] Изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS для каждого визита в отношении боли в области таза и дисменореи увеличивалось в зависимости от времени показателей, начиная с ранней стадии лечения при более высоких уровнях доз Соединения 1. Доля дней с применением болеутоляющего средства и количество крови менструальных кровотечений снизились, а доля субъектов, достигших аменореи, увеличивалась в зависимости от времени и в зависимости от уровня дозы Соединения 1. Концентрация CA125, биохимического маркера эндометриоза, снижалась при увеличении дозы Соединения 1, а концентрация в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, была приблизительно такой же, как в группе ацетата лейпролида.

[0788] Уменьшение общей боли в области таза при лечении Соединением 1 в течение 12 недель показано на ФИГ. 157. Среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением VAS для общей боли в области таза в конце периода лечения показано на ФИГ. 158. Среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением VAS для общей боли в области таза и дисменореи в конце периода лечения показано на ФИГ. 159. Изменение по сравнению с исходным значением VAS для общей боли в области таза, неменструальной боли в области таза, дисменореи и диспареунии для каждого визита показано на ФИГ. 160. Концентрация в сыворотке (срединная) фармакодинамических маркеров, определенная в этом примере, показана на ФИГ. 161. Быстрое начало и быстрое смещение воздействия на сывороточный эстрадиол Соединения 1 продемонстрировано на ФИГ. 162.

[0789] На основании результатов оценки эффективности и безопасности в этом исследовании было решено считать, что клинически значимые проблемы с безопасностью отсутствуют у составов Соединения 1. Кроме того, на основании результатов оценки эффективности и безопасности в этом исследовании 40 мг Соединения 1 было решено счесть эффективной дозой для лечения эндометриоза.

Пример 8A. Исследование безопасности Соединения 1 при продлении терапии для лечения эндометриоза

[0790] Данное исследование представляло собой открытое исследование продления терапии после исследования, проведенного в Примере 7, для оценки безопасности и эффективности состава с тремя уровнями доз (10 мг, 20 мг и 40 мг) Соединения 1, вводимого перорально один раз в день в течение в общей сложности 24 недель по сравнению с плацебо у женщин с эндометриозом. Целью данного исследования фазы 2 была оценка безопасности Соединения 1 при введении в течение 24 недель у женщин с болью, связанной с эндометриозом. Кроме того, были оценены фармакокинетические и фармакодинамические эффекты состава Соединения 1. Ацетат лейпролида (Leuplin® или лейпрорелин) использовали в качестве эталона для изучения клинического контекста состава Соединения 1.

[0791] Участниками исследования были японские женщины в пременопаузе (≥20 лет) с болью, связанной с эндометриозом (ЭМ), которые завершили предшествующее 12-недельное исследование и отвечали критериям для участия в дальнейшем 12-недельном периоде лечения. У участников были подтвержденные нормальные регулярные менструальные циклы (цикл от 25 до 38 дней) и диагностированное наличие ЭМ и связанной с ЭМ дисменореи и боли в области таза по меньшей мере средней степени тяжести по определению в соответствии со шкалой B&B врача. Первичной конечной точкой была безопасность, включая оценку изменения минеральной плотности кости (МПК) с применением двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, нежелательные явления, показатели жизнедеятельности, вес, электрокардиограмму в 12-ти отведениях и клинические лабораторные тесты. Популяции анализа были определены как все пациенты, которым вводили Соединение 1. Вторичной конечной точкой была оценка эффективности в течение 24 недель, включая показатели по визуальной аналоговой шкале (VAS) для боли в области таза, дисменореи и диспареунии в конце лечения, определяемая как 28 дней до окончания лечения (VAS «0 = нет боли»; «100 = боль настолько сильная, насколько это только возможно»). Данные предыдущего исследования фазы 2 были объединены с данными настоящего исследования продления терапии для анализа безопасности, эффективности и фармакодинамики 24-недельного введения Соединения 1. Из рандомизированных пациентов предыдущего исследования (N = 487) 397 были включены в это исследование продления терапии; 77 — в группу плацебо, 78–89 — в группы Соединения 1, 69 — в группу лейпрорелина. Исходные

характеристики были схожими у рандомизированных пациентов и у всех пациентов, которые вошли в исследование продления терапии. В целом не было никаких существенных различий в демографических и исходных характеристиках между группами лечения (Таблица 7).

Таблица 7. Демографические и исходные характеристики

Характеристики	Плацебо (N=99)	Релуголикс			Лейпрорелин (N=82)
		10 мг (N=103)	20 мг (N=100)	40 мг (N=103)	
Возраст (в годах)	35,7 (6,06)	35,3 (6,22)	35,1 (6,78)	35,6 (6,04)	36,1 (6,13)
ИМТ (кг/м^2) [1]	21,1 (3,01)	21,5 (3,35)	20,4 (2,46)	21,6 (3,14)	21,8 (3,40)
Продолжительность заболевания (лет)	3,9 (4,65)	3,8 (5,04)	3,2 (3,84)	4,3 (5,47)	2,9 (3,78)
Средний показатель VAS [мм][2]					
Боль в области таза (общая)[1]	15,6 (14,32)	14,6 (11,99)	15,6 (15,06)	15,3 (11,99)	15,2 (15,10)
Дисменорея[1]	28,4 (16,59)	28,2 (17,64)	27,7 (18,94)	30,4 (17,04)	27,1 (19,78)
Диспареуния[3]	11,0 (14,25)	8,8 (14,24)	12,5 (16,48)	9,4 (15,42)	9,5 (10,71)
Средний показатель по модифицированной шкале B&B (оценка пациента)					
Неменструальная боль в области таза[1]	0,6 (0,45)	0,7 (0,46)	0,6 (0,47)	0,7 (0,44)	0,7 (0,55)
Дисменорея[1]	1,2 (0,44)	1,2 (0,47)	1,2 (0,48)	1,2 (0,47)	1,2 (0,47)
Диспареуния[3]	0,6 (0,45)	0,6 (0,60)	0,6 (0,55)	0,5 (0,48)	0,6 (0,45)
Доля дней с использованием анальгетиков (%)[1]	10,0 (11,55)	12,5 (12,32)	13,3 (16,43)	12,0 (14,53)	11,6 (13,84)

Примечание. Среднее значение (Co) или n количество пациентов (%).

*: N=103, N=100, and N=103 в группе релуголикса, группах, получавших 10, 20 и 40 мг соответственно, и N=81 в группе лейпрорелина и N=97 в группе плацебо.

[2]. Средний показатель VAS относительно исходного значения: средний показатель VAS в течение вводного периода для плацебо.

[3]. N=46, N=47, and N=44 в группе релуголикса, группах, получавших 10, 20 и 40 мг соответственно, и N=26 в группе лейпрорелина и N=41 в группе плацебо.

[0792] Как отмечено в Примере 7, (предшествующее исследование фазы 2) состояло из периода до начала лечения продолжительностью от 4 до 12 недель с вводным периодом для плацебо, который был начат во время первого менструального цикла и продолжался до рандомизации, и периода лечения продолжительностью 12 недель. Настоящее исследование продления терапии состояло из дополнительного периода лечения

продолжительностью 12 недель и периода наблюдения продолжительностью 4 недели. Общая продолжительность лечения составила 24 недели с начала предыдущего исследования фазы 2. Пациенты были отнесены к той же группе лечения, что и в предыдущем исследовании фазы 2. Группы исследования включали 10 мг, 20 мг, 40 мг Соединения 1, плацебо один раз в день перорально или лейпрорелин 3,75 мг (инъекция один раз в 4 недели).

[0793] Частота нежелательных явлений, включая метроррагию, меноррагию и приливы, в группе, получавшей 40 мг Соединения 1, была аналогична таковой в группе лейпрорелина. Зависимая от дозы потеря минеральной плотности кости наблюдалась при лечении Соединением 1, причем результат дозы 40 мг Соединения 1 соответствовал результату лейпрорелина. Изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя по визуальной аналоговой шкале для боли в области таза (в мм) в течение последних 4 недель периода лечения составило –3,222 в группе плацебо, –6,849, –9,032 и –11,924 в группах, получавших 10 мг, 20 мг и 40 мг Соединения 1, соответственно, и –12,552 в группе лейпрорелина. Уровни эстрадиола снижались с увеличением дозы Соединения 1 и поддерживались ниже постменопаузальных уровней в течение 24-недельного периода лечения с использованием 40 мг Соединения 1. Лечение Соединением 1 в течение 24 недель, как правило, хорошо переносилось и показало такое же уменьшение боли в области таза, что и лейпрорелин, у женщин с ЭМ. Соединение 1, непептидный антагонист рецептора ГнРГ, предназначенный для перорального приема один раз в день, продемонстрировало сходное преимущество с инъецируемым лейпрорелином в этом исследовании фазы 2. Лечение Соединением 1 в дозах 10 мг, 20 мг или 40 мг в течение 12 недель приводило к значительному уменьшению боли в области таза и дисменореи по сравнению с лечением плацебо и, как правило, хорошо переносилось в соответствии с его механизмом действия (Таблица 8).

Таблица 8. Сводная таблица нежелательных явлений (НЯ)

Переменные, N (%)	Плацебо (N=97)	Релуголикс 10 мг (N=103)	Релуголикс 20 мг (N=100)	Релуголикс 40 мг (N=103)	Лейпрорелин (N = 81)
Любые НЯВПНЛ	79 (81,4)	89 (86,4)	96 (96,0)	98 (95,1)	79 (97,5)
Легкая	68 (70,1)	83 (80,6)	82 (82,0)	83 (80,6)	65 (80,2)
Средняя	9 (9,3)	6 (5,8)	14 (14,0)	15 (14,6)	14 (17,3)
Сильная	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
НЯВПНЛ, связанные с исследуемым препаратом	38 (39,2)	68 (66,0)	88 (88,0)	91 (88,3)	73 (90,1)
НЯВПНЛ, приведшие к прекращению приема исследуемого препарата	6 (6,2)	1 (1,0)	7 (7,0)	2 (1,9)	9 (11,1)
Серьезные НЯВПНЛ	5 (5,2)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Обычные НЯВПНЛ (>10% пациентов в любой группе)					
Назофарингит	32 (33,0)	31 (30,1)	31 (31,0)	31 (30,1)	26 (32,1)
Головная боль	10 (10,3)	5 (4,9)	12 (12,0)	11 (10,7)	11 (13,6)
Метроррагия	8 (8,2)	28 (27,2)	36 (36,0)	30 (29,1)	32 (39,5)
Нерегулярные менструации	5 (5,2)	21 (20,4)	21 (21,0)	7 (6,8)	5 (6,2)
Меноррагия	5 (5,2)	11 (10,7)	16 (16,0)	15 (14,6)	9 (11,1)
Олигоменорея	2 (2,1)	12 (11,7)	12 (12,0)	1 (1,0)	0 (0,0)
Гипергидроз	1 (1,0)	4 (3,9)	11 (11,0)	10 (9,7)	11 (13,6)
Прилив	8 (8,2)	12 (11,7)	23 (23,0)	55 (53,4)	38 (46,9)

Примечание. Неблагоприятное событие определялось как любое неблагоприятное медицинское происшествие, начавшееся во время или после принятия первой дозы и до конца исследования. Если пациент сообщал об одном или более явления, он учитывался единожды.

[0794] Частота возникших во время лечения нежелательных явлений (TEAE), включая метроррагию, менорраги и приливы (резкие повышения температуры), в группе, получавшей 40 мг Соединения 1 (релуголикс), была аналогична таковой в группе лейпрорелина. У групп, получавших Соединение 1, наблюдалось зависимое от времени и дозы снижение минеральной плотности кости по сравнению с исходным значением. Снижение минеральной плотности кости в группе, получавшей 40 мг Соединения 1, было таким же, как в группе лейпрорелина (Таблица 9). Период восстановления менструации составлял от 21 до 37 дней после последней дозы в группах, получавших Соединение 1, а период восстановления в группе, получавшей лейпрорелин, был примерно вдвое большим, чем в группе, получавшей 40 мг Соединения 1 (Таблица 9). Не было клинически

значимых изменений в группах лечения по результатам лабораторных тестов, показателям жизнедеятельности, весу или параметрам ЭКГ, и во время исследования не было случаев беременности.

Таблица 9. Другие конечные точки безопасности

Конечная точка		**Плацебо**	**Соединение 1**			**Лейпрорелин**
			10 мг	**20 мг**	**40 мг**	
Изменение по сравнению с исходным значением МПК на 24 неделе (%)	N	75	81	77	88	64
	Среднее (СО)	–0,2 (1,99)	–1,6 (2,34)	–2,6 (2,94)	–4,9 (2,91)	–4,4 (2,16)
Период восстановления менструации (дни)	N	93	103	95	97	72
	Среднее (СО)	17 (8,5)	21 (12,3)	26 (13,0)	37 (9,5)	73 (21,2)

МПК — минеральная плотность кости; СО — стандартное отклонение

[0795] Концентрации в плазме неизмененного Соединения 1 были на более высоких уровнях через 0,5–1,5 или через 2–5 часов после введения во всех группах лечения и увеличивались с увеличением дозы среди доз 10 мг, 20 мг и 40 мг Соединения 1. Концентрации препарата в плазме до введения при каждом визите (минимальные значения) соответствовали уровням доз Соединения 1 и были сопоставимы в каждой группе лечения за период лечения 24 недели, демонстрируя пропорциональную дозе тенденцию концентраций Соединения 1 в плазме после перорального введения, а именно — достижение устойчивого состояния уже через 2 недели после введения и отсутствие изменений в аспектах ФК при длительном введении состава Соединения 1 в течение 24 недель. Концентрации в плазме неизмененного Соединения 1 за период лечения 24 недели графически изображены на ФИГ. 70 и в виде таблицы на ФИГ. 71.

[0796] Когда концентрации неизмененного Соединения 1 в плазме были отдельно сведены в таблицу для субъектов, которым исследуемый препарат не мог быть введен за 30 минут до еды, концентрации неизмененного Соединения 1 в плазме были ниже, чем у субъектов, которым вводили исследуемый препарат за 30 минут до еды. Концентрации в плазме неизмененного Соединения 1 за период лечения 24 недели, в котором Соединение

1 вводили за 30 минут до еды, графически изображены на ФИГ. 72 и в виде таблицы на ФИГ. 73, а в котором Соединение 1 не вводили за 30 минут до еды, графически изображены на ФИГ. 74 и в виде таблицы на ФИГ. 75.

[0797] Поглощение Соединения 1 в плазме было уменьшено и отсрочено после однократной дозы, вводимой через 30 минут после начала стандартного (в соответствии с положениями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA)) высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров (около 800–1000 калорий, 50% из жира), по сравнению с условиями натощак. Срединное значение T_{max} увеличивается в условиях после еды. Среднее C_{max} и среднее значение AUC_{∞} в плазме было снижено в условиях после еды по сравнению с условиями натощак, что свидетельствует о клинически значимом влиянии пищи на пероральную биологическую доступность состава Соединения 1. В данном исследовании состав Соединения 1 вводили ежедневно за 30 минут до приема стандартизированной утренней еды (около 600 калорий, 27% из жира). В таких условиях системное воздействие состава Соединения 1 снижалось в меньшей степени, и не наблюдалось никаких очевидных изменений в скорости абсорбции по сравнению с условиями натощак. Следовательно, в исследованиях субъектам было рекомендовано принимать состав Соединения 1 после пробуждения утром натощак и начинать есть примерно через 30 минут после введения дозы, когда это возможно.

[0798] Концентрации ЛГ в сыворотке за период лечения 24 недели графически изображены на ФИГ. 77 и в виде таблицы на ФИГ. 78A–B. Таблица демографических и исходных характеристик для анализов в этом примере представлена на ФИГ. 76A–C. Срединное значение изменения концентраций ЛГ в сыворотке на 24 неделе по сравнению с исходным значением составило 0,945 мМЕ/мл в группе плацебо, 0,300 мМЕ/мл группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –0,785 мМЕ/мл группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –2,480 мМЕ/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –3,140 мМЕ/мл в группе, получавшей ацетат лейпролида. Концентрации ЛГ в сыворотке были ниже в группах, получавших состав с 40 мг Соединения 1, за период лечения, как в группе ацетата лейпролида.

[0799] Концентрации ФСГ в сыворотке за период лечения 24 недели графически изображены на ФИГ. 79 и в виде таблицы на ФИГ. 80A–B. Срединное значение изменения концентраций ФСГ в сыворотке на 24 неделе по сравнению с исходным значением составило –0,985 мМЕ/мл в группе плацебо, –0,630 мМЕ/мл группе, получавшей состав с

10 мг Соединения 1, –0,990 мМЕ/мл группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и –3,550 мМЕ/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –2,730 мМЕ/мл в группе, получавшей ацетат лейпролида. Концентрации ФСГ в сыворотке были ниже в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, за период лечения. Группа ацетата лейпролида показала сходный, но немного более высокий профиль, чем группа, получавшая состав с 40 мг Соединения 1.

[0800] Концентрации эстрадиола (E_2) в сыворотке за период лечения 24 недели графически изображены на ФИГ. 81 и в виде таблицы на ФИГ. 82А–В. Срединное значение изменения концентраций E_2 в сыворотке на 24 неделе по сравнению с исходным значением составило 56,0 пг/мл в группе плацебо, 1,0 пг/мл группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –9,0 пг/мл группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –39,0 пг/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –40,0 пг/мл в группе, получавшей ацетат лейпролида. Концентрации E_2 в сыворотке были ниже при дозозависимом способе составов с Соединением 1 за период лечения. В группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, срединная концентрации E_2 в сыворотке снизилась до 0,0 пг/мл (ниже нижнего предела количественного определения: LLQ) на 2 неделе и после этого поддерживалась на уровне ниже нижнего предела количественного определения (LLQ) до 24 недели. В группе ацетата лейпролида срединная концентрации E_2 в сыворотке снизилась до уровня LLQ на 4 неделе и после этого поддерживалась на уровне LLQ до 24 недели. Концентрации Р в сыворотке за период лечения 24 недели графически изображены на ФИГ. 83 и в виде таблицы на ФИГ. 84А–В. Срединное значение изменения концентраций прогестерона (Р) в сыворотке на 24 неделе по сравнению с исходным значением составило 0,110 нг/мл в группе плацебо, 0,000 нг/мл группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 0,005 нг/мл группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, и –0,080 нг/мл в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –0,070 нг/мл в группе, получавшей ацетат лейпролида. Концентрация Р в сыворотке была несколько ниже в группах, получавших состав Соединения 1, чем в группе плацебо за период лечения, как в группе ацетата лейпролида.

[0801] Процентное изменение по сравнению с исходным значением концентраций биохимического маркера эндометриоза (CA125) за период лечения 24 недели представлено в виде таблицы на ФИГ. 86. Процентные изменения по сравнению с исходным значением концентрации биохимического биомаркера эффективности эндометриоза (CA125) на 24 неделе (среднее значение ± СО) составили –14,01 ± 55,858% в

группе плацебо, –39,08 ± 41,893% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –46,24 ± 33,099% в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –56,69 ± 45,139% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –54,15 ± 46,359% в группе, получавшей ацетат лейпролида, соответственно. Более значительные изменения концентрации CA125 при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1 наблюдались на ранней стадии введения. Изменение в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, также было сопоставимо с таковым в группе ацетата лейпролида. Доля субъектов, у которых концентрация CA125 была меньше или равна 35 Ед/мл на 24 неделе, составляла 54,8%, 75,3%, 81,1%, 88,5% и 88,9% в группе плацебо, группах, получавших состав с 10 мг Соединения 1, состав с 20 мг Соединения 1, состав с 40 мг Соединения 1, и группе, получавшей ацетат лейпролида, соответственно. Концентрации биохимического маркера эндометриоза (CA125) за период лечения 24 недели представлены в виде таблицы на ФИГ. 85.

[0802] Изменения по сравнению с исходным значением средних показателей VAS для боли в области таза в конце периода лечения составили –3,222 ± 12,1616 мм в группе плацебо, –6,849 ± 10,5616 мм в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –9,032 ± 11,8432 мм в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –11,924 ± 11,2609 мм в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –12,552 ± 12,5609 мм в группе, получавшей ацетат лейпролида, и были более высокими при более высоких уровнях дозы составов Соединения 1 в зависимости от времени за период лечения 24 недели. Показатели для дисменореи также были выше при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1 в зависимости от времени в течение всего периода лечения. Изменения и профили показателя VAS для боли в области таза и дисменореи в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, были такими же, как в группе, получавшей ацетат лейпролида.

[0803] Среднее значение показателей VAS для каждого визита для боли в области таза за период лечения 168 дней графически изображено на ФИГ. 87 и в виде таблицы на ФИГ. 88. Кроме того, в то время как среднее значение показателей VAS для боли в области таза на исходном уровне составляло около 15 мм в каждой группе лечения, средний показатель VAS (среднее значение ± СО) в дни 1–28, дни 57–84, дни 141–168 и в конце периода лечения составлял 13,315 ± 13,1953 мм, 11,776 ± 13,5443 мм, 10,444 ± 12,3696 мм и 12,387 ± 12,7540 мм, соответственно, в группе плацебо; 9,988 ± 10,3249 мм, 8,400 ± 10,1329 мм, 6,861 ± 9,2099 мм и 7,746 ± 9,0900 мм в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1;

11,627 ± 14,7324 мм, 6,675 ± 10,8072 мм, 5,486 ± 9,1562 мм и 6,557 ± 11,2902 мм в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1; 11,498 ± 13,2341 мм, 4,785 ± 8,9162 мм, 2,979 ± 6,1704 мм и 3,335 ± 6,4059 мм в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1; и 10,899 ± 14,8866 мм, 5,013 ± 12,0454 мм, 2,167 ± 5,1999 мм и 2,629 ± 5,5783 мм в группе ацетата лейпролида.

[0804] Изменения по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS для боли в области таза в дни 1–28, дни 57–84, дни 141–168 и в конце периода лечения составили –2,294 ± 8,9903 мм, –3,945 ± 10,7499 мм, –4,866 ± 12,4477 мм и –3,222 ± 12,1616 мм, соответственно, в группе плацебо; –4,606 ± 7,1304 мм, –6,282 ± 9,1659 мм, –7,872 ± 11,2457 мм и –6,849 ± 10,5616 мм в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1; –3,962 ± 6,6751 мм, –8,547 ± 13,8568 мм, –8,678 ± 10,6479 мм и –9,032 ± 11,8432 мм в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1; –3,761 ± 7,8831 мм, –10,537 ± 11,0516 мм, –12,919 ± 11,8210 мм и –11,924 ± 11,2609 мм в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1; и –4,282 ± 7,3628 мм, –10,364 ± 10,4428 мм, –13,804 ± 12,8288 мм и –12,552 ± 12,5609 мм в группе ацетата лейпролида. Изменения по сравнению с исходным значением средних показателей VAS для каждого визита для боли в области таза за период лечения 168 дней графически изображены на ФИГ. 89 и в виде таблицы на ФИГ. 90. Изменения по сравнению с исходным значением средних показателей VAS для каждого визита (в сравнении с ацетатом лейпролида) для боли в области таза за период лечения 168 дней представлены в виде таблицы на ФИГ. 91.

[0805] Изменения по сравнению с исходным значением средних показателей VAS для боли в области таза были более значительными при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1 в зависимости от времени за период лечения. Профиль показателей VAS для боли в области таза в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, был аналогичен таковому в группе, получавшей ацетат лейпролида.

[0806] Среднее значение показателей VAS для каждого визита для диспареунии за период лечения 168 дней графически изображено на ФИГ. 92 и в виде таблицы на ФИГ. 93. В то время как среднее значение показателей VAS для диспареунии на исходном уровне составляло 8,8–12,5 мм в каждой группе лечения, среднее значение показателя VAS (среднее значение ± СО) в дни 1–28, дни 57–84, дни 141–168 и в конце периода лечения составляло 10,676 ± 16,5317 мм, 11,445 ± 15,5573 мм, 9,192 ± 12,7469 мм и 11,318 ± 15,7393 мм, соответственно, в группе плацебо; 9,608 ± 15,4027 мм, 10,110 ± 18,5404 мм, 5,550 ± 11,1157 мм и 6,218 ± 10,6280 мм в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения

1; 10,809 ± 15,5738 мм, 9,229 ± 16,6530 мм, 3,806 ± 8,9781 мм и 6,363 ± 13,1847 мм в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1; 9,522 ± 13,6408 мм, 4,126 ± 7,9652 мм, 3,531 ± 9,6053 мм и 4,842 ± 9,1145 мм в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1; и 7,288 ± 16,2960 мм, 5,478 ± 10,7612 мм, 5,565 ± 12,5556 мм и 4,913 ± 10,6249 мм в группе ацетата лейпролида.

[0807] Изменения по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS для диспареунии в дни 1–28, дни 57–84, дни 141–168 и в конце периода лечения составили –1,464 ± 6,1084 мм, –5,018 ± 14,8372 мм, –3,256 ± 15,8951 мм и –1,145 ± 12,6625 мм, соответственно, в группе плацебо; 1,642 ± 10,6212 мм, –1,033 ± 12,2047 мм, –4,124 ± 10,5641 мм и –3,454 ± 10,8509 мм в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1; 0,953 ± 12,3795 мм, –0,191 ± 10,6032 мм, –4,012 ± 12,5050 мм и –3,553 ± 11,5544 мм в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1; 2,995 ± 9,7916 мм, –1,860 ± 10,3161 мм, –0,830 ± 13,6774 мм и –0,925 ± 12,0373 мм в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1; и –3,126 ± 17,0520 мм, –6,752 ± 10,5824 мм, –4,953 ± 16,9523 мм и –4,593 ± 15,0878 мм в группе ацетата лейпролида. Изменения по сравнению с исходным значением средних показателей VAS для каждого визита для диспареунии за период лечения 168 дней графически изображены на ФИГ. 94 и в виде таблицы на ФИГ. 95. Изменения по сравнению с исходным значением средних показателей VAS для каждого визита (в сравнении с ацетатом лейпролида) для диспареунии за период лечения 168 дней представлены в виде таблицы на ФИГ. 96.

[0808] Среднее значение показателей VAS для каждого визита для дисменореи за период лечения 168 дней графически изображено на ФИГ. 97 и в виде таблицы на ФИГ. 98. В то время как среднее значение исходных показателей VAS для дисменореи в каждой группе лечения составляло от 27 до 30 мм, среднее значение показателя VAS (среднее значение ± СО) в дни 1–28, дни 57–84, дни 141–168 и в конце периода лечения составило 23,832 ± 17,8381 мм, 21,728 ± 18,3520 мм, 18,797 ± 14,8825 мм и 22,607 ± 17,5557 мм, соответственно, в группе плацебо; 17,556 ± 17,0427 мм, 13,568 ± 15,5954 мм, 11,758 ± 15,4431 мм и 12,857 ± 15,0429 мм в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1; 18,545 ± 19,2141 мм, 6,626 ± 13,5146 мм, 6,132 ± 13.2012 мм и 7,878 ± 14,2406 мм в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1; 19,452 ± 19,1065 мм, 0,569 ± 2,5367 мм, 0,430 ± 2,3141 мм и 0,918 ± 4,3438 мм в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1; и 17,133 ± 19,4179 мм, 0,000 ± 0,0000 мм, 0,000 ± 0,0000 мм и 0,174 ± 1,1623 мм в группе ацетата лейпролида.

[0809] Изменения по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS для дисменореи в дни 1–28, дни 57–84, дни 141–168 и в конце периода лечения составили –4,547 ± 16,4741 мм, –6,857 ± 15,8099 мм, –8,676 ± 16,4615 мм и –5,772 ± 17,1295 мм, соответственно, в группе плацебо; –10,657 ± 17,0824 мм, –14,747 ± 16,8648 мм, –15,191 ± 17,6754 мм и –15,356 ± 18,0506 мм в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1; –9,158 ± 16,6375 мм, –20,689 ± 21,4387 мм, –19,860 ± 19,1617 мм и –19,825 ± 20,4332 мм в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1; –10,979 ± 14,8545 мм, –30,094 ± 17,2623 мм, –31,210 ± 17,7668 мм и –29,513 ± 17,5379 мм в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1; и –9,985 ± 15,7027 мм, –27,558 ± 19,9878 мм, –28,373 ± 20,7287 мм и –26,944 ± 19,9212 мм в группе ацетата лейпролида. Изменения по сравнению с исходным значением средних показателей VAS для каждого визита для дисменореи за период лечения 168 дней графически изображены на ФИГ. 99 и в виде таблицы на ФИГ. 100. Изменения по сравнению с исходным значением средних показателей VAS для каждого визита (в сравнении с ацетатом лейпролида) для дисменореи за период лечения 168 дней представлены в виде таблицы на ФИГ. 101.

[0810] Как было отмечено, при боли в области таза изменения по сравнению с исходным значением средних показателей VAS для дисменореи были более значительными при более высоких уровнях дозы Соединения 1 в зависимости от времени за период лечения. Профиль показателей VAS для дисменореи в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, также был сопоставим с таковым в группе ацетата лейпролида.

[0811] Для боли в области таза изменения по сравнению с исходным значением максимальных показателей VAS (среднее значение ± СО) в конце периода лечения составили –8,1 ± 27,50 мм в группе плацебо, –24,0 ± 27,54 мм группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –33,3 ± 30,14 мм в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –49,7 ± 26,47 мм в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –46,8 ± 26,29 мм в группе ацетата лейпролида. Эти же показатели для дисменореи составили –9,3 ± 30,27 мм в группе плацебо, –26,4 ± 27,37 мм в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –39,1 ± 34,29 мм в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –57,1 ± 25,00 мм в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –51,8 ± 27,01 мм в группе ацетата лейпролида. Изменения по сравнению с исходным значением боли в области таза и дисменореи были более значительными при более высоких уровнях дозы Соединения 1 в течение всего периода лечения. Профиль показателей VAS в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, также был сопоставим с таковым в группе ацетата лейпролида.

[0812] Изменения по сравнению с исходным значением максимальных показателей VAS для диспареунии в конце периода лечения составили –5,1 ± 16,63 мм в группе плацебо, –4,2 ± 16,30 мм в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –7,0 ± 15,29 мм в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –2,5 ± 17,17 мм в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –10,3 ± 19,76 мм в группе ацетата лейпролида.

[0813] Для боли в области таза изменения по сравнению с исходным значением пропорции дней без боли по показателям VAS (среднее значение ± СО) в конце периода лечения составили 12,82 ± 26,535% в группе плацебо, 17,90 ± 24,924% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 21,50 ± 28,859% в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, 36,59 ± 34,849% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и 40,70 ± 33,342% в группе ацетата лейпролида. Эти же показатели для дисменореи составили 13,48 ± 34,975% в группе плацебо, 29,28 ± 43,277% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 50,91 ± 42,602% в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, 78,45 ± 29,838% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и 82,09 ± 24,051% в группе ацетата лейпролида.

[0814] Изменения по сравнению с исходным значением в пропорции дней без боли по показателям VAS для боли в области таза были более значительными при более высоких уровнях дозы Соединения 1 в зависимости от времени за период лечения. Профиль показателей VAS для боли в области таза в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, был аналогичен таковому в группе, получавшей ацетат лейпролида.

[0815] По сравнению со случаями дисменореи и/или боли в области таза изменения по сравнению с исходным значением в пропорции дней без боли по показателям VAS для диспареунии в конце периода лечения составили 6,29 ± 36,617% в группе плацебо, 9,72 ± 38,401% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 15,14 ± 47,793% в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, 4,50 ± 40,796% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и 21,76 ± 43,266% в группе ацетата лейпролида.

[0816] Для боли в области таза процент субъектов без боли по показателям VAS в конце периода лечения составлял 0,0%, 6,8%, 20,0%, 49,5% и 56,8% в группе плацебо, группах, получавших состав с 10 мг, 20 мг, 40 мг Соединения 1, и группе ацетата лейпролида, соответственно. Более высокий процент субъектов наблюдался при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1. Профиль процентного содержания в группе,

получавшей состав с 40 мг Соединения 1, был сопоставим с таковым в группе ацетата лейпролида.

[0817] Процент субъектов без боли по показателям VAS для дисменореи в конце периода лечения составлял 5,2%, 27,2%, 59,0%, 93,2% и 97,5% ,соответственно. Более высокий процент субъектов наблюдался при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1 в течение всего периода лечения. Профиль процентного содержания в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, также был сопоставим с профилем в группе ацетата лейпролида.

[0818] Процент субъектов без боли по показателям VAS для диспареунии в конце периода лечения составил 38,9%, 48,0%, 47,5%, 48,7% и 56,5%, соответственно.

[0819] Для боли в области таза изменения по сравнению с исходным значением среднего показателя M-B&B (среднее значение ± CO) в конце периода лечения составляли –0,172 ± 0,3851 в группе плацебо, –0,260 ± 0,3624 группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –0,268 ± 0,3913 в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –0,400 ± 0,4491 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –0,483 ± 0,4860 в группе ацетата лейпролида, соответственно. Эти же показатели для дисменореи составили –0,185 ± 0,5491 в группе плацебо, –0,509 ± 0,6675 в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –0,795 ± 0,6490 в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –1,144 ± 0,5014 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –1,160 ± 0,4802 в группе ацетата лейпролида, соответственно, а для глубокой диспареунии составили –0,003 ± 0,3796 в группе плацебо, –0,171 ± 0,4683 группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –0,210 ± 0,4936 группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –0,097 ± 0,4325 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –0,208 ± 0,5604 в группе ацетата лейпролида, соответственно.

[0820] Средние показатели M-B&B за период лечения 168 дней приведены в таблице на ФИГ. 102 для боли в области таза, на ФИГ. 103 для дисменореи и на ФИГ. 104 для глубокой диспареунии.

[0821] Изменения по сравнению с исходным значением средних показателей M-B&B за период лечения 168 дней сведены в таблицу: на ФИГ. 105 для боли в области таза, на ФИГ. 106 для дисменореи и на ФИГ. 107 для глубокой диспареунии.

[0822] Изменения по сравнению с исходным значением средних показателей M-B&B (по сравнению с ацетатом лейпролида) за период лечения 168 дней сведены в таблицу: на ФИГ. 108 для боли в области таза, на ФИГ. 109 для дисменореи и на ФИГ. 110 для глубокой диспареунии.

[0823] Как отмечалось по показателям VAS, изменения по сравнению с исходным значением M-B&B для боли в области таза и дисменореи были более значительными при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1 в зависимости от времени в течение всего периода лечения. Изменение и профиль показателей M-B&B в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, также были сопоставимы с таковыми в группе ацетата лейпролида.

[0824] Изменения по сравнению с исходным значением максимальных показателей M-B&B (среднее значение ± СО) для боли в области таза в конце периода лечения составляли –0,4 ± 0,87 в группе плацебо, –0,7 ± 0,94 группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –0,7 ± 0,79 в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –1,0 ± 0,89 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –1,3 ± 0,82 в группе ацетата лейпролида, соответственно. Эти же показатели для дисменореи составили –0,2 ± 0,86 в группе плацебо, –0,7 ± 1,01 в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –1,4 ± 1,12 в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –2,0 ± 0,76 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –1,9 ± 0,69 в группе ацетата лейпролида, соответственно. В группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, наблюдался ответ, сопоставимый с ответом в группе ацетата лейпролида. Изменения по сравнению с исходным значением максимальных показателей M-B&B в конце периода лечения для диспареунии составили 0,0 ± 0,57 в группе плацебо, –0,2 ± 0,69 группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –0,3 ± 0,59 группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –0,1 ± 0,54 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –0,4 ± 0,78 в группе ацетата лейпролида.

[0825] Для боли в области таза изменения по сравнению с исходным значением пропорции дней без боли по показателям M-B&B (среднее значение ± СО) в конце периода лечения составили 12,98 ± 27,490% в группе плацебо, 17,18 ± 26,101% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 17,75 ± 30,339% в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, 31,00 ± 36,746% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и 33,42 ± 34,007% в группе ацетата лейпролида. Эти же показатели для дисменореи составили 13,75 ± 34,741% в группе плацебо, 29,55 ± 42,700% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 50,92 ± 41,641% в группе, получавшей состав с 20 мг

Соединения 1, 73,98 ± 29,567% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и 80,29 ± 23,327% в группе ацетата лейпролида.

[0826] Изменения по сравнению с исходным значением пропорции дней без боли по показателям M-B&B для дисменореи были более значительными при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1 в зависимости от времени в течение всего периода лечения. Эти же показатели для болей в области таза также были более значительными при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1, но были меньше показателей для дисменореи. Изменение и профиль показателей M-B&B в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, были такими же, как в группе, получавшей ацетат лейпролида.

[0827] По сравнению со случаями дисменореи и болей в области таза, изменения по сравнению с исходным значением пропорции дней без боли по показателям M-B&B для глубокой диспареунии в конце периода лечения составляли 1,69 ± 35,861% в группе плацебо, 8,32 ± 35,972% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 18,04 ± 47,892% в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, 8,15 ± 43,207% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и 21,76 ± 43,266% в группе ацетата лейпролида.

[0828] Что касается боли в области таза, процент субъектов без боли по показателям M-B&B в конце периода лечения составлял 18,6%, 24,3%, 34,0%, 52,4% и 63,8% в группе плацебо, в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и группе ацетата лейпролида, соответственно. Эти же показатели для дисменореи составили 6,2%, 27,2%, 61,0%, 93,2% и 97,5%, соответственно.

[0829] Что касается дисменореи, процент субъектов без боли по показателям M-B&B в конце периода лечения был выше при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1. Профиль процентного содержания в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, был сопоставим с таковым в группе ацетата лейпролида. Эти же показатели для болей в области таза также были выше при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1, но были ниже показателей для дисменореи.

[0830] Процент субъектов без боли по показателям M-B&B для диспареунии в конце периода лечения составил 38,9%, 56,0%, 52,5%, 51,3% и 56,5%, соответственно.

[0831] Изменения по сравнению с исходным значением среднего показателя B&B (среднее значение ± СО) для дисменореи на 24 неделе составили –0,3 ± 0,64 в группе

плацебо, –1,0 ± 0,87 в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –1,5 ± 0,94 в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –2,0 ± 0,61 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –2,1 ± 0,49 в группе ацетата лейпролида, соответственно. Эти же показатели в группе плацебо, в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и группе ацетата лейпролида составляли –0, 2 ± 0,83, –0,3 ± 0,67, –0,4 ± 0,70, –0,1 ± 0,43 и –0,5 ± 0,88, соответственно, для диспареунии, –0,6 ± 0,85, –0,8 ± 0,79, –0,9 ± 0,85, –1,0 ± 0,86 и –1,2 ± 0,72 для боли в области таза, –0,6 ± 0,74, –0,7 ± 0,83, –0,8 ± 0,79, –1,0 ± 0,92 и –1,1 ± 0,78 для чувствительности таза и –0,5 ± 0,72, –0,6 ± 0,81, – 0,7 ± 0,85, –0,8 ± 0,81 и –0,8 ± 0,82 для индурации.

[0832] Средние значения показателей B&B для каждого визита за период лечения 24 недель сведены в таблицу: на ФИГ. 111 для дисменореи, на ФИГ. 112 для диспареунии, на ФИГ. 113 для боли в области таза, на ФИГ. 114 для чувствительности таза и на ФИГ. 115 для индурации.

[0833] Изменение по сравнению с исходным значением средних показателей B&B для каждого визита за период лечения 24 недели сведены в таблицу: на ФИГ. 116 для дисменореи, на ФИГ. 117 для диспареунии для диспареунии, на ФИГ. 118 для боли в области таза, на ФИГ. 119 для чувствительности таза и на ФИГ. 120 для индурации.

[0834] Доля субъектов без боли по показателям B&B для дисменореи на 24 неделе составила 1,5% в группе плацебо, 27,8% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, 64,9% в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, 94,3% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и 100% в группе ацетата лейпролида, соответственно. Более высокий процент субъектов наблюдался при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1 в течение всего периода лечения. Профиль процентного содержания в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, также был сопоставим с профилем в группе ацетата лейпролида.

[0835] Доля субъектов без боли по показателям B&B для боли в области таза составила 27,9%, 30,4%, 39,2%, 58,6% и 68,9%, соответственно, и 42,9%, 63,9%, 53,6%, 56,7% и 70,6% для диспареунии, 30,9%, 35,4%, 37,8%, 57,5% и 70,5% для чувствительности таза и 33,8%, 53,2%, 44,6%, 57,5% и 75,4% для индурации. По-видимому, не было четких связанных с дозой или зависимых от времени изменений процентного содержания состава Соединения 1.

[0836] Изменения по сравнению с исходным значением пропорции дней с применением болеутоляющего средства в конце периода лечения (среднее значение ± СО) составили –0,60 ± 10,251% в группе плацебо, –6,32 ± 9,817% в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –7,36 ± 14,585 % в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –9,95 ± 14,214% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –10,06 ± 13,063% в группе ацетата лейпролида. Более низкий процент дней с применением болеутоляющего средства, начиная с ранней стадии введения, был отмечен с зависимыми от дозы профилями снижения. Профиль процентного содержания в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, был сопоставим с таковым в группе ацетата лейпролида. Пропорция дней с применением болеутоляющего средства за период лечения 168 дней сведена в таблицу на ФИГ. 121. Изменения по сравнению с исходным значением пропорции дней с применением болеутоляющего средства за период лечения 168 дней представлены в виде таблицы на ФИГ. 122. Изменения по сравнению с исходным значением пропорции дней с применением болеутоляющего средства (в сравнении с ацетатом лейпролида) за период лечения 168 дней представлены в виде таблицы на ФИГ. 123.

[0837] Изменения по сравнению с исходным значением среднего показателя количества крови при кровотечении (самоотчетное количество, оцененное в диапазоне от 0 до 5) в конце периода лечения (среднее значение ± СО) составляли –0,056 ± 0,7274 в группе плацебо, –0,529 ± 1,2185 в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –1,264 ± 1,3280 в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –2,207 ± 0,8149 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –2,320 ± 0,7281 в группе ацетата лейпролида. Более сильные изменения количества крови при кровотечении при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1 наблюдались в течение всего периода лечения. Профиль процентного содержания в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, был аналогичен профилю в группе ацетата лейпролида. Среднее количество крови при кровотечении за период лечения 168 дней сведено в таблицу на ФИГ. 124. Изменения по сравнению с исходным значением среднего количества крови при кровотечении за период лечения 168 дней представлены в виде таблицы на ФИГ. 125. Изменения по сравнению с исходным значением среднего количества крови при кровотечении (в сравнении с ацетатом лейпролида) за период лечения 168 дней представлены в виде таблицы на ФИГ. 126.

[0838] Процент субъектов, достигших аменореи в конце периода лечения, составлял 4,1%, 22,3%, 54,0%, 91,3% и 97,5% в группе плацебо, в группе, получавшей состав с 10 мг

Соединения 1, в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и группе ацетата лейпролида, соответственно. Более высокий процент субъектов, достигших аменореи, наблюдался при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1. Профиль процентного содержания в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, был сопоставим с таковым в группе ацетата лейпролида. Число субъектов, которые достигли аменореи за период лечения 168 дней, сведено в таблицу на ФИГ. 127A–B. Доля субъектов, которые достигли аменореи (в сравнении с ацетатом лейпролида) за период лечения 168 дней, сведена в таблицу на ФИГ. 128.

[0839] Субъекты оценивали и записывали собственное качество жизни (QOL), используя шкалу EHP-30, один раз в месяц во время визита в рамках исследования.

[0840] Изменения по сравнению с исходным значением показателя EHP-30 для боли на 24 неделе (среднее значение ± СО) составили –5,41 ± 18,421 в группе плацебо, –16,98 ± 20,286 группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –20,58 ± 19,650 группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –25,94 ± 19,902 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –26,38 ± 20,341 в группе ацетата лейпролида, соответственно. В течение периода лечения наблюдалось более значительное изменение показателей EHP-30 при всех уровнях дозы состава Соединения 1 по сравнению с группой плацебо. Профиль показателей EHP-30 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, был сопоставим с таковым в группе ацетата лейпролида.

[0841] Изменения по сравнению с исходным значением показателя EHP-30 для контроля и бессилия составляли –6,92 ± 15,848 в группе плацебо, –13,97 ± 17,502 в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –20,04 ± 21,880 в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –20,88 ± 21,676 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –24,80 ± 23,839 в группе ацетата лейпролида, соответственно. Более значительное изменение показателей EHP-30 при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1 наблюдалось на протяжении всего периода лечения. Профиль показателей EHP-30 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, был сопоставим с таковым в группе ацетата лейпролида.

[0842] В отличие от этого, изменения по сравнению с исходным значением показателя EHP-30 в группе плацебо, в группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, в группе, получавшей состав с 40 мг

Соединения 1, и группе ацетата лейпролида составили –6,74 ± 17,669, –8,38 ± 15,918, –15,37 ± 17,858, –13,26 ± 16,316 и –12,37 ± 18,332, соответственно, для эмоционального благополучия, –3,21 ± 16,612, –7,52 ± 10,840, –13,44 ± 17,055, –10,28 ± 17,109 и –10,46 ± 17,923 для социальной поддержки и –5,39 ± 15,421, –5,91 ± 12,811, –10,59 ± 15,256, –9,68 ± 17,744 и –9,42 ± 15,553 для самооценки.

[0843] Статистические данные для качества жизни (EHP-30) за период лечения 24 недели сведены в таблицу: в отношении боли на ФИГ. 129; в отношении контроля и бессилия на ФИГ. 130; в отношении эмоционального благополучия на ФИГ. 131; в отношении социальной поддержки на ФИГ. 132 и в отношении самооценки на ФИГ. 133.

[0844] Статистические данные об изменении относительно исходного значения качества жизни (EHP-30) за период лечения 24 недели сведены в таблицу: в отношении боли на ФИГ. 134; в отношении контроля и бессилия на ФИГ. 135; в отношении эмоционального благополучия на ФИГ. 136; в отношении социальной поддержки на ФИГ. 137 и в отношении самооценки на ФИГ. 138.

[0845] Статистические данные об изменении относительно исходного значения качества жизни (EHP-30) (в сравнении с ацетатом лейпролида) за период лечения 24 недели сведены в таблицу: в отношении боли на ФИГ. 139; в отношении контроля и бессилия на ФИГ. 140; в отношении эмоционального благополучия на ФИГ. 141; в отношении социальной поддержки на ФИГ. 142 и в отношении самооценки на ФИГ. 143.

[0846] Результаты других конечных точек, связанных с показателем VAS (максимальное значение, доля дней без боли, доля субъектов без боли), для боли в области таза, дисменореи и диспареунии были сопоставимы с результатами средних показателей VAS.

[0847] Концентрации в плазме неизмененного Соединения 1 до введения при каждом визите (минимальные значения) соответствовали уровням доз Соединения 1 и были сопоставимы в каждой группе лечения за период лечения продолжительностью 24 недели, демонстрируя тенденцию пропорциональной дозе концентрации Соединения 1 в плазме. Это указывало на то, что устойчивое состояние было достигнуто уже через 2 недели после введения и что не было никаких изменений в аспектах ФК при длительном введении состава Соединения 1 в течение 24 недель.

[0848] Концентрации ЛГ, ФСГ и прогестерона (Р) в сыворотке имели тенденцию быть ниже при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1 за период лечения

продолжительностью 24 недели. Профили в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, были аналогичными профилям в группе ацетата лейпролида. Срединная концентрация E_2 в сыворотке снижалась ниже нижнего предела количественного определения (LLQ) со 2 недели в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и устойчиво снижалась в течение всего периода лечения в течение 24 недель, тогда как в группе ацетата лейпролида срединная концентрация E_2 в сыворотке снизилась до уровня LLQ с 4 недели, а затем постоянно снижалась в течение всего периода лечения в течение 24 недель. Концентрация CA125 в сыворотке снижалась вместе с увеличением дозы Соединения 1, и результаты в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, были такими же, как в группе, получавшей ацетат лейпролида.

[0849] В этом исследовании эффективность и безопасность перорально вводимого состава Соединения 1 были исследованы у пациентов с эндометриозом при дозах 10 мг, 20 мг и 40 мг в течение 24 недель по сравнению с приемом плацебо и приемом ацетата лейпролида или лейпрорелина в качестве активного эталонного соединения.

[0850] Что касается эффективности, у пациентов с эндометриозом эффекты состава Соединения 1 на боль в области таза и дисменорею после введения в течение 12 недель в исследовании по Примеру 5A сохранялись в течение последующих 12 недель (всего 24 недели) и были примерно одинаковыми в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и группе ацетата лейпролида или лейпрорелина. Значения E_2 подавлялись в течение всего периода исследования.

[0851] Таким образом, снижение среднего показателя VAS по сравнению с исходным значением для общей боли в области таза (ФИГ. 152A–B), дисменореи (ФИГ. 153A–B) и неменструальной боли в области таза (ФИГ. 154A–B) в группах, получавших Соединение 1, были дозозависимыми с наибольшим уменьшением в группе, получавшей 40 мг Соединения 1, в течение всего периода лечения. Снижение среднего показателя VAS по сравнению с исходным значением для общей боли в области таза, неменструальной боли в области таза и дисменореи в группе, получавшей Соединение 1 по 40 мг, было таким же, как в группе, получавшей лейпрорелин. Не наблюдалось четкой тенденции в средних показателях VAS по сравнению с исходным значением в группах дозирования при диспареунии (ФИГ. 155A–B), хотя со временем наблюдалась тенденция к снижению показателей для группы, получавшей 40 мг Соединения 1, и группы лейпрорелина. Размер выборки для этих анализов диспареунии был небольшим, так как не все включенные в исследование женщины испытывали диспареунию в начале исследования или были

сексуально активны. Доля пациентов без боли по показателям VAS для общей боли в области таза в конце лечения составила 0%, 20%, 50% и 57% для группы плацебо, групп, получавших10 мг, 20 мг, 40 мг Соединения 1, и группы лейпрорелина, соответственно. Снижение по сравнению с исходным значением средних показателей VAS было наибольшим для дисменореи в группе, получавшей 40 мг Соединения 1, показавшей результаты, сходные с таковыми для лейпрорелина, в конце периода лечения (ФИГ. 156A). Дозозависимое снижение по сравнению с исходным значением средних показателей VAS также наблюдалось для неменструальной боли в области таза (ФИГ. 156A). В целом аналогичные результаты были получены для средних значений по модифицированной (оценка пациента) шкале B&B (ФИГ. 156B) и по стандартной шкале B&B (оценка врачом) в отношении боли в области таза, дисменореи и диспареунии. Соответственно, дозозависимые снижения наблюдались для Соединения 1 по сравнению с плацебо, а доза 40 мг Соединения 1 постоянно демонстрировала наибольшее уменьшение боли. Доля пациентов без боли по показателям VAS для общей боли в области таза в конце лечения составила 0%, 7%, 20%, 50% и 57% для группы плацебо, групп, получавших 10 мг, 20 мг, 40 мг Соединения 1, и группы лейпрорелина, соответственно.

[0852] На основании результатов оценки эффективности и безопасности в этом исследовании было решено считать, что клинически значимые проблемы с безопасностью отсутствуют у составов Соединения 1. Кроме того, на основании результатов оценки эффективности и безопасности в этом исследовании 40 мг Соединения 1 было решено счесть эффективной дозой для лечения эндометриоза.

[0853] В этом исследовании у пациентов с эндометриозом оценивался терапевтический эффект состава, содержащего Соединение 1, в течение длительного периода введения продолжительностью 24 последовательных недели. Изменения по сравнению с исходным значением средних показателей VAS для боли в области таза в конце периода лечения составили –3,222 ± 12,1616 мм в группе плацебо, –6,849 ± 10,5616 мм группе, получавшей состав с 10 мг Соединения 1, –9,032 ± 11,8432 мм в группе, получавшей состав с 20 мг Соединения 1, –11,924 ± 11,2609 мм группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и –12,552 ± 12,5609 мм в группе ацетата лейпролида.

[0854] Изменения по сравнению с исходным значением средних показателей VAS для боли в области таза были более значительными при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1 в зависимости от времени за период лечения продолжительностью 24 недели. Изменения по сравнению с исходным значением средних показателей VAS для

дисменореи (среднее значение показателя VAS для боли в области таза в «дни с менструацией» в период оценки) также были более значительными при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1 в зависимости от времени за период лечения продолжительностью 24 недели. Изменения и профили показателя VAS для боли в области таза и дисменореи в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, были такими же, как в группе, получавшей ацетат лейпролида.

[0855] Результаты других конечных точек, связанных с показателем VAS (максимальное значение, доля дней без боли, доля субъектов без боли), для боли в области таза, дисменореи и диспареунии были сопоставимы с результатами средних показателей VAS.

[0856] Среднее значение показателя M-B&B (инструмент самооценки для оценки болевых симптомов) для боли в области таза, дисменореи и глубокой диспареунии уменьшалось в зависимости от времени при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1 за период лечения продолжительностью 24 недели.

[0857] Показатель B&B (инструмент для оценки болевых симптомов посредством опроса исследователем) снижался в зависимости от времени и в зависимости от уровня дозы состава Соединения 1 для дисменореи.

[0858] Кроме того, пропорция дней с применением болеутоляющего средства и количество менструальных кровотечений уменьшились, а доля субъектов, достигших аменореи, увеличилась в зависимости от времени в соответствии с уровнем дозы состава Соединения 1, причем показатели в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, были примерно такими же, как в группе ацетата лейпролида.

[0859] Чтобы оценить качество жизни пациентов, была проведена оценка с использованием EHP-30. Показатели EHP-30 для «боли» и «контроля и бессилия» снижались по сравнению с исходным значением при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1 в зависимости от времени за период лечения продолжительностью 24 недели. Профиль показателей EHP-30 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, был сопоставим с таковым в группе ацетата лейпролида.

[0860] Концентрации в плазме неизмененного Соединения 1 перед введением при каждом визите (минимальные значения) соответствовали уровням доз состава Соединения 1 и были сопоставимы в каждой группе лечения за период лечения продолжительностью 24 недели, демонстрируя пропорциональную дозе тенденцию концентраций Соединения 1

в плазме, а именно — достижение устойчивого состояния уже через 2 недели после введения и отсутствие изменений в аспектах ФК при длительном введении состава Соединения 1 в течение 24 недель.

[0861] Концентрации ЛГ, ФСГ и прогестерона (Р) в сыворотке были ниже при более высоких уровнях дозы состава Соединения 1 за период лечения продолжительностью 24 недели. Профили в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, были аналогичными профилям в группе ацетата лейпролида. Напротив, срединная концентрация E_2 в сыворотке снижалась ниже уровня LLQ со 2 недели в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, и устойчиво снижалась в течение всего периода лечения продолжительностью 24 недели, тогда как в группе ацетата лейпролида срединная концентрация E_2 в сыворотке снизилась до уровня LLQ с 4 недели, а затем постоянно снижалась в течение всего периода лечения продолжительностью 24 недели.

[0862] Концентрация CA125 в сыворотке снижалась вместе с увеличением дозы состава, содержащего Соединения 1, и результаты в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1, были такими же, как в группе, получавшей ацетат лейпролида. Результаты после введения в течение 24 недель были аналогичны результатам после введения в течение 12 недель.

[0863] Все нежелательные явления, относящиеся к исследуемому препарату, были легкой или средней степени тяжести после 24 недель и восстанавливались во время или после завершения введения исследуемого препарата. Основными нежелательными явлениями были головные боли, но частота возникновения головных болей была одинаковой у групп, получавших состав Соединения 1, и групп плацебо.

[0864] Различные опросники, шкалы оценок и тому подобное использовались при оценке субъектов. На ФИГ. 144 представлен иллюстративный опросник боли при эндометриозе, используемый для психометрических анализов. На ФИГ. 145 представлена иллюстративная шкала оценки M-B&B, используемая для дисменореи, боли в области таза и глубокой диспареунии. На ФИГ. 146A–C представлена иллюстративная шкала симптомов эндометриоза (SEMS), используемая для психометрических анализов. На ФИГ. 147A–M представлена иллюстративная электронная шкала симптомов эндометриоза (SEMS), используемая для психометрических анализов. На ФИГ. 148A–C представлена иллюстративная форма состояний настроения, используемая для психометрических анализов. На ФИГ. 149A–C представлен иллюстративный исходный клинический

опросник, используемый для психометрических анализов. На ФИГ. 150A–B представлен иллюстративный итоговый клинический опросник, используемый для психометрических анализов. На ФИГ. 151A–E представлен иллюстративный опросник состояния здоровья больных эндометриозом (EHP-30), используемый для анализа качества жизни.

Пример 8B. Краткое изложение примеров 7 и 8A

[0865] Этот пример подытоживает некоторые результаты, как описано выше для примеров 7 и 8A.

[0866] Используемый в примерах показатель VAS был получен с использованием оценочной шкалы 100 мм. Что касается интенсивности боли, в качестве крайних точек шкалы приняты состояния «без боли» (показатель 0) и «боль настолько сильная, насколько это только возможно» (показатель 100). Оценка VAS боли в области таза включала в себя: наличие или отсутствие менструации, количество крови при кровотечении (при менструации); был ли у субъекта половой акт; VAS-оценка диспареунии (если у субъекта был половой акт); соблюдение режима приема исследуемого Соединения 1 и применение анальгетиков. Вышеуказанные пункты были оценены с использованием дневника пациента, который распространялся спонсором. Субъекты заполняли дневник пациента каждый день за период лечения или до его досрочного прекращения. В случае приема запрещенных анальгетиков субъекты записывали этот факт в дневнике пациента вместе с сопутствующими болевыми симптомами перед применением анальгетиков.

[0867] При использовании в данных примерах боль во время менструации и боль в области таза, не связанная с менструацией, оценивались с применением показателей по M-B&B и B&B. Показатели M-B&B записывались субъектами в дневник пациента, предоставленный спонсором. Субъекты заполняли дневник пациента каждый день за период лечения или до его досрочного прекращения. В случае приема запрещенных анальгетиков субъекты записывали этот факт в дневнике пациента вместе с сопутствующими болевыми симптомами перед применением анальгетиков. Исследователь или соисследователь оценивал боль каждого пациента посредством опроса и заполнял B&B один раз в месяц. Оцениваемые параметры показаны ниже. Показатель M-B&B включал в себя: дисменорею (тяжелая, умеренная, легкая, нет боли или не было менструации); боль в области таза (сильная, умеренная, слабая или нет боли); глубокую диспареунию (тяжелая, умеренная, легкая, нет боли или не было полового акта).

Показатель B&B включал в себя: дисменорею (тяжелая, умеренная, легкая, отсутствует или не применимо); диспареунию (тяжелая, умеренная, легкая, отсутствует или неприменимо); боль в области таза (сильная, умеренная, легкая или отсутствует); чувствительность таза (сильная, умеренная, легкая или отсутствует) и индурацию (тяжелая, умеренная, легкая или отсутствует).

[0868] Для психометрических анализов при оценке M-B&B использовалась шкала симптомов эндометриоза (SEMS). Иллюстративные шкалы, форматы электронных дневников, опросники, формы и тому подобное, используемые при получении показателей M-B&B, включают в себя, например, следующие: опросник боли при эндометриозе (см. ФИГ. 144); шкалу оценки M-B&B (см. ФИГ. 145); SEMS в соответствии с тестированием на субъектах (см. ФИГ. 146A–C); электронные SEMS в соответствии с тестированием на субъектах (см. ФИГ. 147A–M); форму состояний настроения (см. ФИГ. 148A–C); исходный клинический опросник (см. ФИГ. 149A–C) и итоговый клинический опросник (см. ФИГ. 150A–B).

[0869] Типичный метод, используемый для оценки качества жизни (QOL), связанного с эндометриозом, включает в себя оценку состояния здоровья больных эндометриозом (EHP-30). Пример анкеты EHP-30 представлен на ФИГ. 151A–E, она включает в себя 30 вопросов с 5 вариантами ответа каждый.

[0870] После введения доз 40 мг в сутки в течение 28 последовательных дней Соединения 1 в составе («состав Соединения 1»), имеющем следующие вспомогательные вещества: 122 мг маннита, 40 мг микрокристаллической целлюлозы, 6 мг гидроксипропилцеллюлозы, 10 мг кроскармеллозы натрия, 2 мг стеарата магния, 7,12 мг гипромеллозы 2910, 0,8 мг диоксида титана и 0,08 мг оксида железа, и без гормон-заместительного препарата изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя по визуальной аналоговой шкале (VAS) (среднее значение ± CO) для боли в области таза в конце 28 последовательных дней составляло –2,294 ± 8,9903 мм в группе плацебо и –3,761 ± 7,8831 мм в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1. Изменение по сравнению с исходным значением показателя VAS может привести к уменьшению в 1,2–2,0 раза (200%), в частности, в 1,4–1,8 раза (от 140% до 180%) и более конкретно в 1,5–1,7 раза (от 150% до 170%) боли в области таза.

[0871] После введения доз 40 мг в сутки в течение 84 последовательных дней состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением пропорции дней без боли в

области таза по среднему показателю VAS в конце 84 последовательных дней составляло 12,82 ± 26,535% в группе плацебо и 36,59 ± 34,849% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0872] После введения доз 40 мг в сутки в течение 12 последовательных недель состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS для боли в области таза в конце 12 последовательных недель составляло –3,753 ± 10,5018 мм в группе плацебо и –10,418 ± 11,0171 мм в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0873] После введения доз 40 мг в сутки в течение 84 последовательных дней состава, Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением среднего значения модифицированного показателя Biberoglu & Behrman (M-B&B) для боли в области таза в конце 84 последовательных дней составляло –0,172 ± 0,3851 в группе плацебо и –0,400 ± 0,4491 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0874] После введения доз 40 мг в сутки в течение 84 последовательных дней состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением пропорции дней без боли в области таза по среднему показателю M-B&B в конце 84 последовательных дней составляло –12,98 ± 27,490% в группе плацебо и 31,00 ± 36,746% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0875] После введения доз 40 мг в сутки в течение 28 последовательных дней состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением дисменореи по среднему показателю VAS в конце 28 последовательных дней составляло –4,547 ± 16,4741 мм в группе плацебо и –10,979 ±14,8545 мм в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0876] После введения доз 40 мг в сутки в течение 84 последовательных дней состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением пропорции дней без дисменореи по среднему показателю VAS в конце 84 последовательных дней составляло 13,48 ± 34,975% в группе плацебо и 78,45 ± 29,838% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0877] После введения доз 40 мг в сутки в течение 84 последовательных дней состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением дисменореи по среднему показателю M-B&B в конце 84 последовательных дней составляло –0,185 ± 0,5491 в группе плацебо и –1,144 ± 0,5014 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0878] После введения доз 40 мг в сутки в течение 28 последовательных дней состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением пропорции дней без дисменореи по среднему показателю M-B&B в конце 28 последовательных дней составляло 13,75 ± 34,741% в группе плацебо и 73,98 ± 29,567% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0879] После введения доз 40 мг в сутки в течение 84 последовательных дней состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением у субъектов без дисменореи в среднем показателе Biberoglu & Behrman (B&B) в конце 84 последовательных дней составило 1,5% в группе плацебо и 94,3% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0880] При использовании в примерах показатель EHP-30 был получен субъектами, которые оценивали и записывали свое собственное качество жизни с применением опросника EHP-30. Опросник EHP-30 содержал 30 вопросов, каждый из которых имел 5 вариантов ответа, как показано на ФИГ. 151A–E.

[0881] После введения доз 40 мг в сутки в течение 84 последовательных дней состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением показателя состояния здоровья больных эндометриозом (EHP-30) в конце 84 последовательных дней составляло –5,41 ± 18,421 в группе плацебо и –25,94 ± 19,902 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0882] После введения доз 40 мг в сутки в течение 84 последовательных дней состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением боли в области таза, дисменореи и диспареунии по среднему показателю VAS составляло –3,753 ± 10,5018 мм в группе плацебо и –10,418 ± 11,0171 мм в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0883] После введения доз 40 мг в сутки в течение 84 последовательных дней состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением у субъектов без диспареунии в среднем показателе M-B&B в конце 84 последовательных дней составило 38,9% в группе плацебо и 51,3% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0884] После введения доз 40 мг в сутки в течение 84 последовательных дней состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением пропорции дней без глубокой диспареунии по среднему показателю M-B&B в конце 84 последовательных

дней составляло 1,69 ± 35,861% в группе плацебо и 8,15 ± 43,20% в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

[0885] После введения доз 40 мг в сутки в течение 84 последовательных дней состава Соединения 1 изменение по сравнению с исходным значением глубокой диспареунии по среднему показателю M-B&B в конце 84 последовательных дней составляло –0,003 ± 0,3796 в группе плацебо и –0,097 ± 0,4325 в группе, получавшей состав с 40 мг Соединения 1.

Пример 9. Исследование фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности Соединения 1 с низкими дозами эстрадиола/ацетата норэтистерона или без них у здоровых женщин в пременопаузе

[0886] Исследование представляло собой рандомизированное открытое исследование повторных доз вводимого раз в день единичного Соединения 1 или Соединения 1 в сочетании с возвратной гормональной терапией (комбинация E_2/NETA) для оценки безопасности, включая маркеры резорбции кости, фармакокинетические и фармакодинамические конечные точки.

[0887] Соединение 1 (40 мг один раз в день) значительно уменьшало обильные менструальные кровотечения, связанные с миомами матки, в исследовании фазы 2: 83,6% пациентов достигли показателя PBAC <10 за 12 недель лечения по сравнению с 0%, получавших плацебо (Hoshiai. Представлено на ACOG. Obstet Gynecol, 2017; May 1, 87S:29).

[0888] В этом исследовании данные ФК, ФД и безопасности были собраны во время 6-недельного лечения 40 мг Соединения 1 или Соединением 1 с возвратной терапией низкими дозами E_2/ацетата норэтистерона ([E_2/NETA] 1 мг/0,5 мг) у здоровых женщин в пременопаузе.

[0889] Методы: было проведено 6-недельное рандомизированное открытое исследование с параллельными группами фазы 1 в 4 центрах в США. Женщины были рандомизированы для получения 40 мг Соединения 1 или 40 мг Соединения 1 с возвратной терапией (E_2/NETA 1 мг/0,5 мг) один раз в день в течение 6 недель. Первый день приема дозы был проведен в дни 1–6 менструального цикла. Гормональные препараты были запрещены как минимум за 3 месяца до скрининга. Фармакокинетические (Соединение 1, E_2, эстрон, NETA) и фармакодинамические

образцы, включая N- и С-телопептидные образцы, собирали на протяжении всего исследования. Вазомоторные симптомы регистрировались с помощью ежедневного дневника (с момента скрининга до последующего наблюдения).

[0890] Демографические данные Сорок восемь здоровых женщин в пременопаузе были включены в исследование и 46 завершили исследование. Одна из них отозвала свое согласие в день 53, а с одной была утрачена связь в день 64. Большинство субъектов были белыми (73%) или афроамериканцами (17%) в возрасте от 20 до 47 лет с индексом массы тела в диапазоне от 19,9 кг/м^2 до 33,7 кг/м^2.

[0891] Фармакокинетика Эстрадиол/ацетат норэтистерона не оказывали значительного влияния на содержание Соединения 1 в плазме (Таблица 6).

[0892] Наблюдаемые содержания E_2 и NETA (AUC) в этом исследовании (1080 пг*ч/мл и 25,1 нг*ч/мл на 3 неделе, соответственно) были не выше, чем наблюдаемые у здоровых женщин в постменопаузе, получавших такую же дозу комбинации E_2/NETA в историческом исследовании (1621 пг*ч/мл и 47,7 нг*ч/мл, соответственно). (Activella NDA 20-970 доступно на сайте www.accessdata.fda.gov. Accessed 6-Jun-2017).

[0893] Содержание эстрадиола было в 3,3 раза выше во время лечения Соединением 1 с возвратной терапией по сравнению с одним Соединением 1 (Таблица 10). Такие более высокие значения содержания могут потенциально минимизировать влияние на потерю костной массы.

Таблица 10. Среднее геометрическое значение (КВ%) фармакокинетических параметров на неделе 6

Аналит	**Соединение 1**		**Эстрадиол**		**Норэтистерон**	
Параметр ФК	Соед.1.	Соед.1 + возвр. терап.	Соед.1.	Соед. 1 + возвр. терап.	Соед.1.	Соед.1 + возвр. терап.
C_{max} (нг/мл)	17,6 (48,3%)	18,7 (101%)	11,7 (185%)	43,1 (46,7%)	Н/П	5,00 (30,7%)
AUC_{0-24} (нг·ч/мл)	116 (42,3%)	130 (72,9%)	229 (144%)	727 (46,4%)	Н/П	23,2 (48,2%)

[0894] Фармакодинамика Быстрое подавление ФСГ, ЛГ, эстрадиола (E_2) и прогестерона (P) наблюдалось после начала лечения A (40 мг Соединения 1). Концентрации эстрадиола и эстрона (E_1) в сыворотке были сопоставимо выше у субъектов, получавших лечение B (40 мг Соединения 1 с одновременным введением E_2/NETA [1 мг/0,5 мг]) по сравнению с одним Соединением 1 (срединная концентрация до введения дозы в день 43 составляла 27 пг/мл по сравнению с 5,46 пг/мл, соответственно). График рассеяния AUC_{0-24} Соединения 1 по сравнению с концентрацией C_{avg} эстрадиола на 6 неделе показана на ФИГ. 168. Всем субъектам вводили одинаковую дозу Соединения 1 (40 мг один раз в день), но из-за индивидуальных особенностей метаболизма могут быть некоторые различия в AUC_{0-24} соединения. Как можно видеть на графике, более высокая AUC_{0-24} Соединения 1 коррелировала с более низкой концентрацией эстрадиола C_{avg} у субъектов, которые одновременно не получали возвратную гормональную терапию. Однако, что удивительно, у субъектов, которые получали возвратную терапию, не было такой же корреляции между более высокой AUC_{0-24} и более низкой C_{avg} эстрадиола. Скорее, уровни эстрадиола у субъектов, которые получали возвратную терапию, были относительно равномерными, даже когда AUC_{0-24} отличалась. Полное подавление эстрогена посредством введения Соединения 1 в сочетании с одновременным введением E_2/NETA приводило к большей согласованности уровней E_2 по сравнению с введением одного Соединения 1.

[0895] Эта более высокая концентрация эстрадиола снижает резорбцию кости и отражается в маркерах резорбции N-телопептиде (NTx) и C-телопептиде (CTx), которые были значительно снижены при добавлении E_2/NETA 1 мг/0,5 мг по сравнению с введением только 40 мг Соединения 1. Добавление эстрадиола/норэтистерона значительно угнетало подъем уровней C-телопептида и N-телопептида в результате лечения Соединением 1, что указывает на снижение резорбции кости (ФИГ. 165). На ФИГ. 169 представлен график рассеяния C_{avg} эстрадиола по сравнению с изменением относительно исходного уровня N-телопептида на 6 неделе. Эта фигура показывает, что в группе, которой вводили Соединение 1 без возвратной терапии, более низкий уровень эстрадиола коррелировал с более высоким изменением по сравнению с исходным уровнем N-телопептида, что указывает на более высокий метаболизм костной ткани. Тем не менее, в группе, которая одновременно получала возвратную терапию, уровень C_{avg} эстрадиола демонстрировал более узкий диапазон среди субъектов, и изменение по сравнению с исходным уровнем N-телопептида было не таким значительным, что указывало на более низкий метаболизм костной ткани. Схожая тенденция показана на ФИГ. 170,

изображающей сравнение C_{avg} эстрадиола с изменением по сравнению с исходным уровнем С-телопептида на 6 неделе. На ФИГ. 171 изображена диаграмма размаха отношения степени менструального кровотечения по сообщениям субъекта к C_{avg} эстрадиола на 6 неделе. Как видно на фигуре, более высокий уровень эстрадиола коррелировал с более высокой степенью менструального кровотечения, о котором сообщали субъекты, в группе, получавшей Соединение 1, в то время как у субъектов, получавших Соединение 1 и E_2/NETA, такой тенденции не было.

[0896] Субъекты, которые получали экзогенное лечение E_2/NETA, имели более высокие уровни содержания эстрадиола и эстрона по сравнению с субъектами, получавшими только Соединение 1. После многократных доз лечения A (40 мг Соединения 1) или лечения B (40 мг Соединения 1 и E_2/NETA [1 мг/0,5 мг]) средние временные профили концентрации E_2 в сыворотке в неделю 3 и неделю 6 были сходными по форме в каждой группе лечения с низким отношением максимума к минимуму. Абсолютные концентрации эстрадиола были выше при лечении B и следовали типичному пероральному фармакокинетическому профилю. Несколько более высокие концентрации в неделю 3 по сравнению с неделей 6 в рамках каждого лечения могут быть результатом биологической изменчивости. Совместное введение Соединения 1 и E_2/NETA привело к повышению в 3,3 раза общей степени воздействия эстрадиола в сыворотке (C_{max} и AUC_{0-24}). Срединные значения C_{trough} и C_{max} около 25 пг/мл и 45 пг/мл, соответственно, аналогичны диапазону, указанному как смягчающий эффекты резорбции кости при гипоэстрогенном состоянии, как правило, вызываемом агонистами ГнРГ. Подобным образом, совместное введение Соединения 1 и E_2/NETA приводило к повышению приблизительно в 9–12 раз пика эстрона в сыворотке и его общей степени воздействия (C_{max} и AUC_{0-24}). Процент субъектов, у которых концентрации эстрадиола до введения дозы составляли <10 пг/мл или <20 пг/мл, был выше после введения одного Соединения 1, чем Соединения 1 и E_2/NETA. В таблицах 11 и 12 представлены фармакокинетические параметры для двух групп лечения в недели 3 и 6. Срединные (25-й квартиль, 75-й квартиль) C_{avg}, C_{max} и C_{trough} для эстрадиола по данным на неделю 3 и неделю 6 собраны в таблице 13.

Таблица 11. Сводная статистика и рассчитанные некомпартментным способом фармакокинетические параметры эстрадиола в сыворотке, разделенные по планам лечения и по неделям (популяция ФК)

	Лечение A: 40 мг Соединения 1		**Лечение B: 40 мг Соединения 1 и E_2/NETA (1 мг/0,5 мг)**	
Параметр ФК	**Неделя 3 (N=23)**	**Неделя 6 (N=21)**	**Неделя 3 (N=23)**	**Неделя 6 (N=22)**
C_{max} (пг/мл)	42,8 (124)	28,5 (55,3)	68,6 (94,5)	46,8 (17,3)
t_{max} (ч)	8 (0,00, 24,00)	2 (0,00, 24,00)	6 (0,50, 12,00)	3 (0,50, 12,00)
AUC_{0-24} (пг·ч/мл)	693 (1900)[a]	480 (917)[b]	1080 (1050)	784 (262)
C_{trough} (пг/мл)	38,3 (124)	20 (54,3)	30,2 (23,2)	20,8 (7,81)
C_{avg} (пг/мл)	28,9 (79,1)[a]	20,0 (38,2)[b]	44,9 (43,8)	32,6 (10,9)
$t_{1/2}$ (ч)	Н/П	12,5 (3,23)[c]	19,7 (7,16)[d]	17,1 (4,03)[e]

Сокращения: ч — час; N — количество субъектов; Н/П — не применимо; СО — стандартное отклонение.

Приведено среднее арифметическое (СО) за исключением t_{max}, для которого приведены срединное значение и диапазон (минимум, максимум).

[a] N=21. Значения для AUC_{0-24} и C_{avg} не сообщались для субъектов 1004 и 4008.

[b] N=19. Значения для AUC_{0-24} и C_{avg} не сообщались для субъектов 2001 и 2011.

[c] N=4. Значения для $t_{1/2}$ были указаны только для 4 субъектов (субъекты 2008, 3001, 3005 и 3014).

[d] N=13. Значения для $t_{1/2}$ не сообщались для субъектов 1003, 2002, 2003, 2007, 2012, 3002, 3009, 3013, 4005 и 4012.

[e] N=15. Значения для $t_{1/2}$ не сообщались для субъектов 1003, 2007, 3004, 3006, 3009, 3011 и 4002.

Таблица 12. Сводная статистика срединных C_{max} и C_{trough} эстрадиола в сыворотке, разделенная по планам лечения и по неделям (популяция ФК)

Параметр ФК	Лечение A: 40 мг Соединения 1		Лечение B: 40 мг Соединения 1 и E_2/NETA (1 мг/0,5 мг)	
	Неделя 3 (N=23)	Неделя 6 (N=21)	Неделя 3 (N=23)	Неделя 6 (N=22)
C_{max} (пг/мл)	9,55 (4,55, 606)	7,22 (2,74, 255)	44,7 (12,2, 487)	49,2 (13,0, 78,9)
C_{trough} (пг/мл)	6,40 (2,56, 606)	5,77 (2,50, 255)	22,6 (3,02, 104)	21,4 (3,60, 39,0)

Сокращения: ч — час; N — количество субъектов.

Показаны срединные значения (минимум, максимум).

Таблица 13. Срединные (мин, макс) [25-й квартиль, 75-й квартиль] C_{avg}, C_{max} и C_{trough} для E_2 на неделе 3 и неделе 6

Параметр ФК	Лечение A: 40 мг Соединения 1		Лечение B: 40 мг Соединения 1 и E_2/NETA (1 мг/0,5 мг)	
	Неделя 3 (N=23)	Неделя 6 (N=21)	Неделя 3 (N=23)	Неделя 6 (N=22)
C_{avg} (пг/мл)	7,84 (3,91, 371) [4,60, 19,7]	6,17 (2,89, 170) [4,72 18,0]	32,8 (6,50, 227) [26,2, 44,2]	31,5 (7,73, 50,2) [27,2, 42,2]
C_{max} (пг/мл)	9,55 (4,55, 606) [5,41, 33,9]	7,22 (2,74, 255) [5,10, 35,1]	44,7 (12,2, 487) [36,7, 56,7]	49,2 (13,0, 78,9) [34,4, 61,1]
C_{trough} (пг/мл)	6,40 (2,56, 606) [3,94, 29,2]	5,77 (2,50, 255) [3,66, 11,5]	22,6 (3,02, 104) [16,5, 29,8]	21,4 (3,60, 39,0) [16,2, 25,7]

[0897] Как видно из таблицы 13, C_{avg} (пг/мл) эстрадиола на неделе 3 у группы лечения B составляла 32,8 с минимумом 6,50 и максимумом 227, 25-й квартиль: 26,2, 75-й квартиль: 44,2. На неделе 6 C_{avg} (пг/мл) эстрадиола у группы лечения B составляла 31,5 с минимумом 7,73 и максимумом 50,2, 25-й квартиль: 27,2, 75-й квартиль: 42,2. Эти диапазоны E_2 уже, чем те, о которых сообщалось для лечения элаголиксом с постепенным подбором дозы, где эстроген подавлен не полностью, а антагонист ГнРГ (элаголикс)

вводят для снижения эндогенного эстрогена до тех пор, пока его уровень не будет попадать в терапевтическое окно. Сообщалось, что введение 150 мг элаголикса (не полной дозы подавления) позволяло достичь срединного уровня эстрадиола 30,3 пг/мл, но с 25-м и 75 м квартилями 17,8 и 64,1, соответственно. (*См.* Diamond et al., Reprod. Sci. March 2014, 21(3):363-371). В отдельном исследовании было обнаружено, что введение 150 мг элаголикса в течение 12 недель приводит к достижению срединной (минимальной, максимальной) концентрации эстрадиола 36,40 (4,5, 247,0), 39,60 (6,8, 182,00) и 36,70 (2,5, 521,00) на неделях 4, 8 и 12, соответственно. (*См.* N. Acs, et al., Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders (2015), 7(2):56-62). Более высокая согласованность уровней эстрадиола была достигнута при полном подавлении эстрогена путем введения Соединения 1 наряду с совместным введением возвратной гормональной терапии.

Таблица 14. Сводная статистика и рассчитанные некомпартментным способом фармакокинетические параметры Соединения 1 в плазме, разделенные по планам лечения и по неделям (популяция ФК)

	Лечение A: 40 мг Соединения 1		Лечение B: 40 мг Соединения 1 и E_2/NETA (1 мг/0,5 мг)	
Параметр ФК	Неделя 3 (N=25)	Неделя 6 (N=25)	Неделя 3 (N=23)	Неделя 6 (N=22)
C_{max} (нг/мл)	21,8 (14,7)	19,5 (10)	23,8 (17)	26 (21,4)
t_{max} (ч)	2,02 (0,48, 4,05)	2 (0,5, 4)	3 (0,5, 4)	3 (0,5, 6)
AUC_{0-24} (нг·ч/мл)	133 (61,2)	125 (43,3)	148 (87)	157 (94,7)
C_{trough} (пг/мл)	2,57 (1,08)	2,45 (0,935)	2,8 (1,56)	2,96 (1,74)
C_{avg} (пг/мл)	5,53 (2,55)	5,2 (1,8)	6,17 (3,62)	6,53 (3,94)
$t_{1/2}$ (ч)	16,7 (4,88)[a]	17,1 (6,16)[b]	15,4 (5,56)[c]	17,6 (5,83)[c]

Сокращения: ч — час; N — количество субъектов; СО — стандартное отклонение. Приведено среднее арифметическое (СО) за исключением t_{max}, для которого приведены срединное значение и диапазон (минимум, максимум).

[a] N=22. Значения для $t_{1/2}$ не сообщались для субъектов 2006, 4001 и 4011.

[b] N=23. Значения для $t_{1/2}$ не сообщались для субъектов 1001 и 3014.

[c] N=18. Значения для $t_{1/2}$ не сообщались для субъектов 1003, 2003, 2007, 3004 и 3009 для недели 3 и субъектов 2002, 3002, 3013 и 4002 для недели 6.

[0898] Таблица 14 суммирует некоторые фармакокинетические параметры двух групп лечения на неделе 3 и неделе 6. После многократных доз лечения A (40 мг Соединения 1) или лечения B (40 мг Соединения 1 и E_2/NETA [1 мг/0,5 мг]) в рамках каждого лечения средние временные профили концентрации Соединения 1 в плазме на неделю 3 и неделю 6 были визуально похожи. Фармакокинетические параметры Соединения 1 в плазме после получения лечения A (40 мг Соединения 1) и лечения B (40 мг Соединения 1 и E_2/NETA [1 мг/0,5 мг]) имели сходный пик и общую степень воздействия (C_{max} и AUC_{0-24}). В целом устойчивое состояние было достигнуто в течение 1–2 недель после введения Соединения 1 один раз в день. На содержание Соединения 1 не повлияло добавление E_2/NETA, что соответствовало низкому потенциалу межлекарственного взаимодействия E_2/NETA. Связь между индексом массы тела и фармакокинетикой Соединения 1 отсутствовала, как показано на ФИГ. 175.

Таблица 15. Сводная статистика менструаций за последние 28 дней лечения

Категория	Лечение A: 40 мг Соединения 1 (N = 25) n (%)	Лечение B: 40 мг Соединения 1 и E_2/NETA (1 мг/0,5 мг) (N = 23) n (%)	Общее (N = 48) n (%)
Нет кровотечения	18 (72,0%)	9 (39,1%)	27 (56,3%)
Нет легкого/нормального/обильного кровотечения (т. е. нет кровотечения, кроме небольших пятен)	22 (88,0%)	11 (47,8%)	33 (68,8%)
Нет нормального/обильного кровотечения	23 (92,0%)	14 (60,9%)	37 (77,1%)

Сокращения: n — количество не пропущенных наблюдений; N — количество субъектов.

[0899] В таблице 15 приведена статистика менструаций для субъектов в течение 28 дней лечения. В целом большинство субъектов сообщили о наибольшей частоте случаев маточных кровотечений в дни 1 и 2 их менструального цикла (дни с 1 по 6): 42 из 48 субъектов (87,5%) и 32 из 48 субъектов (66,7%) сообщили о кровотечениях в дни 1 и 2, соответственно. День 1 введения дозы должен был совпадать с днем 1–6 менструального цикла субъекта. После дня 2 число субъектов, сообщивших о кровотечении, уменьшилось

и в общем ≤10 из 48 субъектов (20,8%) сообщали о кровотечениях каждый день в течение всего исследования (дни с 3 по 58). После дня 28 число субъектов, сообщивших о кровотечении, обычно составляло ≤ 5 из 48 (10,4%). Обычно более высокая частота кровотечений наблюдалась после лечения B (40 мг Соединения 1 и E_2/NETA [1 мг/0,5 мг]), чем после лечения A (40 мг Соединения 1). За последние 28 дней лечения большинство субъектов сообщили об отсутствии легкого, нормального или обильного кровотечения (33 из 48 субъектов [68,8%]) и об отсутствии нормального или обильного кровотечения (37 из 48 субъектов [77,1%]), и эти значения были выше после лечения A (40 мг Соединения 1) (22 из 25 субъектов [88,0%] и 23 из 25 субъектов [92,0%], соответственно), чем после лечения B (40 мг Соединения 1 и E2/NETA [1,0 мг/0,5 мг]) (11 из 23 субъектов [47,8%] и 14 из 23 субъектов [60,9%], соответственно).

[0900] На ФИГ. 163 дополнительно представлены два графика, демонстрирующие влияние на уровни эстрадиола в сыворотке двух различных методов лечения. Как показано на графике слева, введение Соединения 1 один раз в день приводит к концентрации эстрадиола в сыворотке, которая постоянно ниже 10 пг/мл в течение нескольких недель. Субъекты, которые получали возвратную терапию E_2/NETA, по результатам измерений при каждом визите исследования также имели постоянную минимальную концентрацию эстрадиола в сыворотке, но выше порога в 20 пг/мл. Как показано на графике справа, срединная концентрация эстрадиола во время визита недели 3 оставалась в пределах от 20 пг/мл до 50 пг/мл в течение 24 часов после введения Соединения 1 и E_2/NETA. Введение Соединения 1 без гормон-заместительного препарата приводило к уровням эстрадиола в сыворотке ниже 10 пг/мл в течение последующих 24 часов.

[0901] Безопасность: наиболее частыми (≥10%) зарегистрированными нежелательными явлениями были: приливы, головная боль, тошнота и маточные кровотечения (отсроченные, нерегулярные). Большинство нежелательных явлений были легкой степени тяжести.

[0902] Один субъект испытал 2 серьезных нежелательных явления (обморок и боль в груди), не связанных с исследуемым препаратом и связанных с вирусным заболеванием. Случаев смерти, преждевременного исключения из исследования вследствие нежелательных явлений или зарегистрированных беременностей не было.

[0903] Дневник приливов: Субъекты сообщили об уменьшении частоты (ФИГ. 166) и тяжести приливов при добавлении возвратной терапии. Было отмечено, что каждое из исследуемых лечений (лечение A [40 мг Соединения 1] или лечение B [40 мг Соединения 1 и E_2/NETA, 1 мг/0,5 мг]) снижало частоту менструальных кровотечений во время исследования; пропорции субъектов, сообщивших об отсутствии менструального кровотечения (кроме небольших пятен) в течение последних 28 дней лечения, составили 88,0% и 47,8% после лечения только Соединением 1 или Соединением 1 и E_2/NETA, соответственно. В течение недели 6 лечения добавление возвратной терапии позволило: (1) снизить долю субъектов, сообщавших о приливах, с 60% до 17%; (2) снизить среднее количество приливов у субъекта (любой степени тяжести) с 72,6 до 12,6; и (3) снизить число субъектов, сообщивших о сильных приливах, с 63,2 (n = 5 субъектов) до 9,0 (n = 2 субъекта).

[0904] В целом лечение A (40 мг Соединения 1), вводимое один раз в день, отдельно и лечение B (40 мг Соединения 1 в сочетании с возвратной гормональной терапией E_2/NETA [1 мг/0,5 мг]), как правило, хорошо переносилось в данной популяции исследования, состоящей из здоровых женщин в пременопаузе, получавших лечение в течение 6 недель. Фармакокинетические и фармакодинамические данные комбинации Соединения 1 и E_2/NETA, в том числе срединные значения C_{trough} эстрадиола около 25 пг/мл и значения C_{max} около 45 пг/мл, диапазон, связанный со сниженной резорбцией кости, поддерживают применение этой комбинации в исследованиях фазы 3, оценивающих обильные менструальные кровотечения, связанные с миомой матки, и боль, связанную с эндометриозом.

[0905] Представленные в данном документе данные демонстрируют, что Соединение 1 в дозе 40 мг один раз в день надежно подавляет эстрадиол до низких уровней у женщин репродуктивного возраста, но может привести к приливам и вазомоторным симптомам, а также к увеличению маркеров метаболизма костной ткани, таких как N- телопептид и C-телопептид. Совместное введение возвратной гормональной терапии, состоящей из 1,0 мг эстрадиола и 0,5 мг ацетата норэтистерона, с Соединением 1 ослабляло приливы и вазомоторные симптомы у большинства женщин.

[0906] Тем не менее, у некоторых женщин по-прежнему проявлялись клинически значимые приливы, несмотря на дополнительную терапию 1,0 мг эстрадиола. Эти данные свидетельствуют о том, что вопреки ожиданиям можно использовать более высокие дозы, а именно 1,5–5 мг эстрадиола, например, 2,0–4,0 мг эстрадиола, в сочетании с не более 2,0

мг, например, 1,5–2 мг или 1,25–2 мг, 1,5–2 мг или 1,75–2 мг, ацетата норэтистерона, вводимые совместно с 20–120 мг Соединения 1, например, 40 мг один раз в день, при этом не влияя на эффективность Соединения 1 в уменьшении симптомов миомы матки или эндометриоза у некоторых женщин. Кроме того, более высокое количество гормональных добавок может ослабить приливы даже у женщин, которые испытывают клинически значимые вазомоторные симптомы при приеме Соединения 1 и гормон-заместительной терапии с более низкой дозой.

[0907] Оценка маркеров метаболизма костной ткани может указывать на то, что совместное введение возвратной гормональной терапии, состоящей из 1,0 мг эстрадиола и 0,5 мг ацетата норэтистерона, с Соединением 1, например, 40 мг один раз в день, не полностью снижает метаболизм костной ткани до исходного уровня у всех женщин. Данные маркера метаболизма костной ткани указывают на то, что некоторым женщинам могут потребоваться дозы, превышающие 1,0 мг эстрадиола, вводимого совместно с Соединением 1.

[0908] Как показано на ФИГ. 164, совместное введение Соединения 1 и возвратной терапии E_2/NETA приводило к тому, что средний уровень эстрадиола в сыворотке находился в пределах терапевтического окна 20–50 пг/мл. Однако, как показывают столбцы ошибок для каждой временной точки (стандартное отклонение), уровень эстрадиола в сыворотке некоторых субъектов выходил за пределы этого окна. Это может быть результатом различий в поглощении или метаболизме. Таким образом, у определенных популяций женщин может быть полезным увеличить дозу Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, для тех, чьи показатели превышают верхний предел 50 пг/мл) или увеличить дозу эстрадиола или эквивалент эстрадиола (например, для тех, чьи показатели находятся ниже нижнего предела 20 пг/мл).

[0909] Если уровень эстрадиола в сыворотке слишком высок, можно ожидать снижения эффективности лечения симптомов миомы матки (UF) и эндометриоза. Если уровень эстрадиола в сыворотке слишком низок, можно ожидать увеличения потери минеральной плотности кости и вазомоторных симптомов/приливов. Таким образом, можно ожидать, что, хотя повышение возвратной гормональной терапии поможет повысить уровень эстрадиола в сыворотке (улучшая предотвращение потери минеральной плотности кости/вазомоторные симптомы/приливы), чем выше уровень эстрадиола выходит за пределы терапевтического окна, тем менее эффективно воздействие по уменьшению симптомов миомы матки и эндометриоза. При возвратной гормональной терапии можно

прогнозировать снижение эффективности Соединения 1. Это было замечено в данных об эффективности фазы 2, когда возвратная гормональная терапия вводилась совместно с элаголиксом, другим антагонистом ГнРГ, по сравнению с одним элаголиксом. Увеличение дозы возвратной терапии может привести к повышению уровня эстрадиола и снижению эффективности для уменьшения кровотечений, связанных с миомой матки, или боли, связанной с эндометриозом. Однако вопреки этим ожиданиям в этом исследовании фазы 1 было неожиданно обнаружено, что эффективность Соединения 1 с возвратной терапией и без нее позволяла ослабить симптомы гипоэстрогенного состояния у большинства, но не у всех женщин. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что лечение миомы матки, аденомиоза, обильных менструальных кровотечений и/или эндометриоза Соединением 1 с возвратной терапией является предпочтительным методом лечения по сравнению с монотерапией Соединением 1.

[0910] Кроме того, эти данные также указывают на то, что может быть возможно еще больше увеличить дозу возвратной гормональной терапии, чтобы уменьшить нежелательные явления терапии антагонистами ГнРГ без потери эффективности лечения, например, для уменьшения симптомов миомы матки, аденомиоза, обильного менструального кровотечения или эндометриоза.

[0911] Возвратная гормональная терапия привела к концентрациям эстрадиола в плазме, которые уменьшали резорбцию кости и вазомоторные симптомы, связанные с введением одного Соединения 1. Это исследование также предлагает оценку Соединения 1 в сочетании с возвратной терапией. Описание исследований фазы 3 дозы 40 мг Соединения 1 в сочетании с возвратной гормональной терапией у женщин с миомой матки и эндометриозом можно найти на ClinicalTrials.gov; NCT03049735, NCT03103087, NCT03204318 и NCT03204331.

Пример 10. Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных группах фазы 3 для оценки эффективности и безопасности перорального Соединения 1 (40 мг) по сравнению с лейпрорелином при лечении миомы матки

[0912] Это было многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование не меньшей эффективности в параллельных группах фазы 3 для оценки эффективности и безопасности Соединения 1, вводимого перорально в суточной дозе 40 мг в течение 24 недель, по сравнению с инъекцией лейпрорелина (один раз/4 недели, 1,88 мг или 3,75 мг

подкожно [пк]/раз) субъектам в пременопаузе ≥ 20 лет с симптомами матки миома. Основная цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить эффективность 40 мг Соединения 1, вводимого перорально один раз в день в течение 12 недель.

[0913] Субъекты были в возрасте 20 лет и старше включительно и страдали от миомы матки. В общей сложности 281 субъект был рандомизирован и разделен на группу Соединения 1 (139 субъектов) и группу лейпрорелина (142 субъекта). Количество центров для этого исследования было около 40.

[0914] Субъектам группы Соединения 1 перорально вводили либо 40 мг Соединения 1, либо плацебо один раз в день перед завтраком. Субъектам группы лейпрорелина вводили 1,88 мг лейпрорелина, 3,75 мг лейпрорелина или плацебо подкожно один раз в 4 недели. Продолжительность лечения для обеих групп составила 24 недели, а период наблюдения — 4 недели.

[0915] Оценка включала в себя ответы на опросник качества жизни при симптомах миомы матки, представленный на ФИГ. 3A–3C; ответы на опросник производительности труда и нарушений деятельности: общее состояние здоровья, представленный на ФИГ. 66A–66B; клинические лабораторные гематологические и биохимические анализы, анализ мочи, анализ гормональных показателей и биохимические маркеры метаболизма костной ткани.

[0916] Первичной конечной точкой для этого исследования была доля субъектов с общим показателем PBAC <10 в недели с 6 по 12. Вторичные конечные точки для этого исследования включали в себя: долю субъектов с общим показателем PBAC <10 (в недели со 2 по 6, недели с 18 по 24 и за 6 недель до введения конечной дозы исследуемого препарата); объемы миомы (2, 4, 8, 12 и 24 недели) (только самая большая миома из измеримых при визите 1 измерялась в течение всего исследования; объемы матки (2, 4, 8, 12 и 24 недели); уровень гемоглобина (HGB) (4, 8, 12, 16, 20, 24 недели и последующее наблюдение), показатель по числовой оценочной шкале (NRS) (недели с 6 по 12, недели со 2 по 6, недели с 18 по 24 и за 6 недель до введения конечной дозы), а также симптомы миомы матки и показатель QOL (UFS-QOL) (4, 8, 12, 16, 20, 24 недели и последующее наблюдение). Вторичные конечные точки безопасности включали в себя следующие: нежелательные явления (НЯ), показатели жизнедеятельности, вес, стандартная электрокардиограмма в 12-ти отведениях (ЭКГ), клинические лабораторные тесты, минеральная плотность кости, биохимические маркеры костного метаболизма

(сывороточный N-телопептид [NTELOP] и костно-специфическая щелочная фосфатаза [BAP])

[0917] Другие конечные точки, связанные с эффективностью, включали в себя: гематокрит (HCT), уровни железа в сыворотке (Fe) и уровни ферритина в сыворотке (4, 8, 12, 16, 20, 24 недели и последующее наблюдение); применение обезболивающих препаратов во время лечения (недели с 6 по 12, недели со 2 по 6, недели с 18 по 24 и за 6 недель до введения конечной дозы) и опросник производительности труда и нарушений деятельности: общее состояние здоровья (WPAI: GH) (2, 4, 8, 12 и 24 недели).

[0918] Другие конечные точки, связанные с безопасностью, включали в себя: период от последней дозы исследуемого препарата до возобновления менструальных циклов, и фармакодинамические эффекты включали в себя: ЛГ, ФСГ, эстрадиол и прогестерон (2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 недели и последующее наблюдение).

[0919] В таблице 16 кратко представлено распределение субъектов в этом исследовании. В таблице 17 кратко представлены демографические данные субъектов. В таблице 18 представлены сводные данные о нежелательных явлениях. В таблице 19 представлены сводные данные о нежелательных явлениях, зарегистрированных у 5% или более субъектов в любой группе лечения. В таблице 20 кратко представлены нежелательные явления, которые приводят к досрочному прекращению терапии. Таблица 21 представляет собой список субъектов с явно аномальными функциональными пробами печени.

Таблица 16. Распределение субъектов

	Количество субъектов (%)		
	40 мг Соединения 1 (N = 139)	**Лейпрорелин (N = 142)**	**Всего (N = 281)**
Завершили прием исследуемого препарата	122 (87,8)	131 (92,3)	253 (90,0)
Досрочно прекратили прием исследуемого препарата	16 (11,5)	11 (7,7)	27 (9,6)
Летальный исход	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Нежелательные явления	10 (62,5)	7 (63,6)	17 (63,0)
Отклонения от протокола	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (7,4)

Утрата связи	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Отказ субъекта от продолжения	1	(6,3)	2	(18,2)	3	(11,1)
Исследование прекращено спонсором	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Беременность	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Недостаток эффективности	0	(0,0)	1	(9,1)	1	(3,7)
Потеря минеральной плотности кости	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Восстановление, ведущее к операции	2	(12,5)	1	(9,1)	3	(11,1)
Снижение концентрации HGB	1	(6,3)	0	(0,0)	1	(3,7)
Другие	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Таблица 17. Демографические данные субъектов

	Соединение 1 (N = 139)	Лейпрорелин (N = 142)
Возраст (в годах)		
Среднее значение	43,2	42,6
СО	4,98	5,27
ИМТ (кг/м^2) на исходном уровне		
Среднее значение	22,78	23,43
СО	3,506	3,657
Опыт родов (N [%])	74 (53,2)	75 (52,8)
Длительность заболевания (годы)		
Среднее значение	4,36	4,72
СО	5,037	5,073
Тип миомы матки		
Субсерозная миома (N [%])	54 (38,8)	53 (37,3)
Интрамуральная миома (N [%])	117 (84,2)	112 (78,9)
Подслизистая миома (N [%])	13 (9,4)	20 (14,1)
Миома шейки матки (N [%])	0 (0,0)	0 (0,0)
Объем миомы на исходном уровне (см^3)		

Среднее значение	117,41	122,25
CO	126,533	124,270
Объем матки на исходном уровне ($см^3$)		
Среднее значение	406,25	379,07
CO	392,354	331,568
Показатель PBAC на исходном уровне		
Среднее значение	254,3	263,7
CO	155,28	171,33
Показатель UFS-QOL на исходном уровне		
Тяжесть симптома		
Среднее значение	28,4	29,7
CO	14,38	15,18
Общая оценка QOL (HRQL), связанного со здоровьем		
Среднее значение	80,2	76,8
CO	16,73	19,57
HGB на исходном уровне (г/дл)		
Среднее значение	11,49	11,62
CO	1,368	1,377
Дозировка флакона лейпрорелина (N [%])		
1,88 мг	121 (87,7)	124 (87,3)
3,75 мг	17 (12,3)	18 (12,7)

Таблица 18. Краткий обзор нежелательных явлений

	40 мг Соединения 1 (N = 138)	Лейпрорелин (N = 142)
Нежелательные явления, проявившиеся во время лечения	131 (94,9)	139 (97,9)

Не связано	11 (8,0)	5 (3,5)
Связано	120 (87,0)	134 (94,4)
Привели к прекращению приема исследуемого препарата	9 (6,5)	7 (4,9)
Серьезные нежелательные явления, проявившиеся во время лечения	0 (0,0)	2 (1,4)
Не связано	0 (0,0)	2 (1,4)
Связано	0 (0,0)	0 (0,0)
Серьезные нежелательные явления приведшие к прекращению приема исследуемого препарата	0 (0,0)	0 (0,0)
Летальные исходы	0 (0,0)	0 (0,0)

Таблица 19. Нежелательные явления, о которых сообщалось у ≥ 5% субъектов в любой группе лечения

Класс систем и органов Предпочтительный термин	Соединение 1 (N = 138)	Лейпрорелин (N = 142)
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
Недомогание	8 (5,8)	5 (3,5)
Инфекционные и паразитарные заболевания		
Вирусная инфекция верхних дыхательных путей	39 (28,3)	46 (32,4)
Лабораторные и инструментальные данные		
Повышение гамма-глутамилтрансферазы	7 (5,1)	9 (6,3)
Снижение плотности кости	6 (4,3)	8 (5,6)
Аномальный тест резорбции кости	7 (5,1)	7 (4,9)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Артралгия	8 (5,8)	9 (6,3)
Повышение резорбции кости	7 (5,1)	8 (5,6)

Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	21 (15,2)	14 (9,9)
Головокружение	9 (6,5)	7 (4,9)
Сонливость	7 (5,1)	6 (4,2)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз		
Метроррагия	68 (49,3)	93 (65,5)
Меноррагия	34 (24,6)	22 (15,5)
Генитальное кровотечение	7 (5,1)	7 (4,9)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Гипергидроз	13 (9,4)	15 (10,6)
Нарушения со стороны сосудов		
Прилив	59 (42,8)	75 (52,8)

Таблица 20. Нежелательные явления, ведущие к прекращению участия.

Класс систем и органов **Предпочтительный термин**	**Соединение 1** **(N = 138)**	**Лейпрорелин** **(N = 142)**
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Боль в животе	0 (0,0)	1 (0,7)
Тошнота	0 (0,0)	1 (0,7)
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
Недомогание	1 (0,7)	1 (0,7)
Усталость	1 (0,7)	0 (0,0)
Лихорадка	0 (0,0)	1 (0,7)
Лабораторные и инструментальные данные		
Увеличенная функциональная проба печени	1 (0,7)	1 (0,7)
Повышенное кровяное давление	0 (0,0)	1 (0,7)
Аномальная функциональная проба печени	0 (0,0)	1 (0,7)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Артралгия	1 (0,7)	1 (0,7)
Боль в спине	0 (0,0)	1 (0,7)
Тендовагинит	1 (0,7)	0 (0,0)
Стенозирующий тендовагинит	1 (0,7)	0 (0,0)
Нарушения со стороны нервной системы		

Головная боль	1 (0,7)	0 (0,0)
Нарушения психики		
Депрессия	1 (0,7)	0 (0,0)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Медикаментозная сыпь	0 (0,0)	1 (0,7)
Нарушения со стороны сосудов		
Прилив	4 (2,9)	1 (0,7)
Повышенное кровяное давление	0 (0,0)	1 (0,7)

Таблица 21. Субъекты с явно нарушенными функциональными пробами печени

Переменная	**Соединение 1 (N=138)**	**Лейпрорелин (N = 142)**
Любые явно нарушенные ФПП	3 (2,2)	2 (1,4)
АЛТ > 3xULN	3 (2,2)	2 (1,4)
АЛТ > 5xULN	1 (0,7)	0 (0,0)
АСТ > 3xULN	2 (1,4)	0 (0,0)
АСТ > 5xULN	0 (0,0)	0 (0,0)
АЛТ или АСТ> 3xULN с общ. билируб. > 2xULN	0 (0,0)	0 (0,0)
АЛТ и АСТ > 3xULN	2 (1,4)	0 (0,0)
ЩФ > 3xULN	0 (0,0)	0 (0,0)

[0920] На ФИГ. 176 представлен график доли субъектов, ответивших на PBAC, достигших первичной конечной точки. Граница не меньшей эффективности между двумя группами составила –15%. На ФИГ. 177 представлен график, изображающий долю субъектов, достигших вторичной конечной точки. Результаты первичной конечной точки также включены для контекста. На ФИГ. 178A изображает график объема миомы как вторичной конечной точки; на ФИГ. 178B изображает график объема матки как вторичной конечной точки; и на ФИГ. 178C изображен график вторичного гемоглобина для двух разных групп лечения. На ФИГ. 179 изображен график минеральной плотности кости с течением времени в двух разных группах лечения.

[0921] Демографические и исходные характеристики были в целом сбалансированы по группам лечения. Аналогичные пропорции субъектов с PBAC <10 между неделей 6 и

неделей 12 наблюдались в группах Соединения 1 (82,2%) и лейпрорелина (83,1%). Соединение 1 статистически не уступало лейпрорелину в соответствии основной цели исследования. Результаты для вторичных конечных точек эффективности соответствовали результатам первичной конечной точки. Частота нежелательных явлений в целом была одинаковой между группами лечения. Частота нежелательных явлений, связанных с функцией печени, была низкой и в целом сходной между группами. В группах Соединения 1 наблюдалось снижение минеральной плотности кости по сравнению с исходным значением, которое было сходным с таковым, наблюдаемым в группах лейпрорелина.

[0922] Было обнаружено, что Соединение 1 было эффективным и в целом хорошо переносилось субъектами исследования, у которых было обильное менструальное кровотечение из-за миомы матки.

Пример 11. Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах фазы 3 для оценки эффективности и безопасности перорального Соединения 1 (40 мг) при лечении болевых симптомов, связанных с миомой матки

[0923] Исследование представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных группах фазы 3 для оценки эффективности Соединения 1 (40 мг), вводимого перорально один раз в день в течение 12 недель, по сравнению с плацебо у субъектов, имеющих болевые симптомы, связанные с миомой матки. Для включения в исследование у субъектов должна быть диагностированная миома матки, подтвержденная трансвагинальным ультразвуковым исследованием или другими методами, и субъекты должны испытывать болевые симптомы, связанные с миомой матки (например, боль в нижней части живота и боль в пояснице). Общее количество субъектов, которые должны быть рандомизированы в двусторонне слепых условиях, составит 64 (по 32 субъекта в группе, получающей 40 мг Соединения 1, и в группе плацебо). Цели этого исследования будут заключаться в оценке эффективности и безопасности Соединения 1 (40 мг), вводимого перорально один раз в день в течение 12 недель, по сравнению с плацебо у субъектов, имеющих болевые симптомы, связанные с миомой матки. Испытуемые должны быть в возрасте 20 лет и старше включительно и иметь миомы матки. Исследование будет проводиться примерно в 15 центрах.

[0924] Субъектам будут перорально вводить 40 мг Соединения 1 или плацебо один раз в день перед завтраком. Продолжительность лечения составит 12 недель, а период наблюдения составит 4 недели.

[0925] После подписания формы информированного согласия субъекты начнут вести запись в дневнике пациента со дня визита 1. В течение периода между визитом 2 и визитом 3, во время которого у субъектов должен пройти 1 менструальный цикл, будут собраны исходные значения для оценки эффективности болевых симптомов. Субъекты будут вести записи в дневнике пациента каждый день до окончания приема исследуемого препарата. Визит 2 состоится между первым и пятым днем первой менструации после визита 1. Исследуемый препарат (плацебо) будет вводиться в односторонне слепых условиях со дня первой менструации после визита 1 до дня перед визитом 3. Визит 3 состоится между первым и пятым днем второй менструации после визита 1. В визиты со 2 по 6 субъекты посетят центр исследования утром натощак и перед приемом исследуемого препарата. Субъекты будут рандомизированы в соотношении 1:1 либо в группу, получающую 40 мг Соединения 1, либо в группу плацебо в визит 3. Исследуемый препарат (40 мг Соединения 1 или плацебо) будет вводиться со дня визита 3 до дня перед визитом 6 (или до досрочного прекращения приема) в двусторонне слепых условиях.

[0926] Это исследование будет состоять из скрининга продолжительностью примерно от 1 до 6 недель, вводного периода продолжительностью от 3 до 6 недель, периода лечения продолжительностью 12 недель и периода наблюдения продолжительностью 4 недели. Общий период участия в исследовании составит примерно от 20 до 28 недель. Если восстановление первой менструации после лечения не будет наблюдаться во время визита в конце периода наблюдения (визит 7), субъект будет подвергаться дальнейшему наблюдению с применением возможных средств, таких как телефонное интервью, до наблюдения восстановления первой менструация после лечения. В ходе этого исследования участники будут посещать центр исследования для прохождения назначенных осмотров и оценок при каждом визите.

Пример 12. Международное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности фазы 3 для оценки Соединения 1, вводимого с низкими дозами эстрадиола и ацетата норэтистерона и без них, у женщин с болью, связанной с эндометриозом

[0927] Это исследование будет представлять собой международное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности фазы 3 для оценки пероральных доз Соединения 1 (релуголикс) по 40 мг один раз в день, вводимых совместно с введением в течение либо 12, либо 24 недель низкодозированного эстрадиола и ацетата норэтистерона по сравнению с плацебо (1,0 мг эстрадиола и 0,5 мг ацетата норэтистерона). Примерно 600 женщин с болью, связанной с эндометриозом, будут включены и рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группу Соединения 1 с низкодозированной возвратной гормональной терапией (группа A, N ≈ 200; 24 недели перорального введения 40 мг Соединения 1 один раз в день совместно с 1,0 мг эстрадиола и 0,5 мг ацетата норэтистерона), группу монотерапии Соединением 1 с последующим совместным введением низкодозированной возвратной гормональной терапии (группа B, N ≈ 200; 12 недель перорального введения 40 мг Соединения 1 один раз в день с последующим 12-недельным пероральным приемом 40 мг Соединения 1 один раз в день совместно с 1,0 мг эстрадиола и 0,5 мг ацетата норэтистерона) или группу плацебо (группа C, N ≈ 200). Переменные стратификации будут включать в себя: географический регион (Северная Америка или остальной мир) и годы после постановки операционного диагноза «эндометриоз» (<5 или ≥ 5 лет). У подходящих пациентов эндометриоз будет диагностирован или подтвержден лапароскопией или лапаротомией в течение 10 лет после визита скрининга. Кроме того, у пациентов не будет в анамнезе хронической боли в области таза, кроме той, которая вызвана эндометриозом, и они не будут использовать опиоидные анальгетики или частые неопиоидные анальгетики для хронической боли или повторяющейся боли, отличной от боли, вызванной эндометриозом. Пациенты, получающие гормональные контрацептивы, прекратят их прием как минимум за 28 дней до начала вводного периода. Эндометриальная биопсия также будет выполнена при скрининге. Трансвагинальное УЗИ (с трансабдоминальным УЗИ или без него) будет выполнено на 24 неделе. Биопсия эндометрия будет выполняться при визите на неделе 24 только при назначении (толщина эндометрия в любом месте ≥ 4 мм или если на ультразвуковом исследовании на неделе 24 визуализируется любая другая аномалия эндометрия).

[0928] Между визитами в исходный день 1 и в неделю 24 пациенты будут приходить на визиты каждые 4 недели. Во время вводного периода, а также во время визитов на неделе

12 и неделе 24 каждому пациенту будет проведена оценка минеральной плотности кости с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Пациенты будут заполнять электронный ежедневник, начиная с визита скрининга и вплоть до визита последующего наблюдения (в том числе в течение периода до 7 дней после вводного периода), чтобы записать лечение исследуемым препаратом, оценку боли с применением шкалы NRS, менструальное кровотечение, применение анальгетиков и функциональные эффекты боли, связанной с эндометриозом (модифицированная для использования субъектом шкала Biberoglu and Behrman [sB&B]). Опросники качества жизни, форма общего впечатления врача об изменениях (PGIC) и общая оценка пациента (PGA) будут заполняться во время визитов на электронном планшете, как указано в плане действий. Пациентам будет разрешено использовать только предписанные протоколом резервные анальгетики на случай ухудшения симптомов, как указано в справочном руководстве исследования, с начала вводного периода до конца периода наблюдения.

Пример 13. Международное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности фазы 3 для оценки совместного введения Соединения 1 с низкими дозами эстрадиола и ацетата норэтистерона и без них у женщин с обильным менструальным кровотечением, связанным с миомой матки

[0929] Это исследование будет представлять собой международное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности фазы 3 для оценки 24-недельного перорального введения 40 мг Соединения 1 один раз в день совместно с низкими дозами эстрадиола и ацетата норэтистерона и 12-недельного перорального введения 40 мг Соединения 1 один раз в день с последующим 12-недельным пероральным введением 40 мг Соединения 1 один раз в день совместно с низкими дозами эстрадиола и ацетата норэтистерона по сравнению с 24 неделями введения плацебо. Примерно 390 женщин с обильным менструальным кровотечением, связанным с миомой матки, будут включены и рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группу Соединения 1 с низкодозированной возвратной гормональной терапией (группа A, N ≈ 130; 24 недели перорального введения 40 мг Соединения 1 один раз в день совместно с 1,0 мг эстрадиола и 0,5 мг ацетата норэтистерона), группу монотерапии Соединением 1 с последующим совместным введением низкодозированной возвратной гормональной терапии (группа B, N ≈ 130; 12 недель перорального введения 40 мг Соединения 1 один раз в день с последующим 12-недельным пероральным введением 40 мг Соединения 1 один раз в день

совместно с 1,0 мг эстрадиола и 0,5 мг ацетата норэтистерона) или группу плацебо (группа C, N ≈ 130). Переменные стратификации будут включать в себя: географический регион (Северная Америка или остальной мир) и средний объем менструальной кровопотери при скрининге (<225 мл или ≥ 225 мл), определенный способом щелочного гематина. Исследование будет состоять из периода скрининга (до ~ 13 недель), рандомизированного периода лечения (24 недели) и периода наблюдения (~ 30 дней). Кроме того, могут быть организованы внеплановые последующие визиты для пациентов с проблемами безопасности, связанными с исследованием, и по мере необходимости. Диагноз миомы матки будет подтвержден в течение периода скрининга с помощью центрально пересмотренного трансвагинального УЗИ (с трансабдоминальным УЗИ или без него). Обильное менструальное кровотечение будет определяться как менструальная кровопотеря ≥ 80 мл за цикл в течение 2 циклов или ≥ 160 мл в течение 1 цикла во время периода скрининга. В течение рандомизированного периода лечения участники исследования будут принимать назначенный слепым методом препарат исследования один раз в день в течение 24 недель. Женщины с железодефицитной микроцитарной анемией и гемоглобином ≥ 8 г/дл и ≤ 10 г/дл при скрининге должны проходить пероральную или парентеральную железозаместительную терапию. Между визитами в исходный день 1 и в неделю 24 пациенты будут приходить на визиты ежемесячно (т. е. каждые 4 недели). Во время скринингового визита и визитов в неделю 12 и неделю 24 пациентам будет проведена оценка минеральной плотности кости с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Эндометриальная биопсия также будет выполнена при скрининге. Трансвагинальное УЗИ (с трансабдоминальным УЗИ или без него) будет выполнено на 24 неделе с последующей повторной биопсией эндометрия. Пациентам будет выполнена парная исходная и конечная биопсии эндометрия независимо от результатов УЗИ. Женские продукты будут стандартизированы и будут собраны и оценены на предмет потери крови способом щелочного гематина. Общие анализы крови и биохимические анализы будут выполняться ежемесячно, а объемы миомы матки и матки будут оцениваться во время скринингового визита и визита в неделю 24. Пациенты будут заполнять электронные ежедневники (eDiary), включая соблюдение режима лечения, менструальное кровотечение, применение женских продуктов для менструального кровотечения, запись связанной с миомой матки боли по числовой оценочной шкале и применение обезболивающих для ослабления боли, вызванной миомой матки. Примеры вопросов eDiary показаны на ФИГ. 180A–E. Опросники качества жизни будут заполнены в соответствии с планом действий. Безопасность будет оцениваться на протяжении всего исследования путем мониторинга

нежелательных явлений, показателей жизнедеятельности, физикальных обследований, в том числе проверки остроты зрения, клинических лабораторных тестов, электрокардиограммы в 12-ти отведениях, биопсии эндометрия и оценки минеральной плотности кости. Рост будет измеряться при скрининговом визите 1, а вес будет измеряться через определенные промежутки времени. Образцы будут собраны для оценки ФК Соединения 1, эстрадиола и норэтистерона и для фармакодинамической оценки лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола и прогестерона. Всем пациентам, завершившим визит в неделю 24, включая женщин, рандомизированных в группу плацебо, будет предложена возможность участвовать в открытом исследовании продления терапии, в котором все подходящие пациенты будут получать Соединение 1 в сочетании с низкими дозами эстрадиола и ацетата норэтистерона. Пациентам, которые не зарегистрировались в исследовании продления терапии, будет назначено повторное посещение примерно через 30 дней после окончания лечения (т. е. после последней дозы исследуемого препарата, принятой пациентом).

Пример 14. Международное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности фазы 3 для оценки совместного введения Соединения 1 с низкими дозами эстрадиола и ацетата норэтистерона и без них у женщин с обильным менструальным кровотечением, связанным с миомой матки

[0930] Это исследование будет проведено для оценки 24-недельного перорального введения 40 мг Соединения 1 (релуголикс) один раз в день совместно с низкими дозами эстрадиола и ацетата норэтистерона и 12-недельного перорального введения 40 мг Соединения 1 один раз в день с последующим 12-недельным пероральным введением 40 мг Соединения 1 один раз в день совместно с низкими дозами эстрадиола и ацетата норэтистерона по сравнению с 24 неделями введения плацебо. Примерно 390 женщин с обильным менструальным кровотечением, связанным с миомой матки, будут включены и рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группу Соединения 1 с низкодозированной возвратной гормональной терапией (группа A; N ≈ 130; таблетка, содержащая 40 мг Соединения 1, вводимая совместно с капсулой, содержащей 1,0 мг эстрадиола/0,5 мг ацетата норэтистерона в течение 24 недель), группу монотерапии Соединением 1 с последующим совместным введением низкодозированной возвратной гормональной терапии (группа B; N ≈ 130; таблетка, содержащая 40 мг Соединения 1, вводимая

совместно таблеткой плацебо Соединения 1 в течение 12 недель с последующим введением таблетки, содержащей 40 мг Соединения 1, совместно с капсулой, содержащей 1,0 мг эстрадиола/0,5 мг ацетата норэтистерона, в течение 12 недель) или группу плацебо (группа C; N ≈ 130). Переменные стратификации будут включать в себя: географический регион (Северная Америка или остальной мир) и средний объем менструальной кровопотери при скрининге (<225 мл или ≥ 225 мл), определенный способом щелочного гематина. Исследование будет состоять из периода скрининга (до ~ 13 недель), рандомизированного периода лечения (24 недели) и периода наблюдения (~ 30 дней). Кроме того, могут быть организованы внеплановые последующие визиты для пациентов с проблемами безопасности, связанными с исследованием, и по мере необходимости. Диагноз миомы матки будет подтвержден в течение периода скрининга с помощью центрально пересмотренного трансвагинального УЗИ (с трансабдоминальным УЗИ или без него). Обильное менструальное кровотечение будет определяться как менструальная кровопотеря ≥ 80 мл за цикл в течение 2 циклов или ≥ 160 мл в течение 1 цикла во время периода скрининга. В течение рандомизированного периода лечения участники исследования будут принимать назначенный слепым методом препарат исследования один раз в день в течение 24 недель. Женщины с железодефицитной микроцитарной анемией и гемоглобином ≥ 8 г/дл и ≤ 10 г/дл при скрининге должны проходить пероральную или парентеральную железозаместительную терапию. Между визитами в исходный день 1 и в неделю 24 пациенты будут приходить на визиты ежемесячно (т. е. каждые 4 недели). Во время скринингового визита и визитов в неделю 12 и неделю 24 пациентам будет проведена оценка минеральной плотности кости с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Эндометриальная биопсия также будет выполнена при скрининге. Трансвагинальное УЗИ (с трансабдоминальным УЗИ или без него) будет выполнено на 24 неделе. Биопсия эндометрия будет выполняться при визите на неделе 24 только при назначении (толщина эндометрия в любом месте ≥ 4 мм или если на ультразвуковом исследовании на неделе 24 визуализируется любая другая аномалия эндометрия). Женские продукты будут стандартизированы и будут собраны и оценены на предмет потери крови способом щелочного гематина. Общие анализы крови и биохимические анализы будут выполняться ежемесячно, а объемы миомы матки и матки будут оцениваться во время скринингового визита и визита в неделю 24. Пациенты будут заполнять электронные ежедневники (eDiary), включая соблюдение режима лечения, менструальное кровотечение, применение женских продуктов для менструального кровотечения, запись связанной с миомой матки боли по числовой оценочной шкале и применение обезболивающих для ослабления боли, вызванной миомой матки. Примеры

вопросов eDiary показаны на ФИГ. 180A–E. Опросники качества жизни будут заполнены в соответствии с планом действий. Безопасность будет оцениваться на протяжении всего исследования путем мониторинга нежелательных явлений, показателей жизнедеятельности, физикальных обследований, в том числе проверки остроты зрения, клинических лабораторных тестов, электрокардиограммы в 12-ти отведениях, парных биопсий эндометрия у подгруппы пациентов и оценки минеральной плотности кости. Рост будет измеряться при скрининговом визите 1, а вес будет измеряться через определенные промежутки времени. Образцы будут собраны для оценки ФК Соединения 1, эстрадиола и норэтистерона и для фармакодинамической оценки лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола и прогестерона. Всем пациентам, завершившим визит в неделю 24, включая женщин, рандомизированных в группу плацебо, будет предложена возможность участвовать в открытом исследовании продления терапии, в котором все подходящие пациенты будут получать Соединение 1 в сочетании с низкими дозами эстрадиола и ацетата норэтистерона. Пациентам, которые не зарегистрировались в исследовании продления терапии, будет назначено повторное посещение примерно через 30 дней после окончания лечения (т. е. после последней дозы исследуемого препарата, принятой пациентом).

Пример 15. Международное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности фазы 3 для оценки Соединения 1, вводимого с низкими дозами эстрадиола и ацетата норэтистерона и без них, у женщин с болью, связанной с эндометриозом

[0931] Это исследование будет представлять собой международное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследования эффективности и безопасности фазы 3 для оценки пероральных доз Соединения 1 (релуголикс) по 40 мг один раз в день, вводимых совместно с введением в течение либо 12, либо 24 недель низкодозированного эстрадиола (1,0 мг) и ацетата норэтистерона (0,5 мг), по сравнению с плацебо. Примерно 600 женщин с болью, связанной с эндометриозом, будут включены и рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группу Соединения 1 с низкодозированной возвратной гормональной терапией (группа A; N ≈ 200; таблетка, содержащая 40 мг Соединения 1, вводимая совместно с капсулой, содержащей 1,0 мг эстрадиола/0,5 мг ацетата норэтистерона, в течение 24 недель), группу монотерапии Соединением 1 с последующим совместным введением низкодозированной возвратной гормональной терапии (группа B; N ≈ 200; таблетка, содержащая 40 мг Соединения 1, вводимая совместно с капсулой плацебо

эстрадиола/ацетата норэтистерона в течение 12 недель с последующим введением таблетки, содержащей 40 мг Соединения 1, совместно с капсулой, содержащей 1,0 мг эстрадиола/0,5 мг ацетата норэтистерона, в течение 12 недель) или группу плацебо (группа C; N ≈ 200). Переменные стратификации будут включать в себя: географический регион (Северная Америка или остальной мир) и годы после постановки операционного диагноза «эндометриоз» (<5 или ≥ 5 лет).

[0932] У подходящих пациентов эндометриоз будет диагностирован или подтвержден лапароскопией или лапаротомией в течение 10 лет после визита скрининга. Кроме того, у пациентов не будет в анамнезе хронической боли в области таза, кроме той, которая вызвана эндометриозом, и они не будут использовать опиоидные анальгетики или частые неопиоидные анальгетики для хронической боли или повторяющейся боли, отличной от боли, вызванной эндометриозом. Пациенты, получающие гормональные контрацептивы, прекратят их прием за 28–56 дней до начала односторонне слепого вводного периода. Во время скринингового визита пациенты ответят на вопросы относительно тяжести дисменореи и неменструальной боли в области таза (NMPP). Только те, чья боль характеризуется как умеренная, тяжелая или очень сильная как для дисменореи, так и для NMPP, будут проходить дополнительные процедуры скринингового визита и процедуры вводного периода. Пациенты, которые не были исключены по результатам, доступными в конце скринингового визита, получат электронный дневник (eDiary) и начнут 35-дневный вводный период на следующий день. Во время односторонне слепого вводного периода, в котором будут заслеплены только пациенты, пациенты будут принимать одну таблетку плацебо и одну капсулу плацебо каждый день и ежедневно вести записи о боли и о приеме обезболивающих препаратов в eDiary. Начиная со второго дня скринингового визита (если скрининговый визит проводится в течение более 1 дня) будут разрешены только связанные с исследованием обезболивающие препараты на время вводного периода и в дальнейшем. Эти лекарства будут приниматься для контроля боли, а не для профилактики. Окончательное соответствие критериям будет зависеть от степени выраженности боли, определенной с помощью указанных показателей по числовой оценочной шкале (NRS) для дисменореи и NMPP, и общего впечатления пациента об изменении (PGIC) для NMPP, полученного в течение вводного периода (дни с R1 по R35). Период 7-дневного окна (дни с R36 по R42) между окончанием вводного периода и датой рандомизации (D1) предназначен для возможности подтверждения критериев приемлемости и планирования визита в исходный день 1, совпадающего с первыми 14 днями менструального цикла. Показатели NRS для дисменореи и NMPP за вводный

период (дни с R1 по R35) плюс 7-дневное окно (дни с R36 по R42) будут служить исходной оценкой боли для исследования. Вводный день 1 определяется как день, когда была принята первая доза исследуемого препарата в односторонне слепом порядке. После подтверждения права на участие пациенты будут рандомизированы в исходный день 1 и начнут лечение исследуемым препаратом в двусторонне слепом порядке в день 1. В течение рандомизированного периода лечения участники исследования будут принимать назначенный слепым методом препарат (1 таблетка и 1 капсула) перорально один раз в день в течение 24 недель. Последняя доза исследуемого препарата будет принята за день до посещения на 24 неделе. Эндометриальная биопсия также будет выполнена при скрининге. Трансвагинальное УЗИ (с трансабдоминальным УЗИ или без него) будет выполнено на 24 неделе с последующей повторной биопсией эндометрия.

[0933] Между визитами в исходный день 1 и в неделю 24 пациенты будут приходить на визиты каждые 4 недели. Во время вводного периода, а также во время визитов на неделе 12 и неделе 24 каждому пациенту будет проведена оценка минеральной плотности кости с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Пациенты будут заполнять электронный ежедневник eDiary, начиная с дня перед вводным днем 1 и вплоть до визита последующего наблюдения (в том числе в течение периода до 7 дней после вводного периода), чтобы записать лечение исследуемым препаратом, оценку боли с применением шкалы NRS, менструальное кровотечение и его тяжесть, применение анальгетиков и функциональные эффекты боли, связанной с эндометриозом (модифицированная для использования субъектом шкала Biberoglu and Behrman [sB&B]). Оценка функции (с применением профиля состояния здоровья больных эндометриозом [EHP] — 30), заполнение опросников качества жизни, PGIC и глобальная оценка состояния пациента (PGA) в отношении боли будут выполнены во время визитов с использованием электронного планшета, а PGA для функции будет выполнено с использованием бумажного опросника, как указано в плане действий. Пациентам будет разрешено использовать только предписанные протоколом резервные анальгетики на случай ухудшения симптомов, как указано в справочном руководстве исследования, со второго дня скринингового визита в течение всего периода введения и до конца периода наблюдения.

[0934] Безопасность будет оцениваться на протяжении всего исследования путем мониторинга нежелательных явлений, показателей жизнедеятельности и веса, физикальных обследований, в том числе проверки остроты зрения, клинических

лабораторных тестов, электрокардиограммы в 12-ти отведениях (ЭКГ) и минеральной плотности кости с помощью DXA. Образцы для оценки фармакодинамических показателей будут собираться для оценки уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола и прогестерона с интервалами во время исследования. Пригодным для участия пациентам, в том числе женщинам, рандомизированным в группу плацебо, будет предложена возможность участвовать в 28-недельном открытом исследовании продления терапии, где пациенты будут получать Соединение 1 в сочетании с низкими дозами эстрадиола и ацетата норэтистерона. Пациентам, которые не зарегистрировались в исследовании продления терапии, будет назначено посещение для последующего наблюдения примерно через 30 дней после последней дозы исследуемого препарата, принятой пациентом. Пациенты, которые не переходят в исследование продления терапии и у которых потеря минеральной плотности кости составляет > 2% в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) или тазобедренном сочленении относительно исходных измерений во время визита в неделю 24/визита досрочного прекращения, будут проходить дополнительное тестирование и последующее наблюдение для оценки выздоровления. С пациентами, у которых менструации не возобновились на момент посещения для последующего наблюдения по необъяснимым причинам (например, не объясняемым сопутствующими лекарствами или медицинскими процедурами), свяжутся по телефону, чтобы узнать, возобновились ли менструации. Пациенты со снижением остроты зрения будут направлены на консультацию офтальмолога.

Пример 16. Международное открытое, несравнительное исследование продления терапии фазы 3 для оценки эффективности и безопасности при долгосрочном применении совместного введения Соединения 1 с низкими дозами эстрадиола и ацетата норэтистерона у женщин с обильным менструальным кровотечением, связанным с миомой матки

[0935] Это исследование будет представлять собой международное открытое, несравнительное исследование продления терапии фазы 3 для оценки эффективности и безопасности при долгосрочном применении, в которое войдут подходящие пациенты, которые завершили свое участие в одном из рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых первоначальных исследований фазы 3, описанных в Примере 13 и Примере 14. Все пациенты будут получать перорально 40 мг Соединения 1 один раз в день, вводимого совместно с низкими дозами эстрадиола 1,0 мг и ацетата норэтистерона

0,5 мг в течение срока до 28 недель. В исследование будет включено около 600 женщин с обильными менструальными кровотечениями, связанными с миомой матки. Цели исследования будут состоять в оценке эффективности и безопасности при долгосрочном применении в течение до 52 недель лечения (включая лечение во время первоначального исследования) Соединением 1, вводимым совместно с низкими дозами эстрадиола/ацетата норэтистерона. Подходящие пациенты завершили участие в одном из первоначальных исследований и дали согласие на участие в данном исследовании продления терапии. Скрининговые и исходные процедуры будут проводиться в один и то же визит в данном исследовании продления терапии (в этом исследовании он называется «визит в неделю 24/исходный визит»), который совпадает с визитом в неделю 24 первоначального исследования и будет определяться как дата завершения последней процедуры первоначального исследования в неделю 24. Визит в неделю 24/исходный визит будет включать в себя показатели жизнедеятельности, физикальное обследование, лабораторные оценки, электрокардиограмму в 12-ти отведениях (ЭКГ), денситометрию кости, оценки результатов по сообщениям пациентов, трансвагинальное УЗИ и биопсию эндометрия (при необходимости). После завершения процедур первоначального исследования в неделю 24 исследователь оценивает пригодность пациента к участию в открытом исследовании продления терапии. Оценка соответствия будет основываться на данных, доступных на момент визита в неделю 24/исходного визита. Исследовательские процедуры не будут выполняться до подписания формы согласия на участие в данном исследовании продления терапии.

[0936] Пациенты получат свою последнюю дозу исследуемого препарата в первоначальном исследовании за день до визита в неделю 24/исходного визита и получат первую дозу исследуемого препарата в рамках данного исследования продления терапии в клинике после определения того, что пациент подходит для участия в этом исследовании продления терапии, и предоставления им информированного согласия на участие. Введение первой дозы исследуемого препарата для этого исследования будет определять участие в этом исследовании. Затем участники исследования будут принимать немаскированный исследуемый препарат (Соединение 1) в дозе 40 мг, вводимый совместно с 1,0 мг эстрадиола и 0,5 мг ацетата норэтистерона перорально один раз в день в течение 28 недель.

[0937] Во время визита в неделю 36 и визита в неделю 52/визита досрочного прекращения каждому пациенту будет проведена оценка минеральной плотности кости с

помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Опросники качества жизни будут заполнены в соответствии с планом действий. Безопасность будет оцениваться на протяжении всего исследования путем мониторинга побочных эффектов, показателей жизнедеятельности и веса, физикальных обследований, клинических лабораторных тестов, ЭКГ в 12-ти отведениях, минеральной плотности кости с помощью DXA и трансвагинального ультразвукового исследования.

[0938] Пациенты с потерей минеральной плотности кости > 3% в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) или тазобедренном сочленении во время визита в неделю 52/визита досрочного прекращения относительно исходных измерений первоначального исследования подвергнутся еще одному денситометрическому сканированию кости через 6 (± 1) месяцев. Статус восстановления менструации будет задокументирован во время визита последующего наблюдения. С пациентами, у которых менструации не возобновились с момента визита последующего наблюдения без объяснимых причин отсутствия возобновления (например, из-за медицинских процедур или лекарств), снова свяжутся по телефону через 3 (+ 0,5) месяца после визита последующего наблюдения, чтобы определить, возобновились ли менструации, и расспросить о факторах, которые могут повлиять на возобновление менструации. Если пациент регистрируется непосредственно в другом клиническом исследовании Соединения 1 после завершения посещения в неделю 52, то визит последующего наблюдения и процедуры последующего наблюдения, выполняемые в соответствии с этим протоколом, включая последующую денситометрию кости через 6 (± 1) месяцев и статус восстановления менструации, могут быть отменены.

Пример 17. Открытое, рандомизированное, трехстороннее перекрестное исследование фазы 1 для оценки относительной биодоступности и влияния пищи на составы таблеток Соединения 1 у здоровых субъектов

[0939] Исследование представляло собой открытое, рандомизированное, трехстороннее перекрестное исследование с однократными дозами, предназначенное для оценки пероральной биодоступности двух кандидатов состава таблеток Соединения 1 (состав T4 B и состав T4 C) по сравнению с третьим составом таблетки Соединения 1 (состав T2) и влияния пищи на ФК Соединения 1 после перорального введения составов T4 B и C. Было использовано пять схем лечения однократной дозой.

- Схема A: доза 120 мг состава T2 Соединения 1 натощак.

- Схема B: доза 120 мг состава T4 B Соединения 1 натощак.
- Схема C: доза 120 мг состава T4 B Соединения 1 после приема пищи (стандартный (в соответствии с положениями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [FDA]) высококалорийный завтрак с высоким содержанием жиров).
- Схема D: доза 120 мг состава T4 C Соединения 1 натощак.
- Схема E доза 120 мг состава T4 C Соединения 1 после приема пищи (стандартный (в соответствии с положениями FDA) высококалорийный завтрак с высоким содержанием жиров).

[0940] Скрининговые оценки проводились в течение 28 дней перед приемом дозы Соединения 1 в день 1. После подтверждения пригодности к участию субъекты были случайным образом распределены по последовательности в одну из двух лечебных групп.

- Группа 1: состав T2 (схема A служит в качестве контрольной группы) и состав T4 B (схемы B и C).
- Группа 2: состав T2 (схема A служит в качестве контрольной группы) и состав T4 C (схемы D и E).

[0941] В каждой группе исследования каждый субъект участвовал в 3 периодах лечения с 10-дневным интервалом вымывания между каждой дозой. Субъекты получали однократную пероральную дозу 120 мг Соединения 1 в день 1, день 11 и день 21 для каждой назначенной группы и последовательности с последующим серийным забором крови для оценки ФК в заранее определенные моменты времени до 120 часов после введения дозы. В течение каждого из 3 периодов лечения субъекты должны были присутствовать в клиническом центре в общей сложности 4 дня. Каждый отвечающий критериям субъект должен был зарегистрироваться в клиническом центре вечером первого дня и пройти исходные оценки безопасности.

[0942] Субъекты должны были присутствовать в клиническом центре с первого по четвертый день. После взятия образцов крови для оценки ФК в день 4 (72 часа после введения дозы) пациенты были выписаны из клинического центра. Субъектам было предложено вернуться в клинику, в которой проводилось исследование, утром в день 5 для оценки 96-часовой ФК и утром в день 6 для оценки 120-часовой ФК. Субъекты должны были вернуться в клинику, в которой проводилось исследование, вечером в день

10 и находиться там со дня 10 по день 14. После взятия образцов крови для оценки ФК в день 14 (72 часа после введения дозы) пациенты были выписаны из клинического центра. Субъектам было предложено вернуться в клинику, в которой проводилось исследование, утром в день 15 для оценки 96-часовой ФК и утром в день 16 для оценки 120-часовой ФК. Субъекты должны были вернуться в клинику, в которой проводилось исследование, вечером в день 20 и находиться там со дня 20 по день 24. После взятия образцов крови для оценки ФК в день 24 (72 часа после введения дозы) пациенты были выписаны из клинического центра. Субъектам было предложено вернуться в клинику, в которой проводилось исследование, утром в день 25 для оценки 96-часовой ФК и утром в день 26 для оценки 120-часовой ФК. Исследуемый препарат вводили утром в дни 1, 11 и 21 после приема пищи или натощак. Во время нахождения в клинике испытуемые получали стандартную пищу во время запланированных в одно и то же время каждый день приемов. Для каждого субъекта были получены данные о жизнедеятельности, результаты физикальных обследований, оценка нежелательных явлений, лабораторные показатели (биохимия крови, общий анализ крови и анализ мочи) и электрокардиограммы в 12-ти отведениях для оценки безопасности и переносимости Соединения 1. Считалось, что субъекты завершили исследование, если они завершили каждый из 3 периодов лечения и прошли оценку в конце исследования (EOS) (через 30 дней после последней дозы исследуемого препарата). Субъекты могли прекратить участие в исследовании в любое время. Каждый субъект должен был быть здоровым взрослым мужчиной в возрасте от 18 до 55 лет (включительно), чтобы быть включенным в это исследование. Таблицы 22 и 23 суммируют лечение группы 1 и лечение группы 2 в ходе данного исследования.

Таблица 22. Последовательности периодов лечения для группы 1

Последовательности	Период 1	Период 2	Период 3
1	Схема A[b]	Схема B[c]	Схема C[d]
2	Схема A	Схема C	Схема B
3	Схема B	Схема A	Схема C
4	Схема B	Схема C	Схема A
5	Схема C	Схема A	Схема B
6	Схема C	Схема B	Схема A

(a) Продолжительность каждого периода лечения составляла 10 дней. Субъекты получали однократные дозы Соединения 1 в первый день каждого периода лечения (т. е. день 1, день 11 и день 21).

(b) Схема A: доза 120 мг (таблетки 80 мг + 40 мг) состава T2 Соединения 1 натощак.

(c) Схема B: доза 120 мг (таблетка 1×120 мг) состава T4 B Соединения 1 натощак.

(d) Схема C: доза 120 мг (таблетка 1×120 мг) состава T4 B Соединения 1 после

приема пищи (стандартный (в соответствии с положениями FDA) высококалорийный завтрак с высоким содержанием жиров).

Таблица 23. Последовательности периодов лечения для группы 2

Последовательность	Период 1	Период 2	Период 3
1	Схема A[b]	Схема D[c]	Схема E[d]
2	Схема A	Схема E	Схема D
3	Схема D	Схема A	Схема E
4	Схема D	Схема E	Схема A
5	Схема E	Схема A	Схема D
6	Схема E	Схема D	Схема A

(a) Продолжительность каждого периода лечения составляла 10 дней. Субъекты получали однократные дозы Соединения 1 в первый день каждого периода лечения (т. е. день 1, день 11 и день 21).

(b) Схема A: доза 120 мг (таблетки 80 мг + 40 мг) состава T2 Соединения 1 натощак.

(c) Схема D: доза 120 мг (таблетка 1×120 мг) состава T4 C Соединения 1 натощак.

(d) Схема E: доза 120 мг (таблетка 1×120 мг) состава T4 C Соединения 1 после приема пищи (стандартный (в соответствии с положениями FDA) высококалорийный завтрак с высоким содержанием жиров).

[0943] В исследование всего было включено и завершило исследование 54 пациента. В каждой группе исследования было 27 субъектов. Все 54 пациента были включены в популяцию для анализа безопасности и популяцию для оценки ФК. Во время данного исследования не произошло серьезных отклонений от протокола ни для одного субъекта. У одного субъекта было небольшое отклонение от протокола, связанное с интервалом введения дозы, которое произошло более чем через 30 минут после начала завтрака. В период 3 субъекту вводили состав T4 B в условиях после приема пищи; время начала введения дозы Соединения 1 после начала завтрака составило 31 минуту и 3 секунды. Все параметры ФК у этого субъекта после перорального введения состава T4 B в условиях после приема пищи в основном были аналогичны средним значениям параметров ФК в этой группе лечения; следовательно, параметры ФК этого субъекта были включены в описательный анализ и статистический дисперсионный анализ. В таблицах 24 и 25 ниже приведены сводные данные о некоторых фармакокинетических параметрах после введения различных составов.

Таблица 24. Сводная статистика фармакокинетических параметров в плазме Соединения 1 после однократного перорального введения 120 мг Соединения 1 в виде состава T4 B или C в форме таблетки по сравнению с таблетками состава T2 натощак

Параметр (единица измерения)	**Группа 1**		**Группа 2**	
Статистические данные	**Форма T2.**	**Форма T4. B**	**Форма T2.**	**Форма T4. C**
N	27	26	27	27
t_{max} (ч)				
Срединное значение	2,01	3,00	3,00	3,00
Мин, макс	0,500, 6,00	0,502, 12,0	0,499, 6,02	0,499, 12,0
C_{max} (нг/мл)				
СГ	46,7	42,0	52,0	43,5
КВ%	115	153	93,3	147
AUC_{120} (нг•ч/мл)				
СГ	447	440	532	415
КВ%	64,7	83,3	55,4	85,1
AUC∞ (нг•ч/мл)				
СГ	476	467	563	440
КВ%	63,5	82,8	55,1	84,8
$t_{1/2z}$ (ч) среднее				
	36,3	36,1a	34,9	35,5
СО	4,40	4,90	4,13	4,22
Мин, макс	28,8, 46,5	27,4, 44,7	29,2, 44,8	25,4, 46,0

КВ — геометрический коэффициент вариации; СГ — среднее геометрическое. (a) N = 27.

Таблица 25. Сводная статистика фармакокинетических параметров в плазме Соединения 1 после однократного перорального введения 120 мг Соединения 1 в виде состава T4 B или C в форме таблетки после приема пищи

Параметр (единица измерения) Статистические данные	**Состав T4 B**	**Состав T4 C**
N	27	27
t_{max} (ч)		
Срединное значение	3,00	3,00
Мин, макс	0,500, 8,00	1,00, 8,00
C_{max} (нг/мл)		
СГ	33,0	41,2
КВ%	116	106
AUC_{120} (нг•ч/мл)		
СГ	350	386
КВ%	65,0	52,4
AUC∞ (нг•ч/мл) СГ	372	409
КВ%	64,1	51,8
$t_{1/2z}$ (ч)		
Среднее значение	35,1	35,4
СО	4,11	2,97
Мин, макс	29,9, 45,7	29,9, 42,2

КВ — геометрический коэффициент вариации; СГ — среднее геометрическое.

[0944] Все субъекты, включенные в это исследование, были здоровыми мужчинами, большинство из которых были белыми (81%) и испанского или латиноамериканского происхождения (65%). Общий средний (СО) возраст испытуемых составлял 38,9 (10,8) лет при возрастном диапазоне от 19 до 55 лет. Общий средний (СО) вес и ИМТ субъектов составили 83,4 (12,7) кг и 27,2 (3,2) кг/м^2, соответственно. Демографические характеристики групп лечения были схожими. Ни один субъект не был исключен из популяции оценки ФК; следовательно, демографические данные для этой популяции были такими же, как и в популяции оценки безопасности. Информация о составе для

различных составов, используемых в этом примере, и других примеров составов представлена в таблице 26.

Таблица 26. Иллюстративные составы

	Функция	**1-20 мг (T1)**	**40 мг (T2)**	**40 мг (T3)**	**40 мг (T4-B)**	**120 мг (T4-B)**	**120 мг (T4-C)**
Соединение 1	СВ	1–20	40	40	40	120	120
Маннит	Разбавитель	80–61	122	122	51	153	234
Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	10	20	40	-	-	30
Полиэтиленгликоль 8000	Смазывающее вещество	-	-	-	-	-	1,8
Гидроксипропилцеллюлоза	Связывающее вещество	3	6	6	3	9	11,4
Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	5	10	10	-	-	19,05
Натрия крахмалгликолят	Разрыхлитель	-	-	-	5	15	-
Стеарат магния	Смазывающее вещество	1	2	2	1	3	3,75
Очищенная вода*	Растворитель	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в остаточном количестве
Промежуточный		100	220	220	100	300	420

итог (сердцевина таблетки)							
Гипромеллоза 2910	Пленочное покрытие	2,93	7,12	7,12	3,56	10,68	13,5
Полиэтиленгликоль 8000	Пластификатор	0,67	-	-	-	-	-
Диоксид титана	Пигмент	0,33	0,8	0,8	0,4	1,2	1,5
Оксид железа, красный	Краситель	0,07	0,02	0,02	0,04	0,12	0,15
Оксид железа, желтый	Краситель	-	-	0,06	-	-	-
Очищенная вода*		в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в достаточном количестве	в остаточном количестве
Промежуточный итог (слой пленочного покрытия)		4	8	8	4	12	15,15
Всего		104	228	228	104	312	435,15
Карнаубский воск		-	-	0,012	0,004	0,008	в остаточном количестве

Пример 18. Подтверждение содержания шкалы симптомов эндометриоза (SEMS)

[0945] Это качественное исследование было проведено у 15 женщин с эндометриозом и по меньшей мере легкой болью, связанной с эндометриозом, чтобы оценить понятность шкалы SEMS. Субъекты представляли различные расы, этнические группы и уровни образования, в том числе 7 (47%) с только полным средним образованием. В целом большинство испытуемых продемонстрировали правильную интерпретацию инструкций, элементов и вариантов ответа по всем протестированным показателям. В частности, первичные конечные точки NRS для степени тяжести дисменореи и NRS для степени тяжести NMPP были правильно интерпретированы 100% субъектов. Кроме того, все концепции, оцениваемые по шкале SEMS, были отмечены как релевантные 11 или более субъектами (> 73%); следующие три концепции были испытаны всеми 15 субъектами (100,0%): «боль в области таза», «обильное кровотечение» и «прием лекарств от боли в области таза». Для концепции боли в области таза наиболее значимым аспектом улучшения для субъектов было снижение тяжести (73% субъектов). В целом субъекты обнаружили, что было легко вспомнить свои симптомы в течение последних 24 часов (n = 14, 93,3%), периода оценки для NRS, используемого для сопервичных конечных точек. Потенциальные якоря для сопервичных конечных точек PGIC для дисменореи, PGIC для NMPP и PGA для боли также были интерпретированы как определенные для 100% субъектов. Из 14 субъектов, опрошенных по поводу PGIC, 11 (79%) не выразили затруднений в различении 7 категорий, что позволяет предположить, что большинство смогли различить различия на 1 категорию. Точно так же большинство (~ 93%) испытуемых не испытывали затруднений в различении 5 категорий PGA для боли. Удобство использования обоих устройств ePRO (телефона и планшета) было оценено очень высоко среди испытуемых. Содержание и понятность инструментов для получения оценки результатов лечения пациентами, в частности, показателей для сопервичных конечных точек и ключевой вторичной конечной точки, были подтверждены для опросника оценки боли EHP-30 без каких-либо серьезных пробелов в концепциях, включенных в опросник оценки боли EHP-30.

[0946] На ФИГ. 181 представлена сводка результатов когнитивного опроса для каждого уникального набора вариантов ответа. Чтобы оценить актуальность концепций, включенных в SEMS, участников спрашивали или спонтанно просили сообщить, испытывали ли они симптомы, включенные в SEMS. На ФИГ. 182 представлено краткое изложение каждой из концепций, измеренных SEMS, оцененных в данном примере,

вместе с количеством субъектов, которые сообщили об актуальности этой концепции. На ФИГ. 183A–C представлено сравнение симптомов, о которых сообщают субъекты, с результатами, сообщаемыми пациентами (PRO), такими как конечные точки, которые могут использоваться для оценки эффективности одного или нескольких методов лечения. В таблице 27 кратко представлены самоотчетные демографические данные субъектов в этом исследовании

Таблица 27. Демографическая информация

Характеристики	**Всего образцов (N = 15) n (%)**
Возраст (в годах)	
Диапазон	25–49
Среднее значение (СО)	33,87 (7,74)
Пол	
Женский	15 (100,0%)
Раса (все что подходит выбранному)	
Белый	11 (73,3%)
Черный или афроамериканец	4 (26,7%)
Этническая принадлежность	
Не испанского или латиноамериканского происхождения	13 (86,7%)
Испанского или латиноамериканского происхождения	2 (13,3%)
Высший уровень образования	
Выпускник средней школы (или эквивалент)	7 (46,7%)

ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0947] Вариант I-1. Комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения при лечении одного или нескольких из следующих состояний: миома матки,

эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение или боли, связанные с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом, у женщины в пременопаузе.

[0948] Вариант I-2. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-1, где лечение включает в себя пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0949] Вариант I-3. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-1 или вариантом осуществления I-2, где прогестин представляет собой норэтистерон или его соль в количестве от около 0,1 мг до около 0,5 мг.

[0950] Вариант I-4. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-3, в котором комбинированный препарат содержит от около 20 мг до около 50 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[0951] Вариант I-5. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-4, в котором комбинированный препарат содержит 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[0952] Вариант I-6. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-5, где комбинированный препарат содержит около 1 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола.

[0953] Вариант I-7. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-6, где прогестин представляет собой ацетат норэтистерона (NETA), и комбинированный препарат содержит около 0,5 мг NETA.

[0954] Вариант I-8. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-7, в котором комбинированный препарат содержит около 0,5 мг NETA, около 1 мг эстрадиола и около 40 мг N-(4-(1-(2,6-

дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[0955] Вариант I-9. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-8, где комбинированный препарат представляет собой единичную дозированную форму.

[0956] Вариант I-10. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-8, где комбинированный препарат содержит отдельные дозированные формы, которые вводятся совместно.

[0957] Вариант I-11. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-10, где перед введением комбинированного препарата лечение дополнительно включает в себя пероральное введение один раз в день от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере 4 последовательных недель и до 24 последовательных недель.

[0958] Вариант I-12. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-11, где комбинированный препарат предназначен для применения при лечении эндометриоза.

[0959] Вариант I-13. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-12, где комбинированный препарат предназначен для применения при лечении аденомиоза.

[0960] Вариант I-14. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-13, где комбинированный препарат предназначен для применения при лечении миомы матки.

[0961] Вариант I-15. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-14, где комбинированный препарат предназначен для применения при лечении обильных менструальных кровотечений.

[0962] Вариант I-16. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-15, где обильное менструальное кровотечение связано с незлокачественной этиологией.

[0963] Вариант I-17. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-15 или I-16, где обильное менструальное кровотечение связано с одним или несколькими из миомы матки, эндометриоза или аденомиоза.

[0964] Вариант I-18. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-17, где комбинированный препарат предназначен для применения при лечении боли, связанной с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом.

[0965] Вариант I-19. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-18, в котором боль связана с эндометриозом.

[0966] Вариант I-20. Комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения в способе поддержания минеральной плотности кости у женщины в пременопаузе, в котором женщина в пременопаузе получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли.

[0967] Вариант I-21. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-20, где способ содержитспособ включает в себя пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0968] Вариант I-22. Комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-

2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения при лечении одного или нескольких из следующих состояний: приливы, ночная потливость и другие вазомоторные симптомы у женщины в пременопаузе, в котором женщина в пременопаузе получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли.

[0969] Вариант I-23. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-22, где лечение включает в себя пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0970] Вариант I-24. Комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения в способе поддержания одного или более из следующих показателей: липидного профиля или диапазона уровней глюкозы в крови у женщины в пременопаузе, в котором женщина в пременопаузе получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли.

[0971] Вариант I-25. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-24, где способ включает в себя пероральное введение

комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0972] Вариант I-26. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-24 или I-25, в котором один или более из следующих показателей у женщины в пременопаузе: липидный профиль или диапазон уровней глюкозы в крови не изменяется клинически значимым образом после или во время лечения по сравнению с липидным профилем или диапазоном уровней глюкозы в крови до лечения.

[0973] Вариант I-27. Комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения в способе лечения одной или обеих из вульвовагинальной атрофии или вагинальной сухости у женщины в пременопаузе, в котором женщина в пременопаузе получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли.

[0974] Вариант I-28. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-27, где способ включает в себя пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0975] Вариант I-29. Комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения в способе лечения головной боли у женщины в пременопаузе, в котором

женщина в пременопаузе получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли.

[0976] Вариант I-30. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-29, где лечение включает в себя пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0977] Вариант I-31. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-29 или I-30, в котором головная боль представляет собой мигрень, связанную с менструальным циклом.

[0978] Вариант I-32. Комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения в способе контрацепции у женщины в пременопаузе.

[0979] Вариант I-33. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-32, где способ включает в себя пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0980] Вариант I-34. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-20 по I-33, где прогестин представляет собой норэтистерон или его соль в количестве от около 0,1 мг до около 0,5 мг.

[0981] Вариант I-35. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-20 по I-34, в котором комбинированный препарат содержит от около 20 мг до около 50 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-

тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[0982] Вариант I-36. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-20 по I-35, в котором комбинированный препарат содержит около 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[0983] Вариант I-37. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-20 по I-36, где комбинированный препарат представляет собой единичную дозированную форму.

[0984] Вариант I-38. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-20 по I-36, где комбинированный препарат содержит отдельные дозированные формы, которые вводятся совместно.

[0985] Вариант I-39. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-20 по I-38, где комбинированный препарат содержит около 1 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола.

[0986] Вариант I-40. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-20 по I-39, в котором прогестин представляет собой ацетат норэтистерона (NETA), и комбинация содержит около 0,5 мг NETA.

[0987] Вариант I-41. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-20 по I-40, в котором комбинированный препарат содержит около 0,5 мг NETA, около 1 мг эстрадиола и около 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[0988] Вариант I-42. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-20 по I-41, где перед введением комбинированного препарата способ дополнительно включает в себя пероральное введение один раз в день от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-

((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере 4 последовательных недель и до 24 последовательных недель.

[0989] Вариант I-43. Комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения в способе достижения аменореи у женщины в пременопаузе в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 недель.

[0990] Вариант I-44. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-43, где способ включает в себя пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0991] Вариант I-45. Комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения в способе повышения фертильности или препятствования выкидышам у женщины в пременопаузе, в котором женщина в пременопаузе получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли.

[0992] Вариант I-46. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-45, где способ включает в себя пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по

меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 последовательных недель и прекращение лечения на по меньшей мере 4 недели, пока женщина пытается или повторяет попытку зачатия.

[0993] Вариант I-47. Комбинированный препарат, содержащий от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; для одновременного или последовательного применения в способе лечения анемии у женщины в пременопаузе.

[0994] Вариант I-48. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-47, где способ включает в себя пероральное введение комбинированного препарата женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 последовательных недель.

[0995] Вариант I-49. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-43 по I-48, в котором женщина в пременопаузе испытывает обильное менструальное кровотечение.

[0996] Вариант I-50. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-49, где обильное менструальное кровотечение связано с незлокачественной этиологией.

[0997] Вариант I-51. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-43 по I-50, где у женщины в пременопаузе имеется одно или несколько из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение или симптомы, связанные с одним или несколькими из следующих состояний: миома матки, эндометриоз или аденомиоз.

[0998] Вариант I-52. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-51, где введение комбинированного препарата проводится один раз в день в течение по меньшей мере 48 последовательных недель, по меньшей мере 72 последовательных недель или по меньшей мере 96 последовательных недель.

[0999] Вариант I-53. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-52, где введение комбинированного препарата приостановлено для зачатия и беременности.

[01000] Вариант I-54. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-53, где введение возобновляется после родов.

[01001] Вариант I-55. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I54, где комбинированный препарат вводят перед приемом пищи.

[01002] Вариант I-56. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-55, где введение проводится по меньшей мере за 30 минут до еды или натощак.

[01003] Вариант I-57. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-56, где комбинированный препарат вводят по меньшей мере за 1 час до еды или по меньшей мере через 2 часа после еды.

[01004] Вариант I-58. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-1 по I-57, где комбинированный препарат вводят в виде одной или нескольких дозированных форм с немедленным высвобождением.

[01005] Вариант I-59. Комбинированный препарат, содержащий от около 65 мг до около 140 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 1,5 мг до около 5,0 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,5 мг до около 2,0 мг ацетата норэтистерона или другого прогестина; для одновременного или последовательного применения при лечении симптомов миомы матки или эндометриоза у женщины в пременопаузе.

[01006] Вариант I-60. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-59, в котором лечение включает в себя введение комбинированного препарата указанной женщине один раз в день.

[01007] Вариант I-61. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-59 или I-60, где введение комбинированного препарата подавляет эндометрий.

[01008] Вариант I-62. Комбинированный препарат для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-59 по I-61, где комбинированный препарат представляет собой единичную дозированную форму.

[01009] Вариант I-63. Комбинированный препарат, содержащий от около 65 мг до около 140 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли; от около 1,5 мг до около 5,0 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,5 мг до около 2,0 мг ацетата норэтистерона или другого прогестина; для одновременного или последовательного применения при лечении одного или нескольких из следующих состояний: приливы, ночная потливость, вазомоторные симптомы, отличные от приливов или ночной потливости, и потеря минеральной плотности кости у женщины в пременопаузе, у которой продолжают проявляться один или более из следующих симптомов: приливы и другие вазомоторные симптомы и потеря минеральной плотности кости, при пероральном введении один раз в день комбинации от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, около 1,0 мг эстрадиола и около 0,5 мг ацетата норэтистерона, причем лечение включает в себя введение комбинированного препарата указанной женщине в пременопаузе.

[01010] Вариант I-64. Комбинированный препарат для применения в соответствии с вариантом осуществления I-63, где введение комбинированного препарата подавляет ткани эндометрия.

[01011] Вариант I-65. Способ лечения одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз или аденомиоз у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, причем способ включает в себя пероральное введение женщине в пременопаузе один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-

ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[01012] Вариант I-66. Способ по варианту осуществления I-65, в котором прогестин представляет собой норэтистерон или его соль в количестве от около 0,1 мг до около 0,5 мг.

[01013] Вариант I-67. Способ по варианту осуществления I-65 или I-66, в котором комбинация содержит от около 20 мг до около 50 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[01014] Вариант I-68. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-67, в котором комбинация содержит около 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[01015] Вариант I-69. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-68, в котором комбинация содержит около 1 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола.

[01016] Вариант I-70. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-69, в котором прогестин представляет собой ацетат норэтистерона (NETA), и комбинация содержит около 0,5 мг NETA.

[01017] Вариант I-71. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-70, в котором комбинация содержит около 0,5 мг NETA, около 1 мг эстрадиола и около 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[01018] Вариант I-72. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-71, в котором комбинация представляет собой единичную дозированную форму.

[01019] Вариант I-73. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-71, в котором комбинация содержит отдельные дозированные формы, которые вводятся совместно.

[01020] Вариант I-74. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-73, в котором лечение приводит к одной или обеим из контрацепции и аменореи во время лечения.

[01021] Вариант I-75. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-74, в котором после по меньшей мере 4 последовательных недель введения комбинации выработка эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе подавляется.

[01022] Вариант I-76. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-75, в котором после по меньшей мере 4 последовательных недель введения комбинации концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл между суточными дозами комбинации.

[01023] Вариант I-77. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-76, в котором после по меньшей мере 4 последовательных недель введения комбинации выработка прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе подавляется.

[01024] Вариант I-78. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-77, в котором после по меньшей мере 4 последовательных недель введения комбинации концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации.

[01025] Вариант I-79. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-78, в котором перед введением комбинации способ дополнительно включает в себя пероральное введение один раз в день от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере 4 последовательных недель и до 24 последовательных недель.

[01026] Вариант I-80. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-79, в котором во время и/или после лечения у женщины в пременопаузе наблюдается улучшение одного или нескольких из следующих симптомов, которые выбраны из группы, состоящей из анемии, обильного менструального кровотечения, нерегулярных

менструаций, кровяных выделений, воспаления, боли, усталости, непроходимости мочевых путей, частого мочеиспускания, недержания мочи, запора, беспокойства, нарушений сна, качества жизни, повседневной деятельности, женской сексуальной дисфункции и депрессии.

[01027] Вариант I-81. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-80, в котором женщину в пременопаузе лечат от эндометриоза.

[01028] Вариант I-82. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-81, в котором женщину в пременопаузе лечат от аденомиоза.

[01029] Вариант I-83. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-82, в котором женщину в пременопаузе лечат от миомы матки.

[01030] Вариант I-84. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-83, в котором одно или оба из количества и размера миом матки уменьшаются во время и/или после лечения по сравнению с одним или обоими из количества и размера миом матки до лечения.

[01031] Вариант I-85. Способ лечения обильного менструального кровотечения у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, причем способ включает в себя пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[01032] Вариант I-86. Способ по варианту осуществления I-85, в котором обильное менструальное кровотечение связано с незлокачественной этиологией.

[01033] Вариант I-87. Способ по варианту осуществления I-85 или I-86, в котором обильное менструальное кровотечение связано с одним или несколькими из миомы матки, эндометриоза или аденомиоза.

[01034] Вариант I-88. Способ по любому из вариантов осуществления с I-85 по I-87, в котором у женщины в пременопаузе с миомой матки одно или оба из количества и

размера миом матки уменьшаются во время и/или после лечения по сравнению с одним или обоими из количества и размера миом матки до лечения.

[01035] Вариант I-89. Способ лечения боли, связанной с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом, у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, причем способ включает в себя пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[01036] Вариант I-90. Способ по варианту осуществления I-89, в котором боль связана с эндометриозом.

[01037] Вариант I-91. Способ по любому из вариантов осуществления с I-85 по I-90, где прогестин представляет собой норэтистерон или его соль в количестве от около 0,1 мг до около 0,5 мг.

[01038] Вариант I-92. Способ по любому из вариантов осуществления с I-85 по I-91, в котором комбинация содержит от около 20 мг до около 50 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[01039] Вариант I-93. Способ по любому из вариантов осуществления с I-85 по I-92, в котором комбинация содержит около 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[01040] Вариант I-94. Способ по любому из вариантов осуществления с I-85 по I-93, в котором комбинация представляет собой единичную дозированную форму.

[01041] Вариант I-95. Способ по любому из вариантов осуществления с I-85 по I-93, в котором комбинация содержит отдельные дозированные формы, которые вводятся совместно.

[01042] Вариант I-96. Способ по любому из вариантов осуществления с I-85 по I-95, в котором комбинация содержит около 1 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола.

[01043] Вариант I-97. Способ по любому из вариантов осуществления с I-85 по I-96, в котором прогестин представляет собой ацетат норэтистерона (NETA), и комбинация содержит около 0,5 мг NETA.

[01044] Вариант I-98. Способ по любому из вариантов осуществления с I-85 по I-97, в котором комбинация содержит около 0,5 мг NETA, около 1 мг эстрадиола и около 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[01045] Вариант I-99. Способ по любому из вариантов осуществления с I-85 по I-98, в котором лечение приводит к одной или обеим из контрацепции и аменореи во время лечения.

[01046] Вариант I-100. Способ по любому из вариантов осуществления с I-85 по I-99, в котором после по меньшей мере 4 последовательных недель введения комбинации выработка эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе подавляется.

[01047] Вариант I-101. Способ по любому из вариантов осуществления с I-21 по I-100, в котором после по меньшей мере 4 последовательных недель введения комбинации концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет от 20 пг/мл до 50 пг/мл между суточными дозами комбинации.

[01048] Вариант I-102. Способ по любому из вариантов осуществления с I-85 по I-101, в котором после по меньшей мере 4 последовательных недель введения комбинации выработка прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе подавляется.

[01049] Вариант I-103. Способ по любому из вариантов осуществления с I-85 по I-102, в котором после по меньшей мере 4 последовательных недель введения комбинации

концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации.

[01050] Вариант I-104. Способ по любому из вариантов осуществления с I-85 по I-103, в котором перед введением комбинации способ дополнительно включает в себя пероральное введение один раз в день от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере 4 последовательных недель и до 24 последовательных недель.

[01051] Вариант I-105. Способ по любому из вариантов осуществления с I-85 по I-104, в котором во время и/или после лечения у женщины в пременопаузе наблюдается улучшение одного или нескольких из следующих симптомов, которые выбраны из группы, состоящей из анемии, нерегулярных менструаций, кровяных выделений, воспаления, боли, усталости, непроходимости мочевых путей, частого мочеиспускания, недержания мочи, запора, беспокойства, нарушений сна, качества жизни, повседневной деятельности, женской сексуальной дисфункции и депрессии.

[01052] Вариант I-106. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-105, в котором после прекращения лечения указанная женщина в пременопаузе забеременеет или родит.

[01053] Вариант I-107. Способ по варианту I-106, в котором перед лечением женщина в пременопаузе испытывала один или несколько выкидышей, или невозможность забеременеть, или комбинацию таких состояний.

[01054] Вариант I-108. Способ поддержания минеральной плотности кости у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, причем способ включает в себя пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-

((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[01055] Вариант I-109. Способ лечения одного или нескольких из следующих состояний: приливы, ночная потливость или вазомоторные симптомы, отличные от приливов или ночной потливости, у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, причем способ включает в себя пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[01056] Вариант I-110. Способ поддержания одного или более из следующих показателей: липидный профиль или диапазон уровней глюкозы в крови у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, причем способ включает в себя пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-

тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; причем один или более из следующих показателей женщины в пременопаузе: липидный профиль или диапазон уровней глюкозы в крови не изменяется клинически значимым образом после или во время лечения по сравнению с липидным профилем или диапазоном уровней глюкозы в крови до лечения.

[01057] Вариант I-111. Способ лечения одного или обоих из следующих состояний: вульвовагинальная атрофия или вагинальная сухость у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, причем способ включает в себя пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[01058] Вариант I-112. Способ лечения головной боли у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, причем способ включает в себя пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или

соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[01059] Вариант I-113. Способ по варианту осуществления I-112, в котором головная боль представляет собой мигрень, связанную с менструальным циклом.

[01060] Вариант I-114. Способ контрацепции у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, причем способ включает в себя пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[01061] Вариант I-115. Способ по любому из вариантов осуществления с I-108 по I-114, где прогестин представляет собой норэтистерон или его соль в количестве от около 0,1 мг до около 0,5 мг.

[01062] Вариант I-116. Способ по любому из вариантов осуществления с I-108 по I-115, в котором комбинация содержит от около 20 мг до около 50 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[01063] Вариант I-117. Способ по любому из вариантов осуществления с I-108 по I-116, в котором комбинация содержит около 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[01064] Вариант I-118. Способ по любому из вариантов осуществления с I-108 по I-117, в котором комбинация представляет собой единичную дозированную форму.

[01065] Вариант I-119. Способ по любому из вариантов осуществления с I-108 по I-117, в котором комбинация содержит отдельные дозированные формы, которые вводятся совместно.

[01066] Вариант I-120. Способ по любому из вариантов осуществления с I-108 по I-119, в котором комбинация содержит около 1 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола.

[01067] Вариант I-121. Способ по любому из вариантов осуществления с I-108 по I-120, в котором прогестин представляет собой ацетат норэтистерона (NETA), и комбинация содержит около 0,5 мг NETA.

[01068] Вариант I-122. Способ по любому из вариантов осуществления с I-108 по I-121, в котором комбинация содержит около 0,5 мг NETA, около 1 мг эстрадиола и около 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли.

[01069] Вариант I-123. Способ по любому из вариантов осуществления с I-108 по I-122, в котором лечение приводит к одной или обеим из контрацепции и аменореи во время лечения.

[01070] Вариант I-124. Способ по любому из вариантов осуществления с I-108 по I-123, в котором после по меньшей мере 4 последовательных недель введения комбинации выработка эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе подавляется.

[01071] Вариант I-125. Способ по любому из вариантов осуществления с I-108 по I-124, в котором после по меньшей мере 4 последовательных недель введения комбинации концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет от 20 пг/мл до 50 пг/мл между суточными дозами комбинации.

[01072] Вариант I-126. Способ по любому из вариантов осуществления с I-108 по I-125, в котором после по меньшей мере 4 последовательных недель введения комбинации выработка прогестерона яичниками у женщины в пременопаузе подавляется.

[01073] Вариант I-127. Способ по любому из вариантов осуществления с I-108 по I-126, в котором после по меньшей мере 4 последовательных недель введения комбинации

концентрация прогестерона в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет менее чем около 5 нг/мл между суточными дозами комбинации.

[01074] Вариант I-128. Способ по любому из вариантов осуществления с I-108 по I-127, в котором у женщины в пременопаузе с миомой матки одно или оба из количества и размера миом матки уменьшаются во время и/или после лечения по сравнению с одним или обоими из количества и размера миом матки до лечения.

[01075] Вариант I-129. Способ по любому из вариантов осуществления с I-108 по I-128, в котором перед введением комбинации способ дополнительно включает в себя пероральное введение один раз в день от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере 4 последовательных недель и до 24 последовательных недель.

[01076] Вариант I-130. Способ по любому из вариантов осуществления с I-108 по I-129, в котором во время и/или после лечения у женщины в пременопаузе наблюдается улучшение одного или нескольких из следующих симптомов, которые выбраны из группы, состоящей из анемии, нерегулярных менструаций, кровяных выделений, воспаления, боли, усталости, непроходимости мочевых путей, частого мочеиспускания, недержания мочи, запора, беспокойства, нарушений сна, качества жизни, повседневной деятельности, женской сексуальной дисфункции и депрессии.

[01077] Вариант I-131. Способ достижения аменореи у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 недель, причем способ включает в себя пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[01078] Вариант I-132. Способ предотвращения выкидышей у женщины в период пременопаузы, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или более из

следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины, причем способ включает в себя пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; и прекращение лечения на по меньшей мере 4 недели, пока женщина повторно пытается зачать ребенка.

[01079] Вариант I-133. Способ повышения фертильности у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, которая получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли, причем способ включает в себя пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина; и прекращение лечения на срок по меньшей мере 4 недели, пока женщина в пременопаузе пытается зачать ребенка.

[01080] Вариант I-134. Способ по варианту осуществления I-133, в котором после прекращения лечения указанная женщина в пременопаузе забеременеет или родит.

[01081] Вариант I-135. Способ по варианту осуществления I-133 или I-134, в котором перед лечением женщины в пременопаузе испытывали один или несколько выкидышей, невозможность забеременеть или комбинацию таких состояний.

[01082] Вариант I-136. Способ лечения анемии у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, причем способ включает в себя пероральное введение женщине в пременопаузе, нуждающейся в этом, один раз в день в течение по меньшей мере 12 или по меньшей мере 24 последовательных недель комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[01083] Вариант I-137. Способ по любому из вариантов осуществления с I-131 по I-136, в котором женщина в пременопаузе испытывает обильное менструальное кровотечение.

[01084] Вариант I-138. Способ по варианту осуществления I-137, в котором обильное менструальное кровотечение связано с незлокачественной этиологией.

[01085] Вариант I-139. Способ по любому из вариантов осуществления с I-67 по I-138, в котором у женщины в пременопаузе имеется одно или несколько из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз, обильное менструальное кровотечение или симптомы, связанные с одним или несколькими из следующих состояний: миома матки, эндометриоз или аденомиоз.

[01086] Вариант I-140. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-139, в котором введение комбинации проводят один раз в день в течение по меньшей мере 48 последовательных недель, по меньшей мере 72 последовательных недель или по меньшей мере 96 последовательных недель.

[01087] Вариант I-141. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-140, в котором введение комбинации приостанавливается для зачатия и беременности.

[01088] Вариант I-142. Способ по варианту осуществления I-141, в котором введение возобновляется после родов.

[01089] Вариант I-143. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-142, в котором комбинация вводится перед приемом пищи.

[01090] Вариант I-144. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-143, в котором введение осуществляют по меньшей мере за 30 минут до еды или натощак.

[01091] Вариант I-145. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-144, в котором комбинацию вводят по меньшей мере за 1 час до еды или по меньшей мере через 2 часа после еды.

[01092] Вариант I-146. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-145, в котором комбинацию вводят в виде одной или нескольких дозированных форм с немедленным высвобождением.

[01093] Вариант I-147. Способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-146, в котором минеральная плотность кости женщины в пременопаузе во время и/или после лечения находится в пределах ± 2% от минеральной плотности кости женщины в пременопаузе до лечения.

[01094] Вариант I-148. Способ лечения женщины в пременопаузе с симптомами миомы матки или эндометриоза, причем способ включает в себя введение указанной женщине один раз в день комбинации, содержащей от около 65 мг до около 140 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 1,5 мг до около 5,0 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,5 мг до около 2,0 мг ацетата норэтистерона или другого прогестина, и причем введение комбинации подавляет эндометрий.

[01095] Вариант I-149. Способ по варианту осуществления I-148, в котором комбинация эффективна для лечения симптомов миомы матки или эндометриоза и уменьшения одного или нескольких побочных эффектов, включая один или несколько из следующих: приливы, ночная потливость, потеря минеральной плотности кости или вазомоторные симптомы, отличные от приливов или ночной потливости.

[01096] Вариант I-150. Способ по варианту осуществления I-148 или I-149, в котором комбинация представляет собой единичную дозированную форму.

[01097] Вариант I-151. Способ лечения женщины в пременопаузе, которая продолжает испытывать одно или более из следующего: приливы, ночная потливость, вазомоторные симптомы, отличные от приливов или ночной потливости, или потеря минеральной плотности кости, при пероральном введении один раз в день комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, около 1,0 мг эстрадиола и около 0,5 мг ацетата норэтистерона, причем способ включает в себя введение указанной женщине в пременопаузе комбинации, содержащей от около 65 мг до около 140 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли; от около 1,5 мг до около 5 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,5 мг до около 2,0 мг ацетата норэтистерона или другого прогестина, и причем введение комбинации подавляет ткань эндометрия.

[01098] Вариант I-152. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для лечения одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз или аденомиоз у женщины в пременопаузе.

[01099] Вариант I-153. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для лечения обильного менструального кровотечения у женщины в пременопаузе.

[01100] Вариант I-154. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина

для изготовления лекарственного препарата для лечения боли, связанной с миомой матки, эндометриозом или аденомиозом, у женщины в пременопаузе.

[01101] Вариант I-155. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для поддержания минеральной плотности кости у женщины в пременопаузе.

[01102] Вариант I-156. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для лечения одного или более из следующих состояний: приливы, ночная потливость или вазомоторные симптомы, отличные от приливов или ночной потливости, у женщины в пременопаузе.

[01103] Вариант I-157. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для поддержания одного или обоих из липидного профиля или диапазона уровней глюкозы в крови у женщины в пременопаузе.

[01104] Вариант I-158. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для лечения одного или более из следующих состояний: вульвовагинальная атрофия или вагинальная сухость у женщины в пременопаузе.

[01105] Вариант I-159. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина

для изготовления лекарственного препарата для лечения головной боли у женщины в пременопаузе.

[01106] Вариант I-160. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для контрацепции у женщины в пременопаузе.

[01107] Вариант I-161. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-155 по I-160, в котором женщина в пременопаузе получала лечение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевиной от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение.

[01108] Вариант I-163. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для достижения аменореи у женщины в пременопаузе.

[01109] Вариант I-164. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для предотвращения выкидышей у женщины в пременопаузе.

[01110] Вариант I-165. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для повышения фертильности у женщины в пременопаузе.

[01111] Вариант I-166. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата для лечения анемии у женщины в пременопаузе.

[01112] Вариант I-167. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-152 по I-166, в котором лекарственный препарат содержит от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 0,5 мг до около 2 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,01 мг до около 5 мг прогестина.

[01113] Вариант I-168. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и ацетата норэтистерона или другого прогестина для изготовления лекарственного препарата для лечения симптомов миомы матки или эндометриоза у женщины в пременопаузе.

[01114] Вариант I-169. Применение в соответствии с вариантом осуществления I-168, в котором лекарственный препарат содержит от около 65 мг до около 140 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 1,5 мг до около 5,0 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,5 мг до 2,0 мг ацетата норэтистерона или другого прогестина.

[01115] Вариант I-170. Применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и ацетата норэтистерона или другого прогестина для изготовления лекарственного препарата для лечения женщины в пременопаузе, которая продолжает испытывать одно или более из

следующего: приливы, ночная потливость, потеря минеральной плотности кости или вазомоторные симптомы, отличные от приливов или ночной потливости, при пероральном введении один раз в день комбинации, содержащей от около 10 мг до около 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли, около 1,0 мг эстрадиола и около 0,5 мг ацетата норэтистерона, при этом лекарственный препарат содержит от около 65 мг до около 140 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли; от около 1,5 мг до около 5,0 мг эстрадиола или соответствующее количество эквивалента эстрадиола и от около 0,5 мг до 2,0 мг ацетата норэтистерона или другого прогестина.

[01116] Вариант I-171. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по любому из вариантов осуществления с I-1 по I-11, с I-14 по I-18 или с I-20 по I-64; или способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-80, с I-83 по I-89 или с I-91 по I-151; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-152 по I-170, где у женщины в пременопаузе достигается объем менструальной кровопотери <80 мл во время лечения; или по меньшей мере 50% снижение по сравнению с исходным значением объема менструальной кровопотери во время лечения по сравнению с таковым до начала лечения; или ее показатель PBAC составляет менее 10 во время лечения; или любые их комбинации.

[01117] Вариант I-172. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по варианту осуществления I-171; или способ по варианту осуществления I-171; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с вариантом осуществления I-

171, где у женщины в пременопаузе достигается объем менструальной кровопотери <80 мл во время лечения; или по меньшей мере 50% снижение по сравнению с исходным значением объема менструальной кровопотери во время лечения по сравнению с таковым до начала лечения; или ее показатель PBAC составляет менее 10 во время лечения; или любые их комбинации в течение по меньшей мере 30 недель, в течение по меньшей мере 24 недель или в течение по меньшей мере 12 недель от начала лечения.

[01118] Вариант I-173. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по одному из вариантов осуществления с I-1 по I-11, с I-14 по I-18, с I-20 по I-64, I-171 или I-172; или способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-80, с I-83 по I-89, с I-91 по I-151, I-171 или I-172; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-152 по I-170, I-171 или I-172, в котором у женщины в период пременопаузы максимальный показатель NRS составляет 1 или менее для боли при миоме матки после начала лечения; или у нее наблюдается увеличение количества дней с показателем NRS 0 после начала лечения по сравнению с показателями до начала лечения; или ее средний показатель NRS в течение 35 дней во время лечения уменьшился по меньшей мере на 30% после начала лечения.

[01119] Вариант I-174. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по варианту осуществления с I-173; или способ по варианту осуществления I-173; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с вариантом осуществления I-173, в котором у женщины в период пременопаузы максимальный показатель NRS составляет 1 или менее для боли при миоме матки через 6 недель, 8 недель или 10 недель после начала лечения; или у нее увеличилось количество дней с показателем NRS равным 0 через 6 недель, 8 недель или 10 недель после начала лечения по сравнению со сроками в 6 недель, 8 недель или 10 недель непосредственно перед началом лечения; или ее средний

показатель NRS за 35 дней во время лечения снизился по меньшей мере на 30% в течение 6 недель, 8 недель или 10 недель после начала лечения.

[01120] Вариант I-175. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по варианту осуществления с I-174; или способ по варианту осуществления I-174; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с вариантом осуществления I-174, в котором у женщины в пременопаузе максимальный показатель NRS для боли, связанной с миомой матки, составлял ≥ 4 в течение 6 недель, 8 недель или 10 недель непосредственно перед началом лечения.

[01121] Вариант I-176. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по одному из вариантов осуществления с I-1 по I-11, с I-14 по I-18, с I-20 по I-64 или с I-171 по I-175; или способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-80, с I-83 по I-89, с I-91 по I-151 или с I-171 по I-175; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-152 по I-169 или с I-171 по I-175, в котором у женщины в период пременопаузы был повышен уровень гемоглобина на ≥ 1 г/дл во время лечения по сравнению с показателями до начала лечения.

[01122] Вариант I-177. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по варианту осуществления с I-176; или способ по варианту осуществления I-176; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с вариантом осуществления I-176, в котором повышение уровня гемоглобина состоялось в течение 20 недель, 24 недель или 28 недель от начала лечения.

[01123] Вариант I-178. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по одному из вариантов осуществления с I-1 по I-11, с I-14 по I-18, с I-20 по I-64 или с I-171 по I-177; или способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-80, с I-83 по I-89, с I-91 по I-151 или с I-171 по I-177; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-152 по I-169 или с I-171 по I-177, в котором женщина в пременопаузе испытывает снижение влияния миомы матки согласно оценке по шкале UFS-QOL; уменьшение негативного влияния миомы матки на физическую активность согласно оценке по шкале UFS-QOL; уменьшение негативного воздействия миомы матки на социальную активность согласно оценке по шкале UFS-QOL; уменьшение смущения, вызванного миомой матки, согласно оценке по шкале UFS-QOL; уменьшение симптомов, связанных с миомой матки, согласно оценке по шкале тяжести симптомов UFS-QOL; уменьшение проблем качества жизни, связанных с миомой матки, согласно оценке по шкале качества жизни, связанного со здоровьем, UFS-QOL; изменение по сравнению с исходным значением функции, связанной с миомой матки, на основании общей оценки пациента (PGA); уменьшение симптомов миомы матки на основании данных PGA; изменение по сравнению с исходным значением физической активности, измеряемое по шкале опросника воздействия меноррагии; изменение по сравнению с исходным значением социальной и досуговой активности, измеряемое по шкале опросника воздействия меноррагии; уменьшение объема матки или уменьшение объема миомы матки.

[01124] Вариант I-179. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по варианту осуществления I-178; или способ по варианту осуществления I-178; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с вариантом осуществления I-178, в котором снижение или изменение составляет по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по

меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100% или более.

[01125] Вариант I-180. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по варианту осуществления I-178 или I-179; или способ по варианту осуществления I-178 или I-179; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с вариантом осуществления I-178 или I-179, в котором снижение или изменение состоялось в течение 6 недель, в течение 12 недель, в течение 18 недель, в течение 24 недель или в течение 30 недель от начала лечения.

[01126] Вариант I-181. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по любому из вариантов осуществления с I-1 по I-12 или с I-15 по I-64; или способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-81, с I-85 по I-87, с I-89 по I-127 или с I-129 по I-151; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-152 по I-169 или с I-171 по I-177, в котором у женщины в пременопаузе наблюдается уменьшение дисменореи, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением показателя NRS для дисменореи; уменьшение боли, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением показателя NRS для NMPP; уменьшение диспареунии, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением показателя NRS для диспареунии; уменьшение функциональной недостаточности диспареунии, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением по шкале sB&B; уменьшение боли, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением показателя тяжести на основании PGA для боли; уменьшение нарушения функции, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением на основании PGA для функции; имеется улучшение, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением в каждом из неболевых разделов EHP-30 (контроль и бессилие, социальная поддержка, эмоциональное благополучие и самооценка); уменьшение функционального

нарушения дисменореи, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением по шкале sB&B; снижение функциональных нарушений NMPP, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением по шкале sB&B; или уменьшение боли, измеряемое по изменению по сравнению с исходным значением показателя болевого раздела EHP-30, причем исходное значение определяется в течение 6 недель, 8 недель или 10 недель непосредственно перед началом лечения.

[01127] Вариант I-182. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по любому из вариантов осуществления с I-1 по I-12 или с I-15 по I-64; или способ по любому из вариантов осуществления с I-65 по I-81, с I-85 по I-87, с I-89 по I-127 или с I-129 по I-151; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-152 по I-169 или с I-171 по I-177, в котором женщина в пременопаузе показывает лучшие или намного лучшие показатели PGIC для дисменореи; показывает лучшие или намного лучшие показатели PGIC для NMPP; показывает лучшие или намного лучшие показатели PGIC для диспареунии по сравнению с 6 неделями, 8 неделями или 10 неделями непосредственно перед началом лечения.

[01128] Вариант I-183. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по варианту осуществления I-181 или I-182; или способ по варианту осуществления I-181 или I-182; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с вариантом осуществления I-181 или I-182, в котором снижение или изменение составляет по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100% или более.

[01129] Вариант I-184. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по любому из вариантов осуществления с I-181 по I-183; или способ по любому из вариантов осуществления с I-181 по I-183; или применение N-(4-

(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с любым из вариантов осуществления с I-181 по I-183, в котором снижение или изменение состоялось в течение 6 недель, в течение 12 недель, в течение 18 недель, в течение 24 недель или в течение 30 недель от начала лечения.

[01130] Вариант I-185. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по любому из вариантов осуществления с I-1 по I-11, I-18 или I-19; или способ по любому из вариантов осуществления I-80, с I-89 по I-107 или I-130; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с вариантом осуществления I-154, в котором боль представляет собой хроническую боль.

[01131] Вариант I-186. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по любому из вариантов осуществления с I-1 по I-11, I-18 или I-19; или способ по любому из вариантов осуществления I-80, с I-89 по I-107 или I-130; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с вариантом осуществления I-154, в котором боль представляет собой диспареунию.

[01132] Вариант I-187. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по любому из вариантов осуществления с I-1 по I-11, I-18 или I-19; или способ по любому из вариантов осуществления I-80, с I-89 по I-107 или I-130; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с вариантом осуществления I-154, в котором боль представляет собой боль при дефекации.

[01133] Вариант I-188. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по любому из вариантов осуществления с I-1 по I-11, I-18 или I-19; или способ по любому из вариантов осуществления I-80, с I-89 по I-107 или I-130; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с вариантом осуществления I-154, в котором боль представляет собой боль при мочеиспускании.

[01134] Вариант I-189. Комбинированный препарат для одновременного или последовательного применения по любому из вариантов осуществления с I-32 по I-42; или способ по любому из вариантов осуществления с I-114 по I-130; или применение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина для изготовления лекарственного препарата в соответствии с вариантом осуществления I-160, в котором женщина в пременопаузе получает лечение от одного или более из следующих состояний: миома матки, эндометриоз, аденомиоз или обильное менструальное кровотечение, введением N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующего количества ее фармацевтически приемлемой соли.

[01135] Вариант II-1. Способ лечения миомы матки у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 2 последовательных недель (14 дней) или больше в течение периода лечения от 10 мг до 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01136] Вариант II-2. Способ уменьшения менструальной кровопотери у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в

течение 2 последовательных недель (14 дней) или больше в течение периода лечения от 10 мг до 60 мг в день N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01137] Вариант II-3. Способ подавления половых гормонов у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 2 последовательных недель (14 дней) или больше в течение периода лечения от 10 мг до 60 мг в день N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01138] Вариант II-4. Способ уменьшения потери минеральной плотности кости у субъекта, вызванной введением антагониста ГнРГ субъекту, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 2 последовательных недель (14 дней) или больше в течение периода лечения от 10 мг до 60 мг в день N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01139] Вариант II-5. Способ облегчения вазомоторных симптомов или приливов у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 2 последовательных недель (14 дней) или больше в течение периода лечения от 10 мг до 60 мг в день N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-

ил)фенил)-N'-метоксимочевины и от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01140] Вариант II-6. Способ облегчения вазомоторных симптомов или приливов у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 2 последовательных недель (14 дней) или больше в течение периода лечения от 10 мг до 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины; от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата и от 0,05 мг до 10 мг дополнительного соединения, выбранного из группы, состоящей из габапентина, прегабалина, венлафаксина, флуоксетина, пароксетина и аспирина. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01141] Вариант II-7. Способ уменьшения симптомов пониженного либидо у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 2 последовательных недель (14 дней) или больше в течение периода лечения от 10 мг до 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины; от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата и от 0,05 мг до 10 мг по меньшей мере одного агониста рецептора 5-HT_{1a}. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01142] Вариант II-8. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором достигается ФК-профиль, при котором среднее значение $AUC_{(0\text{-tau})}$ в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза (150%) при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01143] Вариант II-9. Способ по варианту осуществления II-8, в котором по меньшей мере в 1,5 раза означает в 2 раза или больше.

[01144] Вариант II-10. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором период лечения составляет 4 последовательных недели (28 дней) или более.

[01145] Вариант II-11. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором период лечения составляет 8 последовательных недель (56 дней) или более.

[01146] Вариант II-12. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором период лечения составляет 12 последовательных недель (84 дня) или более.

[01147] Вариант II-13. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором период лечения составляет 24 недели (168 дней) или более.

[01148] Вариант II-14. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором период лечения составляет 52 недели (364 дня) или более.

[01149] Вариант II-15. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором введение является ежедневным и непрерывным в течение по меньшей мере 48 недель для достижения хронического статуса.

[01150] Вариант II-16. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-13, в котором введение осуществляется перед приемом пищи.

[01151] Вариант II-17. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-13, в котором введение осуществляется по меньшей мере за 1 час до еды или по меньшей мере через 2 часа после еды.

[01152] Вариант II-18. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-13, в котором введение осуществляют по меньшей мере за 30 минут до еды или натощак.

[01153] Вариант II-19. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-13, в котором введение осуществляется без каких-либо требований к отсутствию пищи.

[01154] Вариант II-20. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-18, в котором при введении натощак среднее значение C_{max} находится в диапазоне от 5 нг/мл до 35 нг/мл.

[01155] Вариант II-21. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-18, в котором при введении натощак среднее значение $AUC_{(0-24)}$ в плазме составляет от 50 нг·ч/мл до 200 нг·ч/мл.

[01156] Вариант II-22. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором введение осуществляется по меньшей мере два раза в день.

[01157] Вариант II-23. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором средний период полувыведения из плазмы ($T_{1/2}$) составляет от около 37 до около 42 часов в соответствии с измерениями, выполненными в конце периода лечения.

[01158] Вариант II-24. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором гормон-заместительный препарат находится в количестве до около 5 мг.

[01159] Вариант II-25. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором гормон-заместительный препарат находится в количестве от 0,05 мг до 2,5 мг в день.

[01160] Вариант II-26. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором гормон-заместительный препарат выбирают из группы, состоящей из эстрогена, прогестагена и комбинации подобных.

[01161] Вариант II-27. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором гормон-заместительный препарат представляет собой комбинацию 1 мг эстрадиола и 0,5 мг NETA.

[01162] Вариант II-28. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором гормон-заместительный препарат представляет собой комбинацию 1,5 мг эстрадиола и 0,5 мг NETA.

[01163] Вариант II-29. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором гормон-заместительный препарат представляет собой комбинацию 2 мг эстрадиола и 0,5 мг NETA.

Вариант II-30. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором гормон-заместительный препарат представляет собой 5 мг NETA.

[01164] Вариант II-31. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором гормон-заместительный препарат представляет собой прогестин.

[01165] Вариант II-32. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором введение осуществляется перорально.

[01166] Вариант II-33. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором введение осуществляется посредством трансдермального пластыря, спрея или имплантата.

[01167] Вариант II-34. Способ по варианту осуществления II-7, в котором по меньшей мере один агонист рецептора 5-HT_{1a} содержит флибансерин.

[01168] Вариант II-35. Способ по варианту осуществления II-5, в котором количество гормон-заместительного препарата, вводимого субъекту, уменьшается за период лечения.

[01169] Вариант II-36. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7, в котором субъектом является женщина в пременопаузе.

[01170] Вариант II-37. Способ по варианту осуществления II-32, в котором введение осуществляется в виде таблетки, капсулы, каплеты, пилюли, гранулы, порошка, пастилки, жевательной резинки или растворяющейся в полости рта пленки.

[01171] Вариант II-38. Способ лечения миомы матки у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 2 последовательных недель (14 дней) или больше в течение периода лечения пероральной дозы, содержащей от 10 мг до 60 мг в день N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины, причем пероральная доза имеет ФК-профиль, в котором среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при измерениях с первого до последнего дня периода лечения. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01172] Вариант II-39. Способ уменьшения менструальной кровопотери у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 2 последовательных недель (14 дней) или больше в течение периода лечения пероральной дозы, содержащей от 10 мг до 60 мг в день N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины, причем пероральная

доза имеет ФК-профиль, в котором среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при измерениях с первого до последнего дня периода лечения. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01173] Вариант II-40. Способ подавления половых гормонов у субъекта, прием способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 2 последовательных недель (14 дней) или больше в течение периода лечения пероральной дозы, содержащей от 10 мг до 60 мг в день N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины, причем пероральная доза имеет ФК-профиль, в котором среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при измерениях с первого до последнего дня периода лечения. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01174] Вариант II-41. Способ уменьшения потери минеральной плотности кости у субъекта, вызванный введением субъекту антагониста ГнРГ, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 2 последовательных недель (14 дней) или больше в течение периода лечения пероральной дозы, содержащей от 10 мг до 60 мг в день N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины, и гормон-заместительного препарата, причем пероральная доза имеет ФК-профиль, в котором среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при измерениях с первого до последнего дня периода лечения. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01175] Вариант II-42. Способ облегчения вазомоторных симптомов или приливов у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в

день в течение 2 последовательных недель (14 дней) или больше в течение периода лечения пероральной дозы, содержащей от 10 мг до 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата, причем пероральная доза имеет ФК-профиль, в котором среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при измерениях с первого до последнего дня периода лечения В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01176] Вариант II-43. Способ по варианту осуществления II-42, в котором пероральная доза дополнительно содержит от 0,05 мг до 10 мг дополнительного соединения, выбранного из группы, состоящей из габапентина, прегабалина, венлафаксина, флуоксетина, пароксетина и аспирина.

[01177] Вариант II-44. Способ уменьшения симптомов пониженного либидо у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 2 последовательных недель (14 дней) или больше в течение периода лечения пероральной дозы, содержащей от 10 мг до 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата; и от 0,05 мг до 10 мг по меньшей мере одного агониста рецептора $5\text{-}HT_{1a}$, причем пероральная доза имеет ФК-профиль, в котором среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при измерениях с первого до последнего дня периода лечения В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01178] Вариант II-45. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором по меньшей мере в 1,5 раза означает по меньшей мере в 2 раза или больше.

[01179] Вариант II-46. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором период лечения составляет 4 последовательных недели (28 дней) или более.

[01180] Вариант II-47. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором период лечения составляет 8 последовательных недель (56 дней) или более.

[01181] Вариант II-48. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором период лечения составляет 12 последовательных недель (84 дня) или более.

[01182] Вариант II-49. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором период лечения составляет 24 недели (168 дней) или более.

[01183] Вариант II-50. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором период лечения составляет 52 недели (364 дня) или более.

[01184] Вариант II-51. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором введение осуществляется перед приемом пищи.

[01185] Вариант II-52. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором введение осуществляется по меньшей мере за 1 час до еды или по меньшей мере через 2 часа после еды.

[01186] Вариант II-53. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором введение осуществляют по меньшей мере за 30 минут до еды или натощак.

[01187] Вариант II-54. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором введение осуществляется без каких-либо требований к отсутствию пищи.

[01188] Вариант II-55. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме выше при введении перед приемом пищи, чем при введении после приема пищи через по меньшей мере 30 минут.

[01189] Вариант II-56. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором среднее значение C_{max} выше при введении перед приемом пищи, чем при введении после приема пищи.

[01190] Вариант II-57. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором пероральная дозировка представляет собой пероральную дозированную форму с фиксированной комбинацией, которая содержит от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата.

[01191] Вариант II-58. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором введение осуществляется по меньшей мере два раза в день.

[01192] Вариант II-59. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором пероральная дозировка представляет собой твердую пероральную дозировку.

[01193] Вариант II-60. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором пероральная дозировка имеет профиль немедленного высвобождения.

[01194] Вариант II-61. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором среднее значение $T_{1/2}$ в плазме составляет от около 37 до около 42 часов в соответствии с измерениями, выполненными в конце периода лечения.

[01195] Вариант II-62. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, дополнительно включающий в себя совместное введение субъекту гормон-заместительного препарата.

[01196] Вариант II-63. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 2 последовательных недель или более за период лечения менструальная кровопотеря у субъекта в соответствии с общей графической оценкой величины менструальной кровопотери (PBAC) составляет менее чем 10 в соответствии с измерениями, выполненными в конце периода лечения.

[01197] Вариант II-64. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением среднего общего показателя PBAC с 6 по 12 недели составляет по меньшей мере 3-кратное снижение.

[01198] Вариант II-65. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением среднего общего показателя PBAC с 6 по 12 недели составляет по меньшей мере 3,5-кратное снижение.

[01199] Вариант II-66. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением среднего общего показателя PBAC с 6 по 12 недели составляет по меньшей мере 5-кратное снижение.

[01200] Вариант II-67. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением среднего общего показателя PBAC с 6 по 12 недели составляет 3,0–5,0-кратное снижение.

[01201] Вариант II-68. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель у субъекта общий показатель PBAC равен нулю в конце периода лечения.

[01202] Вариант II-69. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель у субъекта общий показатель PBAC равен нулю по измерениям в течение одного из следующих периодов: недели со 2 по 6, недели с 6 по 12 и недели со 2 по 12 периода лечения.

[01203] Вариант II-70. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель у субъекта уменьшается объем миомы после лечения в течение 14, 28, 56, 84, 168 или 364 последовательных дней.

[01204] Вариант II-71. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением среднего объема миомы составляет по меньшей мере 3,5-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01205] Вариант II-72. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением среднего объема миомы составляет по меньшей мере 4-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01206] Вариант II-73. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением среднего объема миомы составляет 3,5–6,5-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01207] Вариант II-74. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением среднего объема матки составляет по меньшей мере 4-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01208] Вариант II-75. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением среднего объема матки составляет по меньшей мере 4,5-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01209] Вариант II-76. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением среднего объема матки составляет 4,0–7,0-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01210] Вариант II-77. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение среднего значения показателей по числовой оценочной шкале (NRS) в недели с 6 по 12 составляет уменьшение болевых симптомов, связанных с миомой матки, в 0,1 раза.

[01211] Вариант II-78. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение среднего значения показателей NRS в недели с 6 по 12 составляет уменьшение болевых симптомов, связанных с миомой матки, в 0,1–2,0 раза.

[01212] Вариант II-79. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение среднего показателя качества жизни при симптомах миомы матки (UFS-QOL) составляет по меньшей мере 1-кратное снижение тяжести симптомов при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01213] Вариант II-80. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение среднего показателя UFS-QOL составляет по меньшей мере 2-кратное снижение тяжести симптомов при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01214] Вариант II-81. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение среднего показателя UFS-QOL составляет по меньшей мере 2,5-кратное снижение тяжести симптомов при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01215] Вариант II-82. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение среднего

показателя UFS-QOL составляет 1,0–6,0-кратное снижение тяжести симптомов при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01216] Вариант II-83. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением средней концентрации гемоглобина в крови составляет по меньшей мере 3-кратное увеличение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01217] Вариант II-84. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением средней концентрации гемоглобина в крови составляет по меньшей мере 3,5-кратное увеличение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01218] Вариант II-85. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением средней концентрации гемоглобина в крови составляет по меньшей мере 3,8-кратное увеличение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01219] Вариант II-86. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением средней концентрации гемоглобина в крови составляет по меньшей мере 3,0–6,0-кратное увеличение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01220] Вариант II-87. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя гематокрита в крови составляет по меньшей мере 3,0-кратное увеличение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01221] Вариант II-88. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя гематокрита в крови составляет по

меньшей мере 3,5-кратное увеличение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01222] Вариант II-89. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя гематокрита в крови составляет по меньшей мере 4,2-кратное увеличение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01223] Вариант II-90. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя гематокрита в крови составляет по меньшей мере 3,0–7,0-кратное увеличение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01224] Вариант II-91. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением средней концентрации железа в крови составляет по меньшей мере 6,0-кратное увеличение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01225] Вариант II-92. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением средней концентрации железа в крови составляет по меньшей мере 8,0-кратное увеличение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01226] Вариант II-93. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением средней концентрации железа в крови составляет по меньшей мере 9,0-кратное увеличение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01227] Вариант II-94. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением средней концентрации железа в крови составляет по

меньшей мере 6,0–16,0-кратное увеличение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01228] Вариант II-95. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением средней концентрации ферритина в крови составляет по меньшей мере 2,0-кратное увеличение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01229] Вариант II-96. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением средней концентрации ферритина в крови составляет по меньшей мере 2,5-кратное увеличение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01230] Вариант II-97. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением средней концентрации ферритина в крови составляет по меньшей мере 3,0-кратное увеличение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01231] Вариант II-98. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением средней концентрации ферритина крови составляет по меньшей мере 2,0–6,0-кратное увеличение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01232] Вариант II-99. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке составляет по меньшей мере 3,0-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01233] Вариант II-100. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации ЛГ составляет по меньшей

мере 4,0-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01234] Вариант II-101. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации ЛГ составляет по меньшей мере 4,7-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01235] Вариант II-102. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации ЛГ составляет по меньшей мере 3,0–9,0-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01236] Вариант II-103. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) составляет по меньшей мере 1,0-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01237] Вариант II-104. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации ФСГ составляет по меньшей мере 1,5-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01238] Вариант II-105. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации ФСГ составляет по меньшей мере 2,1-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01239] Вариант II-106. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации ФСГ составляет по меньшей

мере 1,0–5,0-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01240] Вариант II-107. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации эстрадиола (E_2) составляет по меньшей мере 0,2-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01241] Вариант II-108. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации E2 составляет по меньшей мере 0,8-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01242] Вариант II-109. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации E2 составляет по меньшей мере 1,0-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01243] Вариант II-110. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации E_2 составляет по меньшей мере 0,2–3,2-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01244] Вариант II-111. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации прогестерона (P) составляет по меньшей мере 0,5-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01245] Вариант II-112. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации P составляет по меньшей мере 0,8-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01246] Вариант II-113. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации P составляет по меньшей мере 1,2-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01247] Вариант II-114. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение 12 последовательных недель изменение по сравнению с исходным значением срединной концентрации P составляет по меньшей мере 0,5–4,0-кратное уменьшение при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01248] Вариант II-115. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение по меньшей мере 2 последовательных недель и совместного введения от 0,01 мг до 5 мг в день по меньшей мере одного из эстрогена и прогестагена потеря минеральной плотности кости составляет менее 5% с первого до последнего дня периода лечения.

[01249] Вариант II-116. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение по меньшей мере 2 последовательных недель и совместного введения от 0,01 мг до 5 мг в день по меньшей мере одного из эстрогена и прогестагена потеря минеральной плотности кости составляет менее 2% с первого до последнего дня периода лечения.

[01250] Вариант II-117. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором после введения 40 мг в день в течение по меньшей мере 2 последовательных недель и совместного введения от 0,01 мг до 5 мг в день по меньшей мере одного из эстрогена и прогестагена потеря минеральной плотности кости снижается по меньшей мере на 50% по сравнению с отсутствием одновременного введения от 0,01 мг до 5 мг в день по меньшей мере одного из эстрогена и прогестагена.

[01251] Вариант II-118. Способ по вариантам осуществления с II-38 по II-44, в котором пероральная дозировка выбрана из группы, состоящей из таблетки, капсулы, каплеты, пилюли, гранулы, порошка, пастилки, жевательной резинки и растворяющейся в полости рта пленки.

[01252] Вариант II-119. Способ по варианту осуществления II-44, в котором по меньшей мере один агонист рецептора 5-HT_{1a}содержит флибансерин.

[01253] Вариант II-120. Способ по вариантам осуществления с II-1 по II-7 и с II-41 по II-44, в котором введение гормон-заместительного препарата осуществляется в виде отдельной лекарственной формы.

[01254] Вариант II-121. Способ по вариантам осуществления с II-41 по II-44, в котором пероральная дозировка представляет собой пероральную дозированную форму с фиксированной комбинацией.

[01255] Вариант III-1. Способ лечения эндометриоза у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 7 последовательных дней или больше в течение периода лечения от 10 мг до 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01256] Вариант III-2. Способ облегчения боли, связанной с эндометриозом, у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 7 последовательных дней или больше в течение периода лечения от 10 мг до 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01257] Вариант III-3. Способ снижения менструального кровотечения, связанного с эндометриозом, у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 7 последовательных дней или больше в течение периода лечения от 10 мг до 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-

3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01258] Вариант III-4. Способ подавления половых гормонов у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 7 последовательных дней или больше в течение периода лечения от 10 мг до 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01259] Вариант III-5. Способ уменьшения потери минеральной плотности кости у субъекта, вызванной введением антагониста ГнРГ субъекту, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 7 последовательных дней или больше в течение периода лечения от 10 мг до 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01260] Вариант III-6. Способ облегчения вазомоторных симптомов или приливов у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 14 последовательных дней или больше в течение периода лечения от 10 мг до 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01261] Вариант III-7. Способ облегчения вазомоторных симптомов или приливов у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 14 последовательных дней или больше в течение периода лечения от 10 мг до 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины; от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата и от 0,05 мг до 10 мг по меньшей мере одного дополнительного соединения, выбранного из группы, состоящей из габапентина, прегабалина, венлафаксина, флуоксетина, пароксетина и аспирина. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01262] Вариант III-8. Способ уменьшения симптомов пониженного либидо у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 14 последовательных дней или больше в течение периода лечения от 10 мг до 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины; от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата и от 0,05 мг до 10 мг по меньшей мере одного агониста рецептора $5\text{-}HT_{1a}$. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01263] Вариант III-9. Способ по вариантам осуществления от III-1 до III-8, в котором при измерении от первого до последнего дня периода лечения достигается профиль ФК, при котором среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза.

[01264] Вариант III-10. Способ по варианту осуществления III-9, в котором по меньшей мере в 1,5 раза означает в 2 раза или больше.

[01265] Вариант III-11. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором период лечения составляет 14 дней или более.

[01266] Вариант III-12. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором период лечения составляет 28 дней или более.

[01267] Вариант III-13. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором период лечения составляет 56 дней или более.

[01268] Вариант III-14. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором период лечения составляет 12 недель (84 дня) или более.

[01269] Вариант III-15. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором период лечения составляет 24 недели (168 дней) или более.

[01270] Вариант III-16. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором период лечения составляет 52 недели (364 дня) или более.

[01271] Вариант III-17. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором введение является ежедневным и непрерывным в течение по меньшей мере 48 недель для достижения хронического статуса.

[01272] Вариант III-18. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором введение осуществляется перед приемом пищи.

[01273] Вариант III-19. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором введение осуществляется по меньшей мере за 1 час до еды или по меньшей мере через 2 часа после еды.

[01274] Вариант III-20. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором введение осуществляют по меньшей мере за 30 минут до еды или натощак.

[01275] Вариант III-21. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором введение осуществляется без каких-либо требований к отсутствию пищи.

[01276] Вариант III-22. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором при введении натощак среднее значение C_{max} находится в диапазоне от 5 нг/мл до 35 нг/мл.

[01277] Вариант III-23. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором при введении натощак среднее значение $AUC_{(0-24)}$ в плазме составляет от 50 нг·ч/мл до 200 нг·ч/мл.

[01278] Вариант III-24. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором введение осуществляется по меньшей мере два раза в день.

[01279] Вариант III-25. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором среднее значение периода полувыведения $T_{1/2}$ из плазмы составляет от около 37 до около 42 часов в соответствии с измерениями, выполненными в конце периода лечения.

[01280] Вариант III-26. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором гормон-заместительный препарат выбирают из группы, состоящей из эстрогена, прогестагена и комбинации подобных.

[01281] Вариант III-27. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором гормон-заместительный препарат присутствует в количестве до около 5 мг.

[01282] Вариант III-28. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором количество гормон-заместительного препарата составляет от 0,05 мг до 2,5 мг в день.

[01283] Вариант III-29. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором гормон-заместительный препарат представляет собой комбинацию 1 мг эстрадиола и 0,5 мг NETA.

[01284] Вариант III-30. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором гормон-заместительный препарат представляет собой комбинацию 1,5 мг эстрадиола и 0,5 мг NETA.

[01285] Вариант III-31. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором гормон-заместительный препарат представляет собой комбинацию 2 мг эстрадиола и 0,5 мг NETA.

[01286] Вариант III-32. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором гормон-заместительным препаратом является только NETA.

[01287] Вариант III-33. Способ по варианту осуществления III-32, в котором гормон-заместительный препарат представляет собой 5 мг NETA.

[01288] Вариант III-34. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором гормон-заместительный препарат представляет собой прогестин.

[01289] Вариант III-35. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором введение осуществляется перорально.

[01290] Вариант III-36. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором введение осуществляется посредством трансдермального пластыря, спрея или имплантата.

Вариант III-37. Способ по варианту осуществления III-2, в котором боль, связанная с эндометриозом, представляет собой по меньшей мере одно из неменструальной боли в области таза, дисменореи и диспареунии.

[01291] Вариант III-38. Способ по варианту осуществления III-8, в котором по меньшей мере один агонист рецептора 5-HT_{1a} содержит флибансерин.

[01292] Вариант III-39. Способ по варианту осуществления III-6, в котором количество гормон-заместительного препарата, вводимого субъекту, уменьшается за период лечения.

[01293] Вариант III-40. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8, в котором субъектом является женщина в пременопаузе.

[01294] Вариант III-41. Способ по варианту осуществления III-35, в котором введение осуществляется в дозированной форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, капсулы, каплеты, пилюли, гранулы, порошка, пастилки, жевательной резинки и пленки для полости рта.

[01295] Вариант III-42. Способ лечения эндометриоза у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 7 последовательных дней или больше в течение периода лечения пероральной дозы, содержащей от 10 мг до 60 мг в день N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины, причем пероральная доза имеет ФК-профиль, в котором среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при измерениях с первого до последнего дня периода лечения. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01296] Вариант III-43. Способ облегчения боли, связанной с эндометриозом, у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 7 последовательных дней или больше в течение периода лечения пероральной дозы, содержащей от 10 мг до 60 мг в день N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-

((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины, причем пероральная доза имеет ФК-профиль, в котором среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при измерениях с первого до последнего дня периода лечения. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01297] Вариант III-44. Способ уменьшения менструального кровотечения, связанного с эндометриозом, у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 7 последовательных дней или больше в течение периода лечения пероральной дозы, содержащей от 10 мг до 60 мг в день N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины, причем пероральная доза имеет ФК-профиль, в котором среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при измерениях с первого до последнего дня периода лечения. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01298] Вариант III-45. Способ подавления половых гормонов у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 7 последовательных дней или больше в течение периода лечения пероральной дозы, содержащей от 10 мг до 60 мг в день N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины, причем пероральная доза имеет ФК-профиль, в котором среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при измерениях с первого до последнего дня периода лечения. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01299] Вариант III-46. Способ уменьшения потери минеральной плотности кости у субъекта, вызванной введением субъекту антагониста ГнРГ, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 7 последовательных дней или больше в течение периода лечения пероральной дозы, содержащей от 10 мг до 60 мг в день N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата, причем пероральная доза имеет ФК-профиль, в котором среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при измерениях с первого до последнего дня периода лечения. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01300] Вариант III-47. Способ облегчения вазомоторных симптомов или приливов у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 7 последовательных дней или больше в течение периода лечения пероральной дозы, содержащей от 10 мг до 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины и от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата, причем пероральная доза имеет ФК-профиль, в котором среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при измерениях с первого до последнего дня периода лечения. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01301] Вариант III-48. Способ по варианту осуществления III-47, в котором пероральная доза дополнительно содержит от 0,05 мг до 10 мг дополнительного соединения, выбранного из группы, состоящей из габапентина, прегабалина, венлафаксина, флуоксетина, пароксетина и аспирина.

[01302] Вариант III-49. Способ уменьшения симптомов пониженного либидо у субъекта, причем способ включает в себя введение субъекту по меньшей мере один раз в день в течение 7 последовательных дней или больше в течение периода лечения пероральной дозы, содержащей от 10 мг до 60 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-

3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины; от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата и от 0,05 мг до 10 мг по меньшей мере одного агониста рецептора 5-HT_{1a}, причем пероральная доза имеет ФК-профиль, в котором среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме увеличивается по меньшей мере в 1,5 раза при измерениях с первого до последнего дня периода лечения. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01303] Вариант III-50. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором по меньшей мере в 1,5 раза означает по меньшей мере в 2 раза или больше.

[01304] Вариант III-51. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором период лечения составляет 14 дней или более.

[01305] Вариант III-52. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором период лечения составляет 28 дней или более.

[01306] Вариант III-53. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором период лечения составляет 56 дней или более.

[01307] Вариант III-54. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором период лечения составляет 12 недель (84 дня) или более.

[01308] Вариант III-55. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором период лечения составляет 24 недели (168 дней) или более.

[01309] Вариант III-56. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором период лечения составляет 52 недели (364 дня) или более.

[01310] Вариант III-57. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором введение осуществляется перед приемом пищи.

[01311] Вариант III-58. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором введение осуществляется по меньшей мере за 1 час до еды или по меньшей мере через 2 часа после еды.

[01312] Вариант III-59. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором введение осуществляют по меньшей мере за 30 минут до еды или натощак.

[01313] Вариант III-60. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором введение осуществляется без каких-либо требований к отсутствию пищи.

[01314] Вариант III-61. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором среднее значение $AUC_{(0\text{-}tau)}$ в плазме выше при введении перед приемом пищи, чем при введении после приема пищи через по меньшей мере 30 минут.

[01315] Вариант III-62. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором среднее значение C_{max} выше при введении перед приемом пищи, чем при введении после приема пищи.

[01316] Вариант III-63. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-45, в котором пероральная дозировка представляет собой пероральную дозированную форму с фиксированной комбинацией, которая содержит от 0,01 мг до 5 мг гормон-заместительного препарата.

[01317] Вариант III-64. Способ по вариантам осуществления с III-46 по III-49, в котором пероральная дозировка представляет собой пероральную дозированную форму с фиксированной комбинацией.

[01318] Вариант III-65. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором введение осуществляется по меньшей мере два раза в день.

[01319] Вариант III-66. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором пероральная дозировка представляет собой твердую пероральную дозировку.

[01320] Вариант III-67. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором пероральная дозировка имеет профиль немедленного высвобождения.

[01321] Вариант III-68. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором среднее значение $T_{1/2}$ в плазме составляет от около 37 до около 42 часов в соответствии с измерениями, выполненными в конце периода лечения.

[01322] Вариант III-69. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-45, дополнительно включающий в себя совместное введение субъекту гормон-заместительного препарата.

[01323] Вариант III-70. Способ по вариантам осуществления с III-46 по III-49, в котором гормон-заместительный препарат вводят субъекту совместно.

[01324] Вариант III-71. Способ по варианту осуществления III-48, в котором дополнительное соединение вводят субъекту совместно.

[01325] Вариант III-72. Способ по варианту осуществления III-49, в котором по меньшей мере один агонист рецептора 5-HT_{1a} вводят субъекту совместно.

[01326] Вариант III-73. Способ по варианту осуществления III-43, в котором боль, связанная с эндометриозом, представляет собой по меньшей мере одно из неменструальной боли в области таза, дисменореи и диспареунии.

[01327] Вариант III-74. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя по визуальной аналоговой шкале (VAS) составляет по меньшей мере 1,4-кратное уменьшение боли в области таза при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01328] Вариант III-75. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS составляет по меньшей мере 2-кратное увеличение доли дней без боли в области таза при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01329] Вариант III-76. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя по модифицированной шкале Biberoglu & Behrman (M-B&B) составляет по меньшей мере 1,5-кратное уменьшение боли в области таза при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01330] Вариант III-77. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя M-B&B составляет по меньшей мере 1,5-кратное увеличение доли дней без боли в области таза при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01331] Вариант III-78. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS составляет по меньшей мере 1,5-кратное уменьшение дисменореи при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01332] Вариант III-79. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором после введения 40 мг в день в течение 84 последовательных дней изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS составляет 4–8-кратное увеличение доли дней без дисменореи при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01333] Вариант III-80. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором после введения 40 мг в день в течение 84 последовательных дней изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя M-B&B составляет по меньшей мере 5–9-кратное уменьшение дисменореи при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01334] Вариант III-81. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором после введения 40 мг в день в течение 28 последовательных дней изменение по сравнению с исходным значением показателя M-B&B составляет 3,5–7,5 кратное увеличение доли дней без дисменореи при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01335] Вариант III-82. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором после введения 40 мг в день в течение 84 последовательных дней изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя M-B&B составляет 50–75-кратное увеличение доли дней без дисменореи при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01336] Вариант III-83. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором после введения 40 мг в день в течение 84 последовательных дней изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя M-B&B составляет 1,1–1,5-кратное увеличение доли дней без диспареунии при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01337] Вариант III-84. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором после введения 40 мг в день в течение 84 последовательных изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя M-B&B составляет по меньшей мере 20–40-кратное уменьшение глубокой диспареунии при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01338] Вариант III-85. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором после введения 40 мг в день в течение 84 последовательных дней изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS составляет 1,5–4,0-кратное уменьшение

боли в области таза, дисменореи и диспареунии при измерении от первого по последнего дня периода лечения.

[01339] Вариант III-86. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором после введения 40 мг в день в течение 84 последовательных дней изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя состояния здоровья больных эндометриозом (EHP-30) составляет 2,5–6,5-кратное повышение качества жизни при измерении от первого до последнего дня периода лечения.

[01340] Вариант III-87. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором после введения 40 мг в день в течение 28 последовательных дней и совместного введения от 0,01 мг до 5 мг в день по меньшей мере одного из эстрогена и прогестагена потеря минеральной плотности кости составляет менее 5% по сравнению с началом лечения.

[01341] Вариант III-88. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором после введения 40 мг в день в течение 28 последовательных дней и совместного введения от 0,01 мг до 5 мг в день по меньшей мере одного из эстрогена и прогестагена потеря минеральной плотности кости составляет менее 2% по сравнению с началом лечения.

[01342] Вариант III-89. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором после введения 40 мг в день в течение 28 последовательных дней и совместного введения от 0,01 мг до 5 мг в день по меньшей мере одного из эстрогена и прогестагена потеря минеральной плотности кости снижается по меньшей мере на 50% по сравнению с отсутствием одновременного введения от 0,01 мг до 5 мг в день по меньшей мере одного из эстрогена и прогестагена.

[01343] Вариант III-90. Способ по вариантам осуществления с III-42 по III-49, в котором пероральная дозировка выбрана из группы, состоящей из таблетки, капсулы, каплеты, пилюли, гранулы, порошка, пастилки, жевательной резинки и пленки для полости рта.

[01344] Вариант III-91. Способ по варианту осуществления III-49, в котором по меньшей мере один агонист рецептора 5-HT_{1a} содержит флибансерин.

[01345] Вариант III-92. Способ по вариантам осуществления с III-1 по III-8 и с III-46 по II-49, в котором введение гормон-заместительного препарата осуществляется в виде отдельной лекарственной формы.

[01346] Вариант IV-1. Способ поддержания минеральной плотности кости у женщины, получающей лечение от эндометриоза или миомы матки, включающий в себя: сопутствующее введение один раз в день перорально подавляющего эстрадиол количества N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее соли и от 0,05 мг до 2,5 мг (или от 0,05 мг до 5 мг) гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

[01347] Вариант IV-2. Способ лечения связанной с эндометриозом боли у женщины, страдающей от связанной с эндометриозом боли, включающий в себя: сопутствующее введение один раз в день перорально подавляющего эстрадиол количества N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее соли и от 0,05 мг до 2,5 мг (или от 0,05 мг до 5 мг) гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

[01348] Вариант IV-3. Способ уменьшения обильного менструального кровотечения у женщины с миомой матки, включающий в себя: сопутствующее введение один раз в день перорально подавляющего эстрадиол количества N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее соли и от 0,05 мг до 2,5 мг (или от 0,05 мг до 5 мг) гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

[01349] Вариант IV-4. Способ уменьшения побочных эффектов подавления эстрадиола у женщины, получающей лечение подавляющим эстрадиол количеством N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5- ((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее соли, включающий в себя: сопутствующее введение один раз в день перорально подавляющего эстрадиол количества N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее соли и от 0,05 мг до 2,5 мг (или от 0,05 мг до 5 мг) гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

[01350] Вариант IV-5. Способ уменьшения побочных эффектов подавления эстрадиола у женщины, получающей лечение подавляющим эстрадиол количеством N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5- ((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее соли, включающий в себя: введение один раз в день перорально от 0,05 мг до 2,5 мг (или от 0,05 мг до 5 мг) гормон-заместительного препарата, причем гормон-заместительный препарат вводят в течение около 30 минут (или 5, 10, 15, 20 или 25 минут) относительно введения N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5- ((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее соли. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

[01351] Вариант IV-6. Способ поддержания уровней эстрадиола у женщины, получающей лечение подавляющим эстрадиол количеством N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее соли, включающий в себя: введение раз в день перорально от 0,05 мг до 2,5 мг (или от 0,05 мг до 5 мг) гормон-заместительного препарата, причем гормон-заместительный препарат вводят в течение около 30 минут (или 5, 10, 15, 20 или 25 минут) относительно введения N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5- ((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее соли. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

[01352] Вариант IV-7. Способ введения подавляющего эстрадиол количества N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее соли и от 0,05 мг до 2,5 мг (или от 0,05 мг до 5 мг) гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

[01353] Вариант IV-8. Способ по любому из вариантов осуществления с IV-1 по IV-7, дополнительно включающий в себя введение N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее соли без введения гормон-заместительного препарата в течение до 12 недель перед

сопутствующим введением один раз в день N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее соли и гормон-заместительного препарата. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

[01354] Вариант IV-9. Способ по любому из вариантов осуществления с IV-1 по IV-8, в котором гормон-заместительный препарат содержит от 0,1 мг до 0,5 мг ацетата норэтистерона (NETA) и от 0,5 мг до 2 мг эстрадиола.

[01355] Вариант IV-10. Способ по любому из вариантов осуществления с IV-1 по IV-8, в котором количество N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или ее соли составляет от 20 мг до 50 мг. В некоторых вариантах осуществления используется соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины.

[01356] Вариант V-1. Способ лечения женщины с симптоматической миомой матки или эндометриозом, причем способ включает в себя однократное введение указанной женщине суточной дозы 20–140 мг, например, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135 мг Соединения 1 с эстрадиолом в количестве 1,5–5,0 мг, например, от 2,0 мг до 4,0 мг эстрадиола в комбинации с 0,5–2,0 мг ацетата норэтистерона или другого прогестина для подавления эндометрия. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[01357] Вариант V-2. Способ по варианту осуществления V-1, в котором комбинация эффективна при лечении симптомов миомы матки или эндометриоза и уменьшении побочных эффектов приливов, и/или других вазомоторных симптомов, и/или потери минеральной плотности кости.

[01358] Вариант V-3. Способ по варианту осуществления V-1 или V-2, в котором суточная доза 20–140 мг, например 40 мг Соединения 1, содержит 1,5–5,0 мг, например 2–4 мг эстрадиола и 0,5–2,0 мг норэтистерона в единичной дозированной форме. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[01359] Вариант V-4. Способ лечения женщины, которая продолжает испытывать приливы, и/или другие вазомоторные симптомы, и/или потерю минеральной плотности кости при введении Соединения 1 в дозе 20–140 мг, например, 40 мг, один раз в день перорально с 1,0 мг эстрадиола и ацетатом норэтистерона, 0,5 мг, причем способ включает в себя введение указанной женщине Соединения 1 в дозе 20–140 мг, например, 40 мг, перорально один раз в день или выше совместно с 1,5–5 мг, например, 2,0–4,0 мг, эстрадиола в комбинации с 0,5–2,0 мг ацетата норэтистерона или другим прогестином для подавления ткани эндометрия. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[01360] Вариант V-5. Способ по варианту осуществления V-4, в котором приливы, и/или другие вазомоторные симптомы, и/или потеря минеральной плотности кости снижаются, не влияя на эффективность лечения симптомов миомы матки или эндометриоза.

[01361] Вариант V-6. Способ по варианту осуществления V-4 или V-5, в котором суточная доза 20–140 мг, например 40 мг, Соединения 1 содержит 1,5–5,0 мг, например 2–4 мг, эстрадиола и 0,5–2,0 мг норэтистерона в единичной дозированной форме. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[01362] Вариант V-7. Способ лечения миомы матки и эндометриоза у женщины, включающий в себя однократное введение указанной женщине суточной дозы Соединения 1 в количестве 20–140 мг, например, 40 мг, и дополнительное введение комбинации эстрадиола и ацетата норэтистерона или другого прогестина для подавления ткани эндометрия в количестве, которое приводит к уровням эстрадиола не более средней суточной концентрации 150 пг/мл у указанной женщины. В некоторых вариантах осуществления вводится соответствующее количество фармацевтически приемлемой соли Соединения 1.

[01363] Вариант V-8. Способ по любому из описанных способов и применений, в котором введение комбинации Соединения 1, эстрадиола или эквивалента эстрадиола и прогестина приостанавливается для зачатия или беременности.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение комбинации, содержащей:

около 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли;

от 0,5 мг до 2 мг эстрадиола; и

от 0,01 мг до 5 мг прогестина;

для лечения эндометриоза у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, где комбинацию вводят перорально женщине в пременопаузе один раз в день,

где выработка эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе подавляется, как продемонстрировано предотвращением овуляции; и

где минеральная плотность кости женщины в пременопаузе во время лечения находится в пределах ± 3% от минеральной плотности кости женщины в пременопаузе до лечения.

2. Применение комбинации, содержащей:

около 40 мг N-(4-(1-(2,6-дифторбензил)-5-((диметиламино)метил)-3-(6-метокси-3-пиридазинил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-N'-метоксимочевины или соответствующее количество ее фармацевтически приемлемой соли;

от 0,5 мг до 2 мг эстрадиола; и

от 0,01 мг до 5 мг прогестина;

для лечения боли, связанной с эндометриозом, у женщины в пременопаузе, нуждающейся в этом, где комбинацию вводят перорально женщине в пременопаузе один раз в день,

где выработка эстрогена яичниками у женщины в пременопаузе подавляется, как продемонстрировано предотвращением овуляции; и

где минеральная плотность кости женщины в пременопаузе во время лечения находится в пределах ± 3% от минеральной плотности кости женщины в пременопаузе до лечения.

3. Применение по п. 2, где боль, связанная с эндометриозом, представляет собой диспареунию, боль, связанную с мочеиспусканием, или боль, связанную с дефекацией,

или боль в области таза.

4. Применение по п. 2 или 3, где боль, связанная с эндометриозом, представляет собой дисменорею.

5. Применение по любому из пп. 1-4, где прогестин представляет собой ацетат норэтистерона.

6. Применение по любому из пп. 1-5, где комбинация содержит 1,0 мг эстрадиола и 0,5 мг ацетата норэтистерона.

7. Применение по любому из пп. 1-6, где минеральная плотность кости женщины в пременопаузе во время лечения находится в пределах ± 2% от минеральной плотности кости женщины в пременопаузе до лечения.

8. Применение по любому из пп. 1-7, где женщина в пременопаузе представляет собой женщину в перименопаузе.

9. Применение по любому из пп. 1-8, где суточная концентрация эстрадиола в сыворотке у женщины в пременопаузе составляет от 20 пг/мл до 50 пг/мл между суточными дозами комбинации.

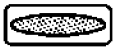
10. Применение по любому из пп. 1-9, где у женщины в пременопаузе наблюдается улучшение одного или нескольких симптомов, выбранных из группы, состоящей из анемии, нерегулярных менструаций, кровяных выделений, воспаления, боли, усталости, непроходимости мочевых путей, частого мочеиспускания, недержания мочи, запора, беспокойства, нарушений сна, качества жизни, повседневной деятельности, женской сексуальной дисфункции и депрессии.

11. Применение по любому из пп. 1-10, где объем матки уменьшается после начала лечения по сравнению с объемом до начала лечения.

12. Применение по любому из пп. 1-11, где комбинацию вводят в виде единичной дозированной формы.

13. Применение по любому из пп. 1-11, где комбинация содержит отдельные дозированные формы, которые вводятся совместно.

Месяц _____

	Прокладки			Тампоны			Сгустки		Профузн. кровотечение	Балл
Дата	Легкое  (1 балл за каждый)	Среднее  (5 баллов за каждый)	Обильное  (10 баллов за каждый)	Легкое  (1 балл за каждый)	Среднее  (5 баллов за каждый)	Обильное  (10 баллов за каждый)	Около 5 см (1 балл за каждый)	Около 50 см (5 баллов за каждый)	5 баллов за каждый эпизод	
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30										
31										
									Всего	

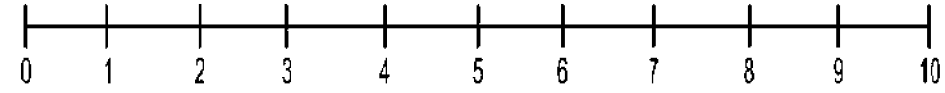
Подсчитайте количество гигиенических прокладок и/или тампонов, которые вы используете каждый день (за период в 24 часа).

Подсчитайте показатели в баллах за каждый день, после чего сложите их в конце месяца.

ФИГ. 1

Боль, вызванная миомой матки

Используя нижеприведенную шкалу, на которой 0 означает отсутствие боли, а 10 — наихудшую возможную боль, обведите число, которое описывает испытываемую вами сегодня боль, вызванную миомой матки.



Нет боли Наихудшая возможная боль

ФИГ. 2

	На протяжении предыдущего месяца насколько сильное неудобство причиняли вам следующие факторы?	Никакого неудобства	Незначительное	Некоторое	Значительное	Очень сильное
1	Обильное кровотечение во время менструаций	◘	◘	◘	◘	◘
2	Выход сгустков крови во время менструаций	◘	◘	◘	◘	◘
3	Колебания продолжительности периода менструации по сравнению с предыдущим циклом	◘	◘	◘	◘	◘
4	Колебания длины месячного цикла по сравнению с предыдущим циклом	◘	◘	◘	◘	◘
5	Ощущения сжимания или давления в области таза	◘	◘	◘	◘	◘
6	Частое мочеиспускание в дневные часы	◘	◘	◘	◘	◘
7	Частые ночные мочеиспускания	◘	◘	◘	◘	◘
8	Ощущение слабости	◘	◘	◘	◘	◘

ФИГ. 3А

	За предыдущий месяц как часто проявляющиеся у вас симптомы, связанные с миомой матки, вызывали следующие чувства.	Ни разу	Редко	Иногда	Часто	Всегда
9	Тревога из-за неожиданного начала менструаций или их продолжительности.	◘	◘	◘	◘	◘
10	Беспокойство из-за путешествий.	◘	◘	◘	◘	◘
11	Невозможность заниматься физической деятельностью.	◘	◘	◘	◘	◘
12	Чувство усталости и разбитости.	◘	◘	◘	◘	◘
13	Уменьшение времени на физические упражнения или иные физические действия.	◘	◘	◘	◘	◘
14	Чувство, что вы не контролируете свою жизнь.	◘	◘	◘	◘	◘
15	Беспокойство из-за того, что кровь может пропитать белье.	◘	◘	◘	◘	◘
16	Ощущение сниженной продуктивности.	◘	◘	◘	◘	◘
17	Сонливость в дневное время.	◘	◘	◘	◘	◘
18	Комплексы из-за набора веса.	◘	◘	◘	◘	◘
19	Чувство того, что вам сложно выполнять обычную деятельность.	◘	◘	◘	◘	◘
20	Невозможность поддерживать социальную активность.	◘	◘	◘	◘	◘
21	Неудобство из-за размера и внешнего вида живота.	◘	◘	◘	◘	◘
22	Беспокойство из-за того, что кровь может пропитать постельное белье.	◘	◘	◘	◘	◘
23	Ощущение печали, уныния и безнадежности.	◘	◘	◘	◘	◘

ФИГ. 3В

	За предыдущий месяц как часто проявляющиеся у вас симптомы, связанные с миомой матки, вызывали следующие чувства.	Ни разу	Редко	Иногда	Часто	Всегда
24	Ощущение подавленности и грусти.	◘	◘	◘	◘	◘
25	Ощущение, что вы полностью вымотаны.	◘	◘	◘	◘	◘
26	Забота или беспокойство о своем здоровье.	◘	◘	◘	◘	◘
27	Необходимость очень тщательно планировать свои действия.	◘	◘	◘	◘	◘
28	Неудобство из-за необходимости ношения запасных тампонов, прокладок и одежды для избежания неприятных ситуаций.	◘	◘	◘	◘	◘
29	Попадание в неудобные ситуации.					
30	Неуверенность в будущем.	◘	◘	◘	◘	◘
31	Чувство раздражения.	◘	◘	◘	◘	◘
32	Беспокойство из-за того, что кровь может пропитать верхнюю одежду.	◘	◘	◘	◘	◘
33	Неудобство из-за размера одежды, которую вам приходится носить во время менструаций.	◘	◘	◘	◘	◘
34	Чувство, что вы не контролируете свое здоровье.	◘	◘	◘	◘	◘
35	Ощущение слабости, словно из вашего тела ушла вся энергия.	◘	◘	◘	◘	◘
36	Занижение сексуального желания.	◘	◘	◘	◘	◘
37	Необходимость избегать половых контактов.	◘	◘	◘	◘	◘

ФИГ. 3С

		SRD						Эффект приема пищи	MRD		
Плацебо		1,0 мг	5,0 мг	10 мг	20 мг	40 мг	80 мг	40 мг или половина MTD	10 мг раз в день	20 мг раз в день	40 мг раз в день
Когорта	**Натощак**	**Натощак**	**Натощак**	**Натощак**	**Натощак**	**Натощак**	**Натощак**	**После приема пищи/натощак**	**Натощак**	**Натощак**	**Натощак**
1 a/b	2	10									
2	2		10								
3	2			10							
4	2				10						
5	2					10					
6	2						10				
7	0							12			
8	3								9		
9	3									9	
10	3										9

ФИГ. 4

Параметр	Статистические данные	1,0 мг (N=10)	5,0 мг (N=10)	10 мг (N=10)	20 мг (N=10)	40 мг (N=10)	80 мг (N=10)
AUC (0-tlqc) (нг*ч/мл)	N	10	10	10	10	10	10
	Среднее	0,945	7,404	15,528	40,992	93,351	319,338
	CO	0,3131	2,5783	3,9677	20,9865	43,2431	220,9533
	Среднее геометрическое	0,907	6,965	14,904	34,488	84,406	258,790
	%КВ	33,1300	34,8300	25,5500	51,2000	46,3200	69,1900
	Срединное значение	0,849	7,728	16,579	40,903	93,638	262,356
	Минимум	0,69	3,82	6,39	6,51	42,17	99,59
	Максимум	1,72	11,37	20,68	75,03	168,16	739,19
AUC (0-Inf) (нг*ч/мл)	N	10	10	10	10	10	10
	Среднее	1,072	8,046	16,956	45,162	103,684	348,096
	CO	0,3395	2,7729	3,9843	23,0727	47,8892	238,0285
	Среднее геометрическое	1,032	7,575	16,406	38,035	93,557	283,225
	%КВ	31,6700	34,4600	23,5000	51,0900	46,1900	68,3800
	Срединное значение	0,969	8,443	18,045	45,249	107,666	293,453
	Минимум	0,78	4,19	7,83	7,27	45,84	110,01
	Максимум	1,88	12,05	22,32	82,79	186,03	809,55

ФИГ. 5А

Параметр	Статистические данные	1,0 мг (N=10)	5,0 мг (N=10)	10 мг (N=10)	20 мг (N=10)	40 мг (N=10)	80 мг (N=10)
Cmax	N	10	10	10	10	10	10
(нг/мл)	Среднее	0,1424	0,6132	1,9032	4,4462	11,4330	51,4120
	СО	0,06242	0,21943	1,13706	2,81666	7,73259	66,66872
	Среднее геометрическое	0,1325	0,5793	1,6270	3,4981	9,3630	31,6081
	%КВ	43,82000	35,79000	59,74000	63,35000	67,63000	129,68000
	Срединное значение	0,1245	0,5605	1,6100	3,7350	9,4600	32,9000
	Минимум	0,087	0,297	0,467	0,502	4,170	8,720
	Максимум	0,270	1,040	4,540	9,740	27,500	232,000
Tmax	N	10	10	10	10	10	10
(ч.)	Среднее	0,810	1,946	1,711	2,098	1,898	3,796
	СО	0,3376	1,9670	1,8243	1,3922	1,5591	1,9478
	Срединное значение	0,775	0,990	1,015	1,750	1,500	4,000
	Минимум	0,50	0,48	0,50	0,50	0,48	0,48
	Максимум	1,50	6,00	6,00	4,00	4,00	6,00
Lambda_z	N	10	10	10	10	10	10
(1/ч)	Среднее	0,11590	0,04807	0,04543	0,04307	0,04412	0,04430
	СО	0,029194	0,004674	0,006672	0,002277	0,007171	0,004705
	Срединное значение	0,10512	0,04887	0,04575	0,04272	0,04204	0,04434
	Минимум	0,0812	0,0404	0,0325	0,0395	0,0318	0,0368
	Максимум	0,1609	0,0572	0,0571	0,0466	0,0573	0,0499

ФИГ. 5B

Параметр	Статистические данные	1,0 мг (N=10)	5,0 мг (N=10)	10 мг (N=10)	20 мг (N=10)	40 мг (N=10)	80 мг (N=10)
T1/2 (ч)	N	10	10	10	10	10	10
	Среднее	6,3215	14,5419	15,5803	16,1307	16,0930	15,8132
	СО	1,52713	1,42534	2,51796	0,84847	2,67703	1,75965
	Срединное значение	6,5951	14,1812	15,1491	16,2250	16,4865	15,6371
	Минимум	4,308	12,128	12,144	14,828	12,108	13,863
	Максимум	8,541	17,172	21,363	17,556	21,820	18,821
CL/F	N	10	10	10	10	10	10
(л/ч)	Среднее	1001,8	705,7	637,7	702,2	475,6	342,6
	СО	251,67	283,12	237,91	745,76	231,02	212,49
	Срединное значение	1032,9	596,7	554,2	442,8	371,5	288,1
	Минимум	532	415	448	242	215	99
	Максимум	1284	1194	1278	2749	873	727
Vz/F (л)	N	10	10	10	10	10	10
	Среднее	8790,4	14949,1	14997,6	16301,1	10699,4	7870,3
	СО	1781,31	6804,03	8956,43	17440,73	4515,97	4919,31
	Срединное значение	9122,9	12847,5	11682,9	10758,8	10001,0	6856,2
	Минимум	5138	8437	9709	5918	4919	2295
	Максимум	10995	27250	39383	64360	17102	16737

ФИГ. 5C

Параметр	Статистические данные	40 мг После приема пищи (N=12)	40 мг Натощак (N=11)
AUC (0-tlqc) (нг*ч/мл)	N	12	11
	Среднее	55,792	110,782
	CO	21,7076	69,4023
	Среднее геометрическое	51,833	93,722
	%КВ	38,9100	62,6500
	Срединное значение	51,938	99,967
	Минимум	25,71	35,08
	Максимум	94,13	266,07
AUC (0-inf) (нг*ч/мл)	N	12	11
	Среднее	63,437	125,275
	CO	25,3950	80,1066
	Среднее геометрическое	58,674	105,501
	%КВ	40,0300	63,9400
	Срединное значение	60,478	110,506
	Минимум	29,39	39,20
	Максимум	107,31	302,41
Cmax (нг/мл)	N	12	11
	Среднее	4,5908	13,8709
	CO	1,69972	12,00958
	Среднее геометрическое	4,2890	10,1753
	%КВ	37,02000	86,58000
	Срединное значение	4,4000	7,9100
	Минимум	1,570	3,870
	Максимум	8,770	38,500

ФИГ. 6A

Параметр	Статистические данные	40 мг После приема пищи (N=12)	40 мг Натощак (N=11)
Tmax (ч)	N	12	11
	Среднее	3,040	3,226
	CO	1,8565	2,0564
	Срединное значение	3,005	3,980
	Минимум	1,00	0,50
	Максимум	6,00	6,03
Lambda_z (1/ч)	N	12	11
	Среднее	0,04147	0,04013
	CO	0,005761	0,006275
	Срединное значение	0,04089	0,04125
	Минимум	0,0319	0,0284
	Максимум	0,0552	0,0511
T1/2 (ч)	N	12	11
	Среднее	16,9911	17,6896
	CO	2,23051	3,00630
	Срединное значение	16,9499	16,7998
	Минимум	12,558	13,577
	Максимум	21,738	24,384

ФИГ. 6B

Параметр	Статистические данные	40 мг После приема пищи (N=12)	40 мг Натощак (N=11)
CL/F (л/ч)	N	12	11
	Среднее	739,7	445,4
	CO	315,95	260,68
	Срединное значение	674,3	362,0
	Минимум	373	132
	Максимум	1361	1020
Vz/F (л)	N	12	11
	Среднее	17932,0	11042,3
	CO	7702,13	6343,34
	Срединное значение	16569,7	8974,3
	Минимум	9028	3534
	Максимум	33876	24731

ФИГ. 6C

Параметр	Статистические данные	10 мг (N=9)	20 мг (N=9)	40 мг (N=9)
Cmax (нг/мл)	N	9	9	9
	Среднее	1,3902	8,0944	17,8356
	CO	0,43020	7,36850	8,45057
	Среднее геометрическое	1,3185	5,6302	15,7495
	%КВ	30,94000	91,03000	47,38000
	Срединное значение	1,3400	5,0600	19,0000
	Минимум	0,582	1,750	6,010
	Максимум	1,960	21,800	29,500

ФИГ. 7A

Параметр	Статистические данные	10 мг (N=9)	20 мг (N=9)	40 мг (N=9)
Tmax (ч)	N	9	9	9
	Среднее	0,996	1,181	1,274
	CO	0,5026	0,4548	0,4540
	Срединное значение	1,000	1,000	1,480
	Минимум	0,48	0,50	0,48
	Максимум	2,00	2,00	2,00
CL/F (л/ч)	N	9	9	9
	Среднее	1244,5	959,7	697,6
	CO	454,88	525,52	323,29
	Срединное значение	1063,8	1101,1	682,1
	Минимум	661	262	346
	Максимум	2102	1918	1288
Vz/F (л)	N	9	9	9
	Среднее	9626,8	6442,1	4486,4
	CO	3217,84	4182,91	2246,21
	Срединное значение	9241,1	6475,1	4138,9
	Минимум	6102	1862	2240
	Максимум	16861	14546	8325

ФИГ. 7B

Параметр	Статистические данные	10 мг (N=9)	20 мг (N=9)	40 мг (N=9)
AUC (0-tau) (нг*ч/мл)	N	9	9	9
	Среднее	9,001	30,368	68,591
	CO	3,1805	22,3518	29,0593
	Среднее геометрическое	8,510	24,658	62,885
	%КВ	35,3400	73,6000	42,3700
	Срединное значение	9,400	18,164	58,646
	Минимум	4,76	10,42	31,06
	Максимум	15,12	76,27	115,69

ФИГ. 7C

Параметр	Статистические данные	10 мг (N=9)	20 мг (N=9)	40 мг (N=9)
Cmax (нг/мл)	N	9	9	9
	Среднее	2,3456	10,8400	19,3289
	CO	1,06976	9,40906	8,71450
	Среднее геометрическое	2,1309	7,7140	17,2746
	%КВ	45,61000	86,80000	45,09000
	Срединное значение	2,0500	8,2000	21,8000
	Минимум	0,970	1,920	7,560
	Максимум	4,230	30,800	30,300
Tmax (ч)	N	9	9	9
	Среднее	0,903	1,382	1,149
	CO	0,4794	0,4817	0,3524
	Срединное значение	0,980	1,480	1,000
	Минимум	0,48	0,50	0,48
	Максимум	2,02	2,00	1,48

ФИГ. 7D

Параметр	Статистические данные	10 мг (N=9)	20 мг (N=9)	40 мг (N=9)
CL/F (л/ч)	N	9	9	9
	Среднее	569,7	436,3	373,4
	CO	276,44	237,41	104,75
	Срединное значение	510,1	340,8	336,0
	Минимум	307	172	240
	Максимум	1141	965	552
Cmin (нг/мл)	N	9	9	9
	Среднее	0,4322	0,9477	2,3778
	CO	0,17211	0,31134	0,65001
	Срединное значение	0,4630	0,9650	2,2600
	Минимум	0,154	0,586	1,500
	Максимум	0,650	1,570	3,430
Vz/F (л)	N	9	9	9
	Среднее	5041,8	3618,3	3086,5
	CO	2361,55	2399,69	1018,38
	Срединное значение	4437,0	2591,5	2491,0
	Минимум	2756	1161	2088
	Максимум	10231	8998	5034

ФИГ. 7E

Параметр	Статистические данные	10 мг (N=9)	20 мг (N=9)	40 мг (N=9)
AUC (0-tau) (нг*ч/мл)	N	9	9	9
	Среднее	20,626	57,102	114,497
	CO	7,7049	27,5719	30,4617
	Среднее геометрическое	19,166	51,408	110,819
	%КВ	37,3500	48,2900	26,6000
	Срединное значение	19,603	58,679	119,044
	Минимум	8,76	20,72	72,50
	Максимум	32,62	116,42	166,48

ФИГ. 7F

Параметр	Статистические данные	1 мг, когорта 1 (N=10)	5 мг, когорта 2 N=10	10 мг, когорта 3 N=10	20 мг, когорта 4 N=10	40 мг, когорта 5 N=10	80 мг, когорта 6 N=10
AUC(0-tlqc	(Среднее	0,95	7,40	15,5	41,0	93,4	319,3
(нг*ч/мл)	%КВ	33,1	34,8	25,6	51,2	46,3	69,2
AUC(0-inf)	Среднее	1,07	8,05	17,0	45,2	103,7	348,1
(нг*ч/мл)	%КВ	31,7	34,5	23,5	51,1	46,2	68,4
Cmax	Среднее	0,14	0,61	1,90	4,45	11,4	51,4
(нг/мл)	%КВ	43,8	35,8	59,7	63,4	67,6	129,7
Tmax	Срединное значение	0,78	0,99	1,02	1,75	1,50	4,00
(ч.)	Мин.	0,50	0,48	0,50	0,50	0,48	0,48
	Макс.	1,50	6,00	6,00	4,00	4,00	6,00
T1/2	Среднее	6,32	14,5	15,6	16,1	16,1	15,8
(ч.)	%КВ	24,2	9,80	16,2	5,26	16,6	11,1
CL/F	Среднее	1001,8	705,7	637,7	702,2	475,6	342,6
(л/ч)	%КВ	25,1	40,1	37,3	106,2	48,6	62,0
Vz/F	Среднее	8790,4	14949,1	14997,6	16301,1	10699,4	7870,3
(л)	%КВ	20,3	45,5	59,7	107,0	42,2	62,5
CLr	Среднее	8,35	5,82	7,05	6,43	5,71	6,59
(л/ч)	СО	1,95	0,60	0,86	1,11	1,45	1,95
Ae(0–48)	Среднее	8552,4	46234,2	121193,8	282502,9	586432,1	2086264,8
(нг)	СО	1787,3	14778,5	37096,4	144612,2	331076,2	1263075,1
Fe	Среднее	0,86	0,93	1,21	1,41	1,47	2,61
(%)	СО	0,18	0,30	0,37	0,72	0,83	1,58

ФИГ. 8

Параметр	**Статистические данные**	**40 мг (после приема пищи) Когорта 7 N=12**	**40 мг (натощак) Когорта 7 N=11**
AUC(0-tlqc) (нг*ч/мл)	Среднее	55,8	110,8
	%КВ	38,9	62,7
AUC(0-inf) (нг*ч/мл)	Среднее	63,4	125,3
	%КВ	40,0	63,9
Cmax (нг/мл)	Среднее	4,59	13,9
	%КВ	37,0	86,6
Tmax (ч.)	Срединное значение	3,01	3,98
	Мин.	1,00	0,50
	Макс.	6,00	6,03
T1/2 (ч.)	Среднее	17,0	17,7
	%КВ	13,1	17,0
CL/F (л/ч)	Среднее	739,7	445,4
	%КВ	42,7	58,5
Vz/F (л)	Среднее	17932,0	11042,3
	%КВ	43,0	57,5
CLr (л/ч)	Среднее	6,10	6,76
	СО	2,28	2,66
Ae (0–48) (нг)	Среднее	367437,3	785231,9
	СО	157501,3	498301,5
Fe (%)	Среднее	0,92	1,96
	СО	0,39	1,25

ФИГ. 9

Параметр	Статистические данные	40 мг После приема пищи (N=12)	40 мг Натощак (N=11)
Ae (0–24) (нг)	N	12	11
	Среднее	298277,78	668810,00
	CO	123149,878	431829,921
	Срединное значение	264198,25	526155,00
	Минимум	107834,3	237740,0
	Максимум	484530,0	1679920,0
Ae (0–48) (нг)	N	12	11
	Среднее	367437,28	785231,91
	CO	157501,262	498301,527
	Срединное значение	327290,50	613642,00
	Минимум	119894,3	269940,0
	Максимум	622980,0	1947570,0
CLr (л/ч)	N	12	11
	Среднее	6,1047	6,7583
	CO	2,2763	2,6624
	Срединное значение	5,9197	6,0225
	Минимум	2,901	3,529
	Максимум	9,763	12,006
Fe (%)	N	12	11
	Среднее	0,919	1,963
	CO	0,3938	1,2458
	Срединное значение	0,818	1,534
	Минимум	0,30	0,67
	Максимум	1,56	4,87

ФИГ. 10

Параметр	Статистические данные	10 мг раз в день Когорта 8 N=9		20 мг раз в день Когорта 9 N=9		40 мг раз в день Когорта 10 N=9	
Дни		**1**	**14**	**1**	**14**	**1**	**14**
AUC(0-tau)	Среднее	9,00	20,6	30,4	57,1	68,6	114,5
(нг*ч/мл)	%КВ	35,3	37,4	73,6	48,3	42,4	26,6
Cmax	Среднее	1,39	2,35	8,09	10,8	17,8	19,3
(нг/мл)	%КВ	30,9	45,6	91,0	86,8	47,4	45,1
Cmin	Среднее	nc	0,43	nc	0,95	nc	2,38
(нг/мл)	%КВ		39,8		32,9		27,3
Tmax	Срединное						
(ч.)	значение	1,00	0,98	1,00	1,48	1,48	1,00
	Мин.	0,48	0,48	0,50	0,50	0,48	0,48
	Макс.	2,00	2,02	2,00	2,00	2,00	1,48
CL/F	Среднее	1244,5	569,7	959,7	436,3	697,6	373,4
(л/ч)	%КВ	36,6	48,5	54,8	54,4	46,3	28,1
Vz/F	Среднее	9626,8	5041,8	6442,1	3618,3	4486,4	3086,5
(л)	%КВ	33,4	46,8	64,9	66,3	50,1	33,0
CLr	Среднее	7,16	6,48	6,73	6,80	7,72	6,88
(л/ч)	СО	1,22	1,09	1,40	1,51	2,37	1,05
Ae (0–24)	Среднее	63908,3	133516,4	187501,2	386014,5	483564,9	781916,1
(нг)	СО	22517,1	54251,2	125602,1	221641,6	166529,9	229873,0
Fe	Среднее	0,64	1,34	0,94	1,93	1,21	1,96
(%)	СО	0,23	0,54	0,63	1,11	0,42	0,57

ФИГ. 11

Параметр	Статистические данные	10 мг (N=9)	20 мг (N=9)	40 мг (N=9)
Ae (0–24) (нг)	N	9	9	9
	Среднее	63908,26	187501,17	483564,94
	CO	22517,082	125602,099	166529,865
	Срединное значение	61001,50	144746,00	446106,00
	Минимум	32778,3	83845,5	244794,0
	Максимум	102080,0	491438,5	752790,0
CLr (л/ч)	N	9	9	9
	Среднее	7,1595	6,7303	7,7148
	CO	1,2178	1,3971	2,3694
	Срединное значение	6,8909	6,5351	7,8814
	Минимум	5,466	3,715	2,774
	Максимум	9,251	8,300	10,448
Fe (%)	N	9	9	9
	Среднее	0,639	0,938	1,209
	CO	0,2252	0,6280	0,4163
	Срединное значение	0,610	0,724	1,115
	Минимум	0,33	0,42	0,61
	Максимум	1,02	2,46	1,88

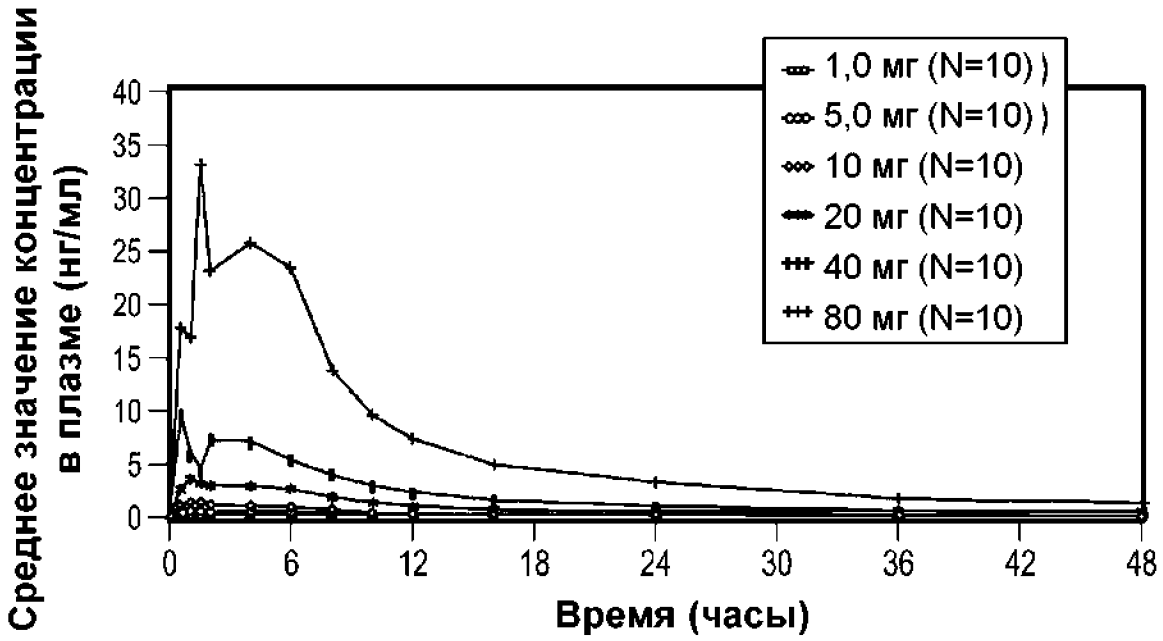
ФИГ. 12

Параметр	Статистические данные	10 мг (N=9)	20 мг (N=9)	40 мг (N=9)
Ae (0–24) (нг)	N	9	9	9
	Среднее	133516,44	386014,50	781916,11
	CO	54251,164	221641,558	229873,004
	Срединное значение	141057,00	333928,00	702690,00
	Минимум	57301,0	136682,5	550720,0
	Максимум	213979,5	924280,0	1235100,0
CLr (л/ч)	N	9	9	9
	Среднее	6,4821	6,7992	6,8776
	CO	1,0869	1,5060	1,0524
	Срединное значение	6,5597	6,5966	6,5485
	Минимум	4,933	4,728	5,699
	Максимум	7,834	9,988	8,825
Fe (%)	N	9	9	9
	Среднее	1,335	1,930	1,955
	CO	0,5425	1,1082	0,5747
	Срединное значение	1,411	1,670	1,757
	Минимум	0,57	0,68	1,38
	Максимум	2,14	4,62	3,09

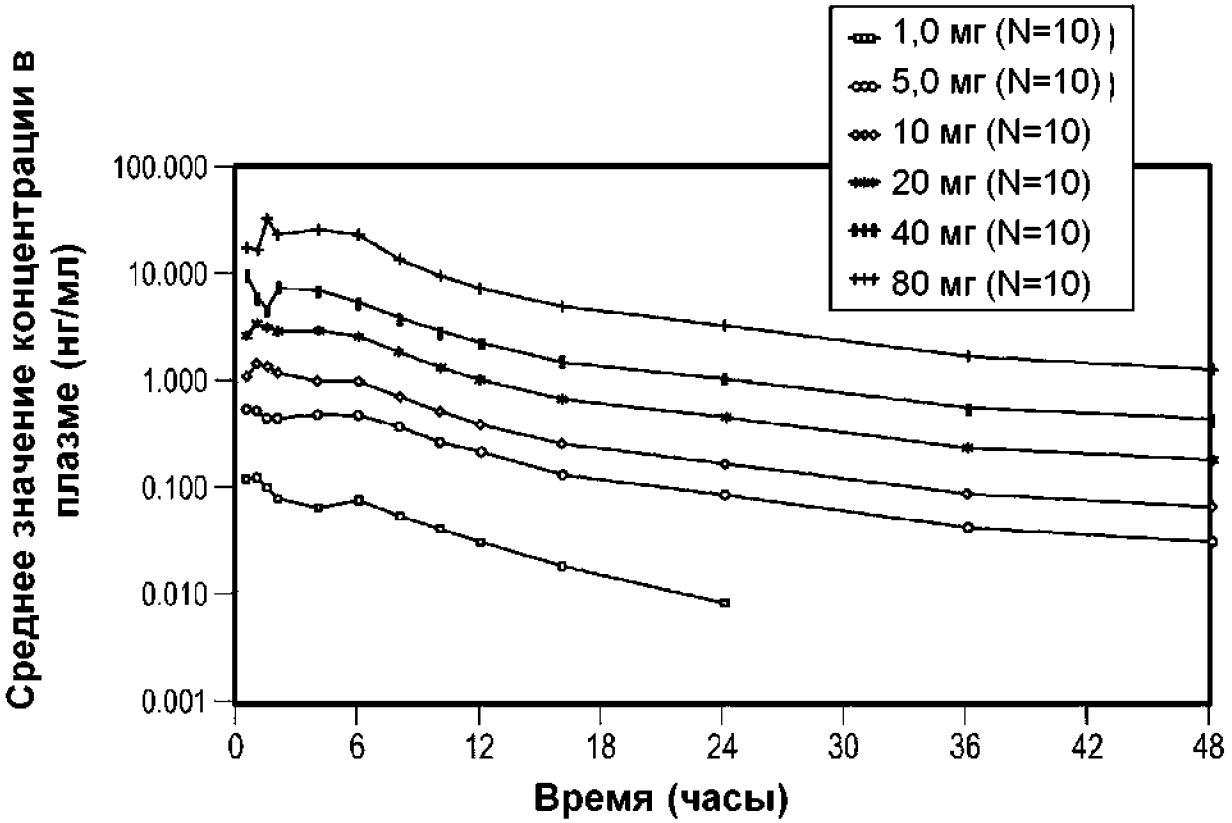
ФИГ. 13

Параметр	Соотношение двухэтапных средних (%) после приема пищи/натощак	90% ДИ
AUC(0-tlqc) (нг•ч/мл)	55,25	43,30, 70,49
AUC(0-inf) (нг•ч/мл)	55,49	43,23, 71,22
Cmax (нг/мл)	40,96	25,78, 65,08

ФИГ. 14



ФИГ. 15A



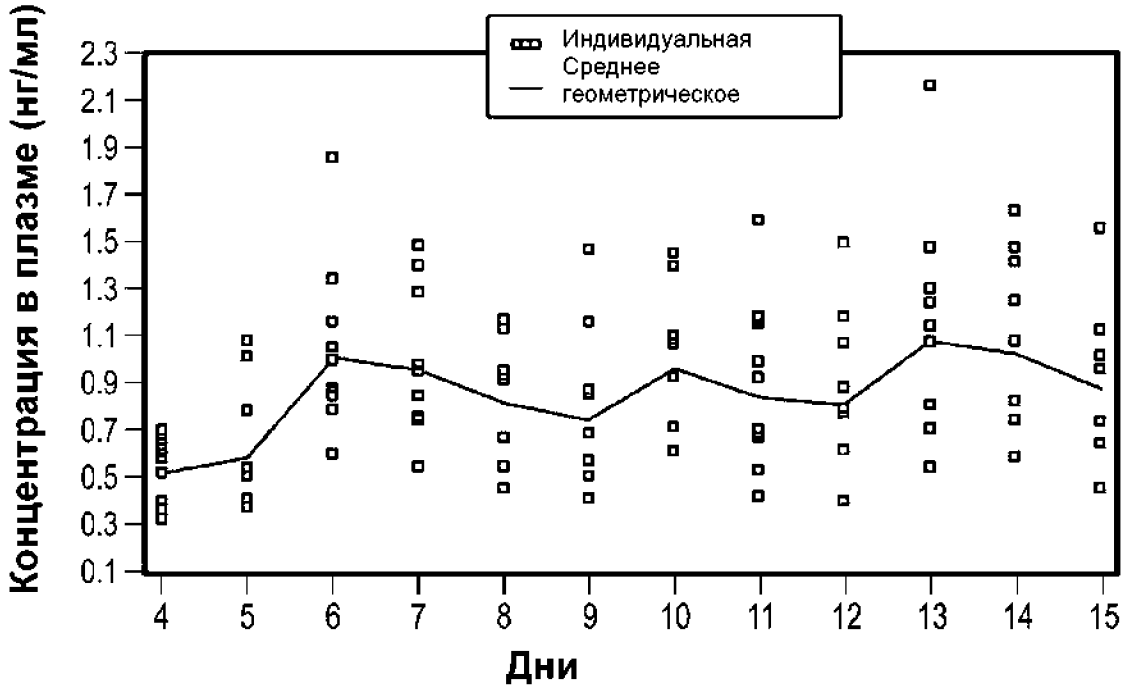
ФИГ. 15B

Доза	N	Дни	Геометрическое среднее (a)	Сравнение	% соотношения (b)	90% доверительный интервал соотношения (c)
Когорта 8 ТАК-385 10 мг	9	4	0,21824	Среднее значение в дни с 5 по 15 по сравнению с днем 4	163,92	(148,86, 180,50)
	9	5	0,28130	Среднее значение в дни с 6 по 15 по сравнению с днем 5	130,26	(118,25, 143,50)
	9	6	0,35238	Среднее значение в дни с 7 по 15 по сравнению с днем 6	104,44	(94,76, 115,11)
	9	7	0,38417	Среднее значение в дни с 8 по 15 по сравнению с днем 7	95,28	(86,40, 105,08)
	9	8	0,36925	Среднее значение в дни с 9 по 15 по сравнению с днем 8	99,01	(89,71, 109,27)
	9	9	0,33428	Среднее значение в дни с 10 по 15 по сравнению с днем 9	111,01	(100,48, 122,65)
	9	10	0,33648	Среднее значение в дни с 11 по 15 по сравнению с днем 10	112,47	(101,86, 124,43)
	9	11	0,30524	Среднее значение в дни с 12 по 15 по сравнению с днем 11	130,82	(118,00, 145,04)
	9	12	0,34917	Среднее значение в дни с 13 по 15 по сравнению с днем 12	119,60	(107,51, 133,04)
	9	13	0,42355	Среднее значение в дни с 14 по 15 по сравнению с днем 13	97,90	(87,44, 109,61)
	9	14	0,42336	День 15 по сравнению с днем 14	95,93	(84,19, 109,30)
	9	15	0,40612			
Когорта 9 ТАК-385 20 мг	9	4	0,50550	Среднее значение в дни с 5 по 15 по сравнению с днем 4	172,20	(156,54, 189,43)
	9	5	0,57901	Среднее значение в дни с 6 по 15 по сравнению с днем 5	156,59	(142,30, 172,33)
	9	6	1,00968	Среднее значение в дни с 7 по 15 по сравнению с днем 6	88,73	(80,59, 97,70)
	9	7	0,95455	Среднее значение в дни с 8 по 15 по сравнению с днем 7	93,12	(84,52, 102,58)
	9	8	0,81713	Среднее значение в дни с 9 по 15 по сравнению с днем 8	110,09	(99,86, 121,38)
	9	9	0,74267	Среднее значение в дни с 10 по 15 по сравнению с днем 9	125,02	(113,29, 137,98)
	9	10	0,95968	Среднее значение в дни с 11 по 15 по сравнению с днем 10	96,15	(87,00, 106,26)
	9	11	0,83939	Среднее значение в дни с 12 по 15 по сравнению с днем 11	112,56	(101,64, 124,65)
	9	12	0,81200	Среднее значение в дни с 13 по 15 по сравнению с днем 12	122,38	(110.14.135.98)
Доза	**N**	**Дни**	**Геометрическое среднее (a)**	**Сравнение**	**% соотношения (b)**	**90% доверительный интервал соотношения (c)**
	9	13	1,08388	Среднее значение в дни с 14 по 15 по сравнению с днем 13	87,78	(78,50, 98,17)
	9	14	1,02922	День 15 по сравнению с днем 14	85,46	(75,11, 97,24)
	9	15	0,87962			
Когорта 10 ТАК-385 40 мг	9	4	1,51622	Среднее значение в дни 6,8,10,12,14 и 15 по сравнению с днем 4	142,80	(125,87, 162,02)
	9	6	2,06631	Среднее значение в дни 8,10,12,14 и 15 по сравнению с днем 6	105,77	(93,06, 120,22)
	9	8	2,28925	Среднее значение в дни 10,12,14 и 15 по сравнению с днем 8	94,37	(82,81, 107,54)
	9	10	2,03910	Среднее значение в дни 12,14 и 15 по сравнению с днем 10	108,01	(94,37, 123,61)
	9	12	2,05625	Среднее значение в дни 14 и 15 по сравнению с днем 12	110,84	(96,06, 127,90)
	9	14	2,60288	День 15 по сравнению с днем 14	76,68	(65,00, 90,46)
	9	15	1,99581			

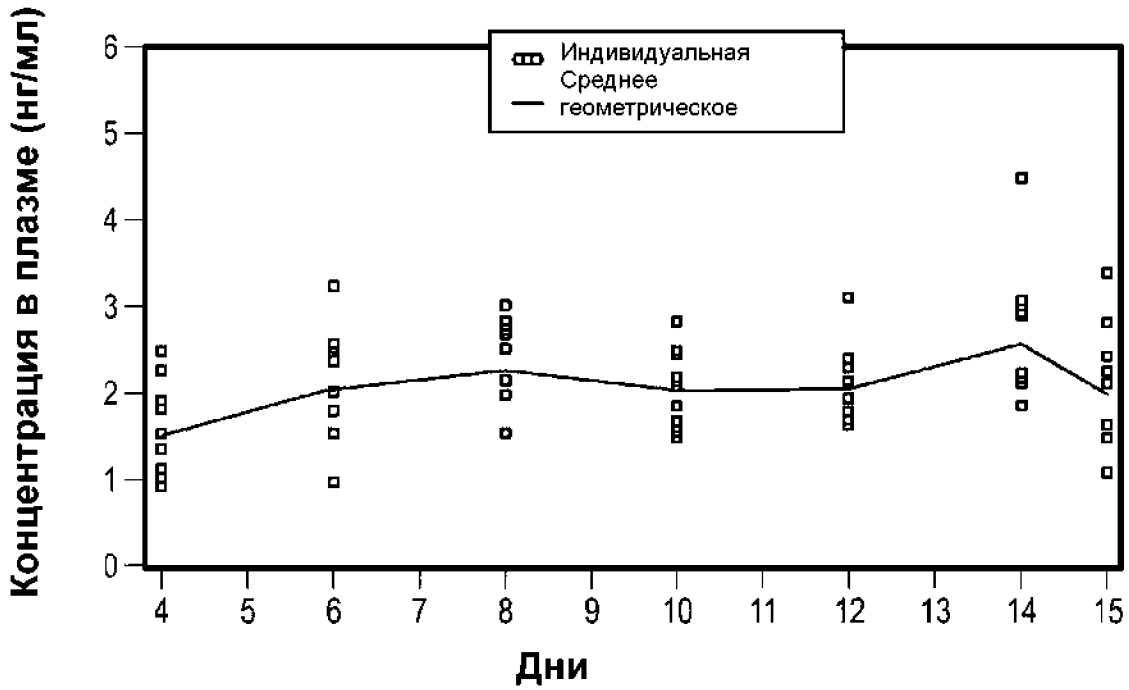
ФИГ. 16


Концентрация в плазме (нг/мл)
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
Индивидуальная
Среднее
геометрическое
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Дни

ФИГ. 17


Концентрация в плазме (нг/мл)
2.3
2.1
1.9
1.7
1.5
1.3
1.1
0.9
0.7
0.5
0.3
0.1
Индивидуальная
Среднее
геометрическое
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Дни

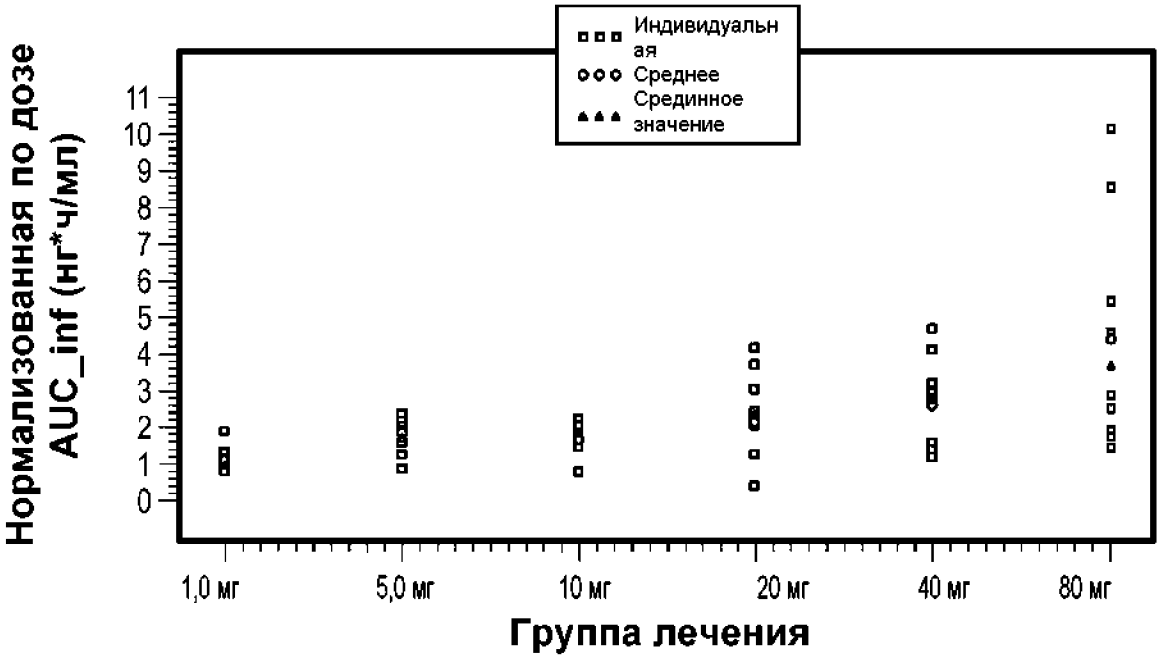
ФИГ. 18



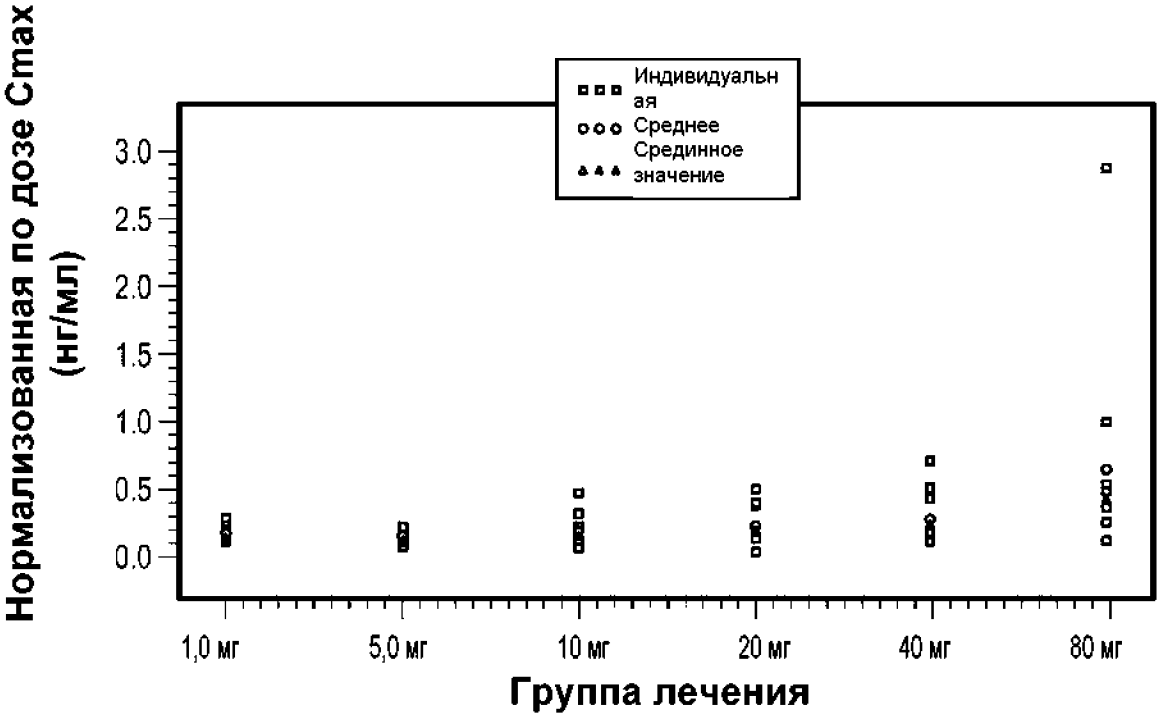
ФИГ. 19

Доза (мг)	Двухэтапное среднее		% соотношения	90% ДИ
	AUC(O-inf) (нг*ч/мл) в день 1 (контр.)	AUC(O-tau) (нг*ч/мл) в день 14 (тест)		
10	16,4	19,2	116,8	87,4, 156,1
20	38,0	51,4	135,2	82,5, 221,4
40	93,6	110,8	118,5	85,9, 163,3

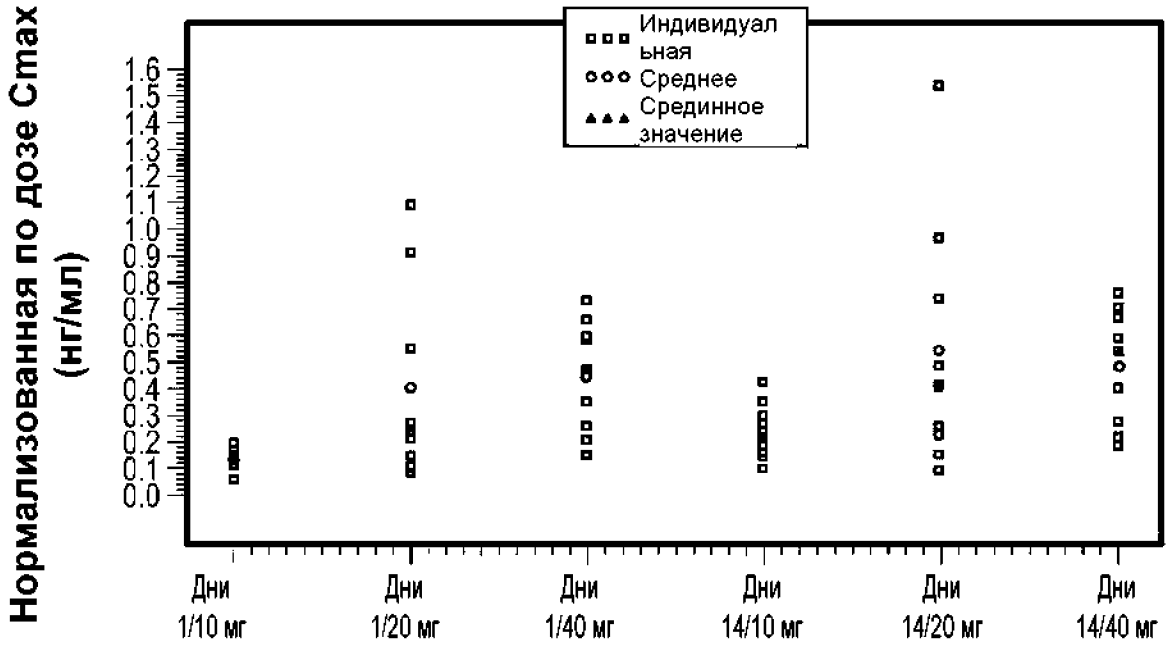
ФИГ. 20


Индивидуальная
Среднее
Срединное значение
Нормализованная по дозе AUC_inf (нг*ч/мл)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
1,0 мг
5,0 мг
10 мг
20 мг
40 мг
80 мг
Группа лечения

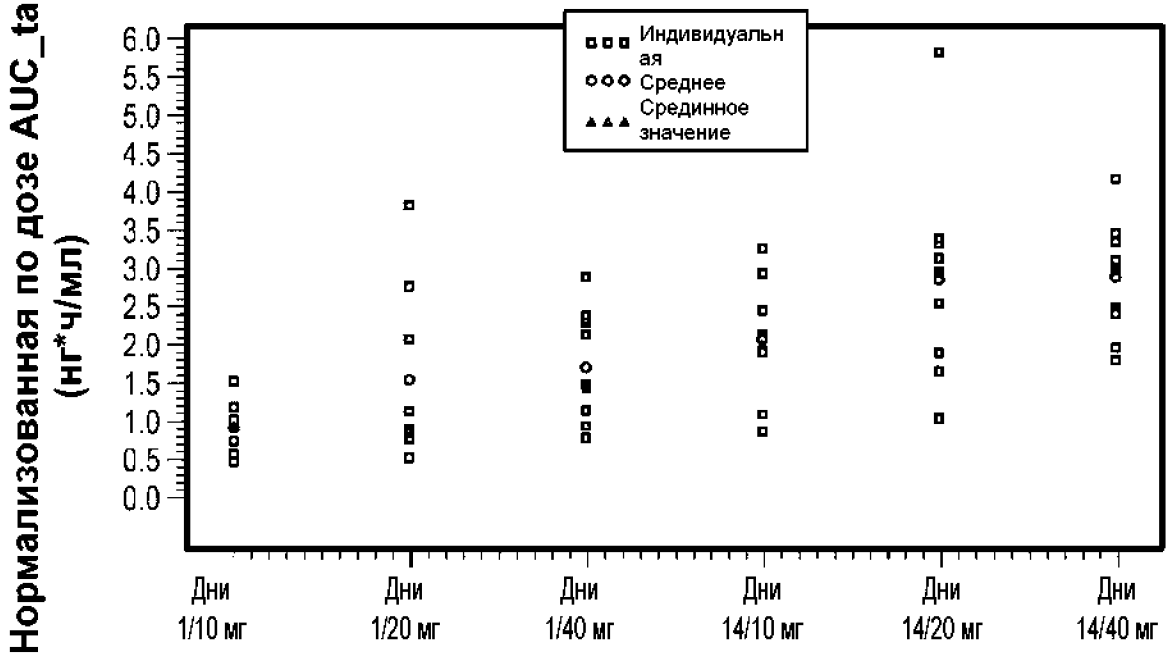
ФИГ. 21


Индивидуальная
Среднее
Срединное значение
Нормализованная по дозе Cmax (нг/мл)
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
1,0 мг
5,0 мг
10 мг
20 мг
40 мг
80 мг
Группа лечения

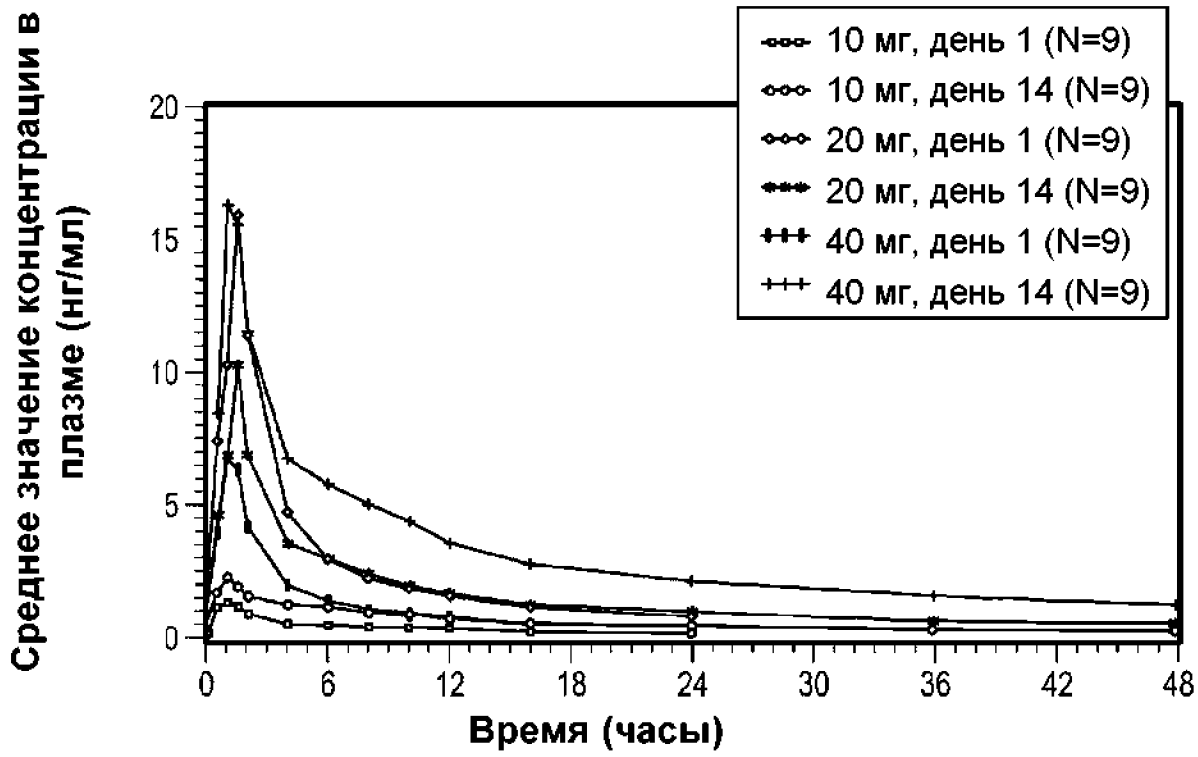
ФИГ. 22


Нормализованная по дозе Cmax (нг/мл)
Индивидуальная
Среднее
Срединное значение
1.6
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
Дни 1/10 мг
Дни 1/20 мг
Дни 1/40 мг
Дни 14/10 мг
Дни 14/20 мг
Дни 14/40 мг
Группа лечения

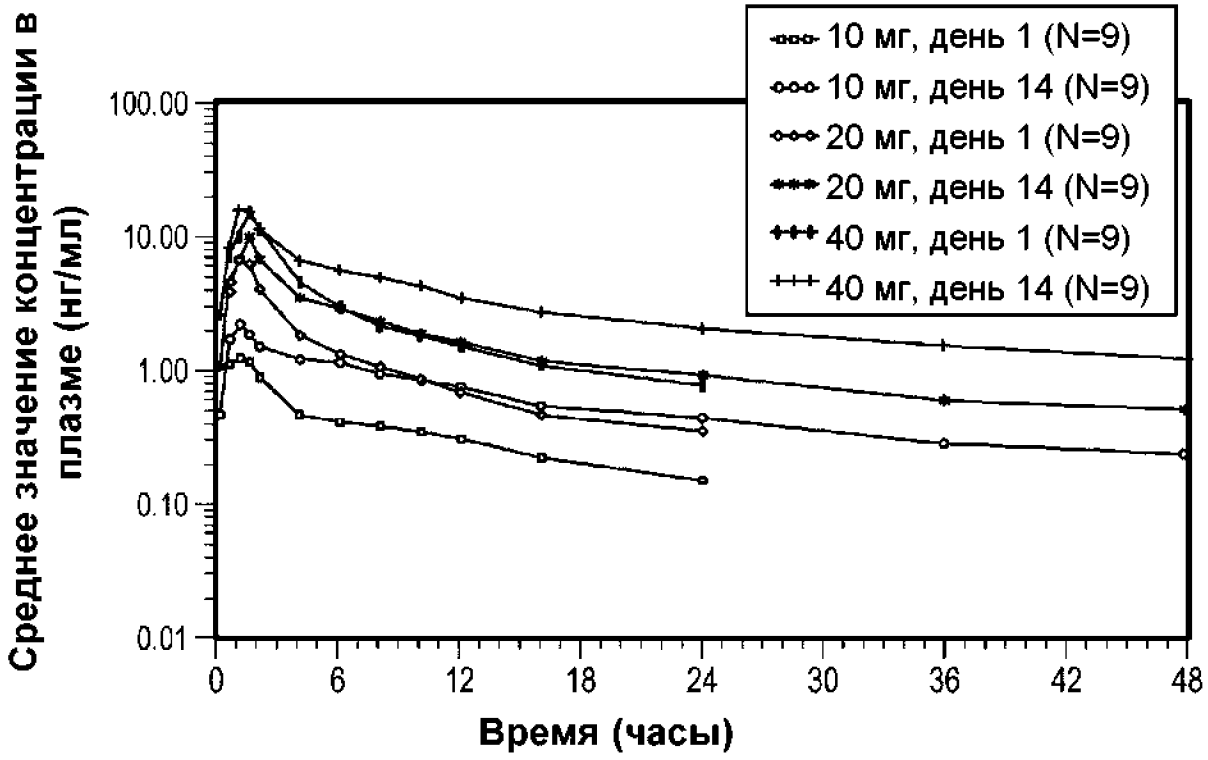
ФИГ. 23


Нормализованная по дозе AUC_tau (нг*ч/мл)
Индивидуальная
Среднее
Срединное значение
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Дни 1/10 мг
Дни 1/20 мг
Дни 1/40 мг
Дни 14/10 мг
Дни 14/20 мг
Дни 14/40 мг
Группа лечения

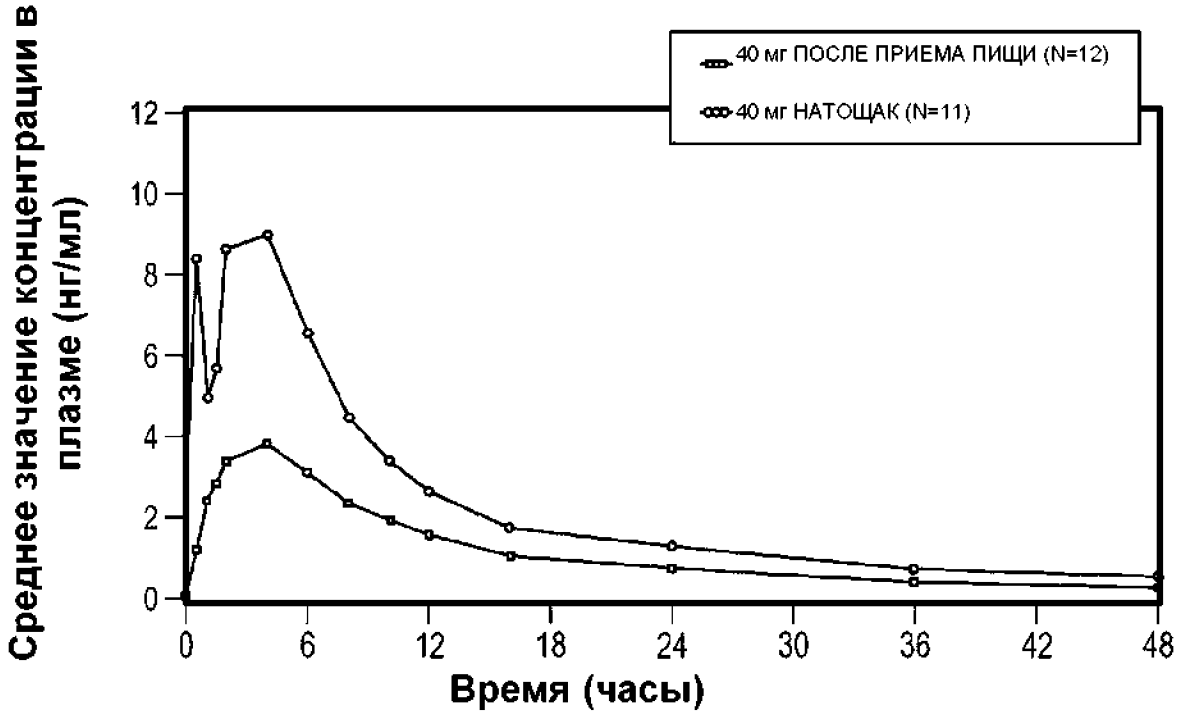
ФИГ. 24



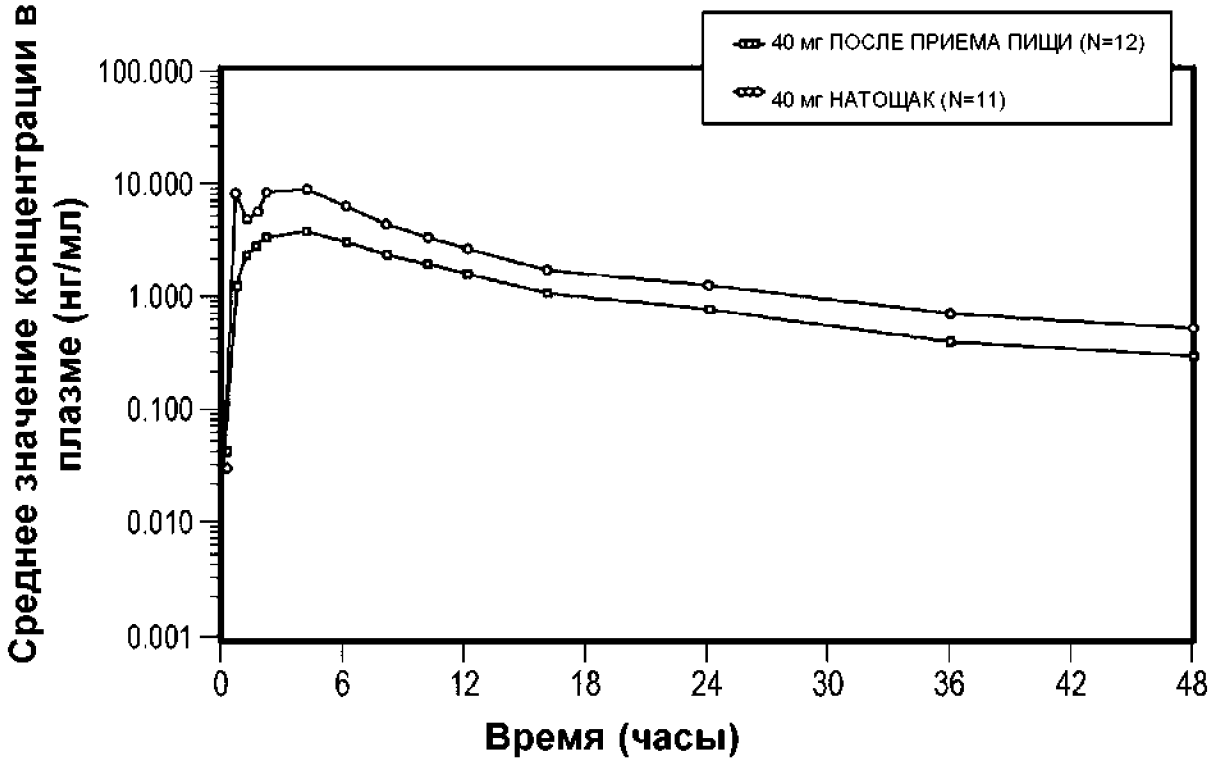
ФИГ. 25A



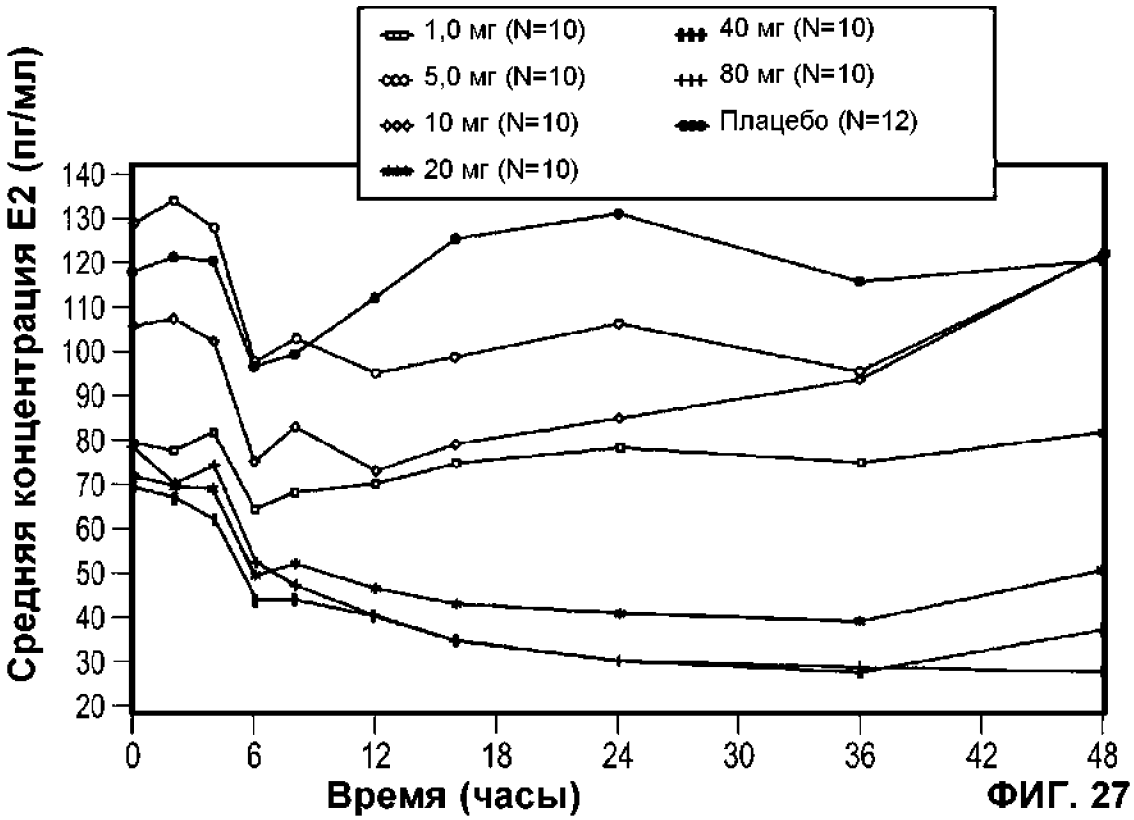
ФИГ. 25B



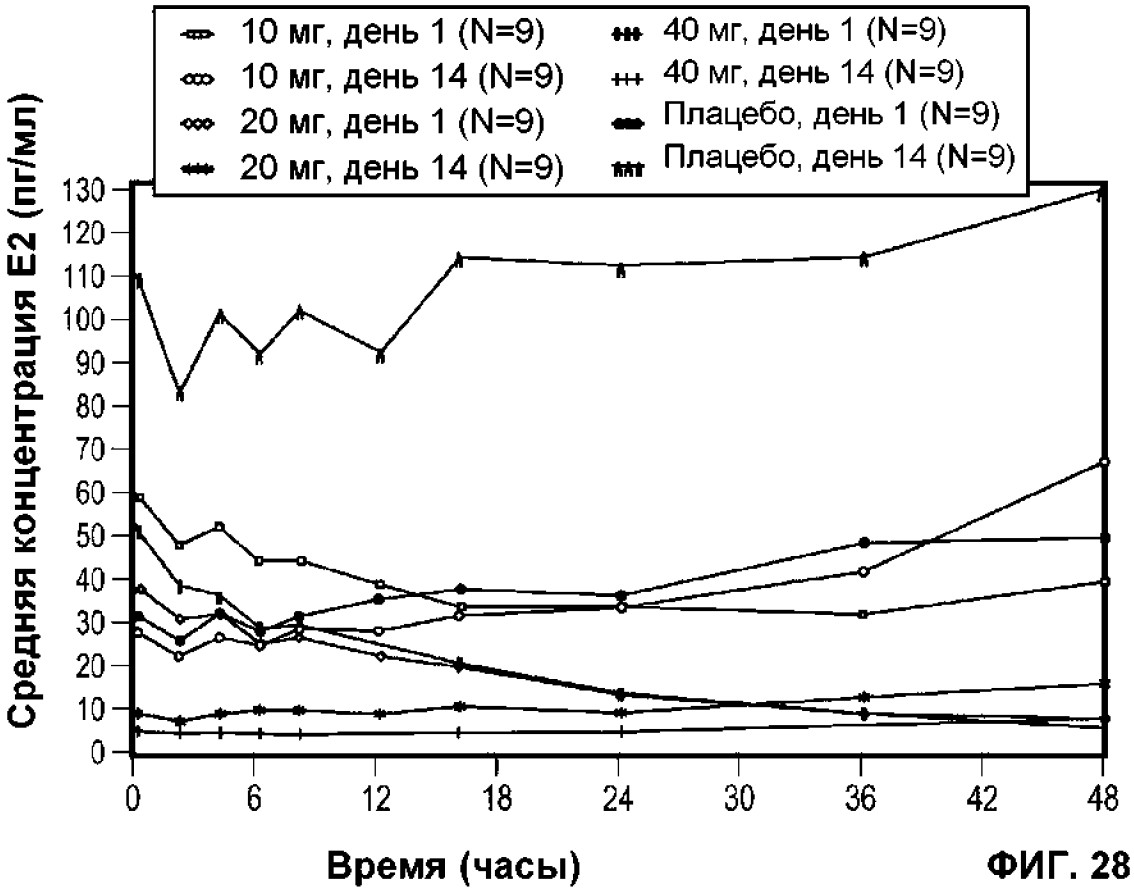
ФИГ. 26A



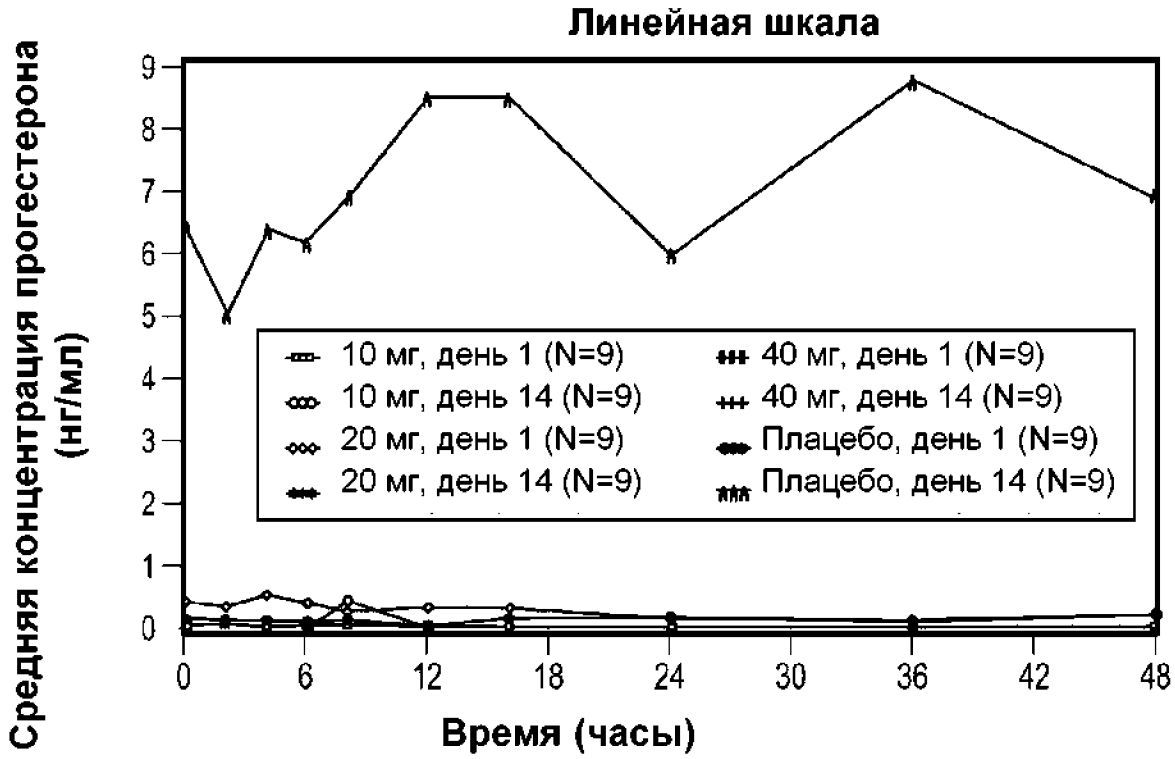
ФИГ. 26B


1,0 мг (N=10)
5,0 мг (N=10)
10 мг (N=10)
20 мг (N=10)
40 мг (N=10)
80 мг (N=10)
Плацебо (N=12)
Средняя концентрация E2 (пг/мл)
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
0
6
12
18
24
30
36
42
48
Время (часы)

ФИГ. 27


10 мг, день 1 (N=9)
10 мг, день 14 (N=9)
20 мг, день 1 (N=9)
20 мг, день 14 (N=9)
40 мг, день 1 (N=9)
40 мг, день 14 (N=9)
Плацебо, день 1 (N=9)
Плацебо, день 14 (N=9)
Средняя концентрация E2 (пг/мл)
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
6
12
18
24
30
36
42
48
Время (часы)

ФИГ. 28


Линейная шкала
Средняя концентрация прогестерона (нг/мл)
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0
6
12
18
24
30
36
42
48
Время (часы)
10 мг, день 1 (N=9)
10 мг, день 14 (N=9)
20 мг, день 1 (N=9)
20 мг, день 14 (N=9)
40 мг, день 1 (N=9)
40 мг, день 14 (N=9)
Плацебо, день 1 (N=9)
Плацебо, день 14 (N=9)

ФИГ. 29

	Плацебо (N=57)	10 мг (N=48)	20 мг (N=56)	40 мг (N=55)	Всего (N=216)
Возраст (годы) (N[%])					
20<=–<30	1 (1,8)	1 (2,1)	2 (3,6)	1 (1,8)	5 (2,3)
30<=–<40	12 (21,1)	10 (20,8)	10 (17,9)	16 (29,1)	48 (22,2)
40<=–<50	42 (73,7)	35 (72,9)	41 (73,2)	38 (69,1)	156 (72,2)
50<=–<=Макс.	2 (3,5)	2 (4,2)	3 (5,4)	0 (0,0)	7 (3,2)
Возраст (в годах)					
N	57	48	56	55	216
Среднее	42,4	42,7	42,6	41,1	42,2
СО	5,05	4,59	5,32	4,37	4,87
Минимум	29	28	27	28	27
Q1	40,0	40,5	40,0	39,0	40,0
Срединное значение	43,0	44,0	42,5	42,0	43,0
Q3	46,0	45,5	47,0	44,0	45,5
Максимум	51	51	53	49	53
Рост (см) (N[%])					
Мин.<=–<150	1 (1,8)	5 (10,4)	0 (0,0)	2 (3,6)	8 (3,7)
150<=–<160	29 (50,9)	17 (35,4)	36 (64,3)	24 (43,6)	106 (49,1)
160<=–<170	26 (45,6)	25 (52,1)	20 (35,7)	28 (50,9)	99 (45,8)
170<=–<=Макс.	1 (1,8)	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (1,8)	3 (1,4)
Рост (см)					
N	57	48	56	55	216
Среднее	159,5	158,8	157,9	160,1	159,1
СО	4,84	5,77	4,37	5,75	5,22
Минимум	149	146	150	148	146
Q1	156,0	155,5	154,0	157,0	155,0
Срединное значение	159,0	160,0	158,0	160,0	159,0
Q3	163,0	163,0	162,0	165,0	163,0
Максимум	171	170	165	174	174
Вес (кг) на исходном уровне (N[%])					
Мин.<=–<50	12 (21,1)	4 (8,3)	14 (25,0)	7 (12,7)	37 (17,1)
50<=–<60	17 (29,8)	30 (62,5)	31 (55,4)	32 (58,2)	110 (50,9)
60<=–<70	16 (28,1)	10 (20,8)	10 (17,9)	13 (23,6)	49 (22,7)
70<=–<80	8 (14,0)	4 (8,3)	0 (0,0)	3 (5,5)	15 (6,9)
80<=–<=Макс.	4 (7,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)	5 (2,3)

ФИГ. 30А

	Плацебо (N=57)	10 мг (N=48)	20 мг (N=56)	40 мг (N=55)	Всего (N=216)
Вес (кг) на исходном уровне					
N	57	48	56	55	216
Среднее	60,73	57,85	54,68	57,29	57,65
СО	11,759	7,781	7,660	7,136	9,050
Минимум	44,3	41,4	41,3	43,0	41,3
Q1	50,40	52,90	49,80	52,80	51,55
Срединное значение	59,20	57,15	53,90	56,00	56,15
Q3	69,60	62,25	58,95	61,60	62,30
Максимум	85,6	77,8	83,0	78,2	85,6
Индекс массы тела (кг/м^2) на исходном уровне (N[%])					
Мин.<=–<18,5	6 (10,5)	1 (2,1)	3 (5,4)	3 (5,5)	13 (6,0)
18,5<=–<25,0	30 (52,6)	36 (75,0)	48 (85,7)	41 (74,5)	155 (71,8)
25,0<=–<Макс.	21 (36,8)	11 (22,9)	5 (8,9)	11 (20,0)	48 (22,2)
Индекс массы тела (кг/м^2) на исходном уровне					
N	57	48	56	55	216
Среднее	23,81	22,93	21,90	22,39	22,76
СО	4,243	2,715	2,831	2,806	3,295
Минимум	17,2	17,7	17,4	15,8	15,8
Q1	20,50	21,15	19,95	20,50	20,40
Срединное значение	22,80	22,55	21,80	21,90	22,20
Q3	26,30	24,20	23,25	23,70	24,40
Максимум	34,9	30,4	33,2	29,4	34,9
Классификация по отношению к курению (N[%])					
Никогда не курила	39 (68,4)	35 (72,9)	38 (67,9)	38 (69,1)	150 (69,4)
Сейчас курит	9 (15,8)	4 (8,3)	9 (16,1)	7 (12,7)	29 (13,4)
Курила, но бросила	9 (15,8)	9 (18,8)	9 (16,1)	10 (18,2)	37 (17,1)
Опыт родов (N [%])					
Да	30 (52,6)	25 (52,1)	29 (51,8)	20 (36,4)	104 (48,1)
Нет	27 (47,4)	23 (47,9)	27 (48,2)	35 (63,6)	112 (51,9)
Длительность заболевания (годы) (N[%])					
Мин.<=–<=1	21 (36,8)	16 (33,3)	16 (28,6)	21 (38,2)	74 (34,3)
1<–<=3	12 (21,1)	9 (18,8)	10 (17,9)	14 (25,5)	45 20,8
3<–<=5	5 (8,8)	6 (12,5)	8 (14,3)	7 (12,7)	26 12,0
5<–<=10	11 (19,3)	11 (22,9)	14 (25,0)	9 (16,4)	45 (20,8)
10<–<=Макс.	8 (14,0)	6 (12,5)	8 (14,3)	4 (7,3)	26 (12,0)

ФИГ. 30B

	Плацебо (N=57)	10 мг (N=48)	20 мг (N=56)	40 мг (N=55)	Всего (N=216)
Длительность заболевания (годы)					
N	57	48	56	55	216
Среднее	3,90	4,15	4,90	2,99	3,98
СО	4,347	4,344	4,868	3,523	4,325
Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Q1	0,20	0,50	0,60	0,30	0,40
Срединное значение	2,30	3,00	3,80	1,50	2,30
Q3	6,20	6,20	8,30	4,50	6,00
Максимум	16,9	19,0	17,1	14,8	19,0
Тип миомы матки					
Субсерозная миома (N [%])	23 (40,4)	22 (45,8)	25 (44,6)	17 (30,9)	87 (40,3)
Интрамуральная миома (N [%])	42 (73,7)	39 (81,3)	44 (78,6)	45 (81,8)	170 (78,7)
Подслизистая миома (N [%])	12 (21,1)	11 (22,9)	11 (19,6)	11 (20,0)	45 (20,8)
Миома шейки матки (N [%])	1 (1,8)	1 (2,1)	1 (1,8)	2 (3,6)	5 (2,3)
Другая миома (N[%])	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Прекратила принимать все препараты от миомы матки (N[%])					
Да	18 (31,6)	9 (18,8)	21 (37,5)	13 (23,6)	61 (28,2)
Нет	39 (68,4)	39 (81,3)	35 (62,5)	42 (76,4)	155 (71,8)
Тип препарата от миомы матки					
Агонист ГнРГ (N[%])	9 (15,8)	4 (8,3)	13 (23,2)	4 (7,3)	30 (13,9)
Лекарственные травы и препараты на их основе (N[%])	9 (15,8)	4 (8,3)	6 (10,7)	7 (12,7)	26 (12,0)
Другие препараты от миомы матки (N[%])	5 (8,8)	2 (4,2)	3 (5,4)	5 (9,1)	15 (6,9)
Любая операция, связанная с миомами матки (N[%])					
Да	5 (8,8)	3 (6,3)	10 (17,9)	2 (3,6)	20 (9,3)
Нет	52 (91,2)	45 (93,8)	46 (82,1)	53 (96,4)	196 (90,7)
Объем миомы на исходном уровне ($см^3$) (N[%])					
Мин.<=–<=28	9 (16,1)	11 (22,9)	14 (25,5)	14 (25,9)	48 (22,5)
28<–<=170	36 (64,3)	25 (52,1)	27 (49,1)	27 (50,0)	115 (54,0)
170<–<=700	11 (19,6)	12 (25,0)	14 (25,5)	11 (20,4)	48 (22,5)
700<–<=Макс.	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,7)	2 (0,9)
Объем миомы на исходном уровне ($см^3$)					
N	56	48	55	54	213
Среднее	136,13	115,57	118,68	138,00	127,46
СО	159,111	127,396	117,364	199,758	154,112
Минимум	10,1	9,4	8,1	14,5	8,1
Q1	43,55	30,65	27,10	27,20	33,60
Срединное значение	82,00	61,60	72,10	68,20	69,10
Q3	141,25	170,85	173,60	167,00	160,90
Максимум	688,1	653,8	446,5	1040,1	1040,1

ФИГ. 30C

	Плацебо (N=57)	10 мг (N=48)	20 мг (N=56)	40 мг (N=55)	Всего (N=216)
Объем матки на исходном уровне ($см^3$) (N[%])					
Мин.<=–<=28	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
28<–<=170	16 (28,6)	16 (33,3)	13 (23,6)	16 (29,6)	61 (28,6)
170<–<=700	32 (57,1)	26 (54,2)	36 (65,5)	30 (55,6)	124 (58,2)
700<–<=Макс.	8 (14,3)	6 (12,5)	6 (10,9)	8 (14,8)	28 (13,1)
Объем матки на исходном уровне ($см^3$)					
N	56	48	55	54	213
Среднее	366,51	322,12	363,33	406,63	365,86
СО	276,607	285,002	304,622	361,814	308,350
Минимум	47,0	37,1	54,5	36,1	36,1
Q1	157,00	161,05	172,70	145,00	160,90
Срединное значение	262,95	212,00	271,70	290,95	251,70
Q3	482,60	383,75	427,50	557,60	452,80
Максимум	1281,6	1479,1	1577,4	1929,4	1929,4
Показатель PBAC на исходном уровне (N[%])					
120<=–<200	20 (35,1)	23 (47,9)	27 (48,2)	27 (49,1)	97 (44,9)
200<=–<500	27 (47,4)	20 (41,7)	21 (37,5)	26 (47,3)	94 (43,5)
500<=–<=Макс.	10 (17,5)	5 (10,4)	8 (14,3)	2 (3,6)	25 (11,6)
Показатель PBAC на исходном уровне					
N	57	48	56	55	216
Среднее	327,9	269,4	276,5	259,9	284,3
СО	292,05	160,80	165,89	190,51	211,53
Минимум	120	120	123	120	120
Q1	165,0	139,0	155,0	159,0	156,5
Срединное значение	232,0	211,0	214,0	219,0	222,5
Q3	351,0	364,5	331,0	302,0	332,5
Максимум	1838	740	735	1378	1838
Показатель NRS на исходном уровне (N[%])					
Мин.<=–<4	57 (100,0)	47 (97,9)	55 (98,2)	55 (100,0)	214 (99,1)
4<=–<7	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (1,8)	0 (0,0)	2 (0,9)
7<=–<=Макс.	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Показатель NRS на исходном уровне					
N	57	48	56	55	216
Среднее	0,80	0,71	0,75	0,60	0,72
СО	0,802	1,130	0,931	0,600	0,874
Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Q1	0,20	0,20	0,15	0,10	0,20
Срединное значение	0,50	0,35	0,40	0,40	0,40
Q3	1,10	0,80	1,00	0,90	1,00
Максимум	2,9	6,7	4,3	2,6	6,7

ФИГ. 30D

	Плацебо (N=57)	10 мг (N=48)	20 мг (N=56)	40 мг (N=55)	Всего (N=216)
Оценка тяжести симптомов UFS-QOL на исходном уровне (N[%])					
Мин.<=-<=25	32 (56,1)	23 (47,9)	30 (53,6)	28 (50,9)	113 (52,3)
25<-<=50	19 (33,3)	19 (39,6)	25 (44,6)	26 (47,3)	89 (41,2)
50<-<=75	5 (8,8)	6 (12,5)	1 (1,8)	1 (1,8)	13 (6,0)
75<-<=Макс.	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Тяжесть симптома					
N	57	48	56	55	216
Среднее	27,64	29,31	25,84	25,29	26,95
СО	17,726	17,291	14,431	13,989	15,875
Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Q1	12,50	18,80	15,60	12,50	15,60
Срединное значение	25,00	28,10	25,00	25,00	25,00
Q3	40,60	39,05	40,60	34,40	40,60
Максимум	81,3	68,8	56,3	53,1	81,3
Беспокойство (N[%])					
Мин.<=-<=25	42 (73,7)	33 (68,8)	39 (69,6)	42 (76,4)	156 (72,2)
25<-<=50	8 (14,0)	9 (18 8)	14 (25,0)	8 (14,5)	39 (18,1)
50<-<=75	6 (10,5)	4 (8,3)	2 (3,6)	4 (7,3)	16 (7,4)
75<-<=Макс.	1 (1,8)	2 (4,2)	1 (1,8)	1 (1,8)	5 (2,3)
Беспокойство					
N	57	48	56	55	216
Среднее	19,56	22,50	19,11	19,45	20,07
СО	23,362	24,145	18,417	21,119	21,682
Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Q1	5,00	5,00	5,00	0,00	5,00
Срединное значение	10,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Q3	30,00	32,50	30,00	25,00	30,00
Максимум	100,00	95,0	80,0	85,00	100,0
Действия (N[%])					
Мин.<=-<=25	47 (82,5)	44 (91,7)	52 (92,9)	47 (85,5)	190 (88,0)
25<-<=50	7 (12,3)	4 (8,3)	4 (7,1)	7 (12,7)	22 (10,2)
50<-<=75	2 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)
75<-<=Макс.	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	2 (0,9)

ФИГ. 30E

	Плацебо (N=57)	10 мг (N=48)	20 мг (N=56)	40 мг (N=55)	Всего (N=216)
Действия					
N	57	48	56	55	216
Среднее	11,03	9,75	8,61	9,49	9,72
CO	17,461	11,522	11,576	14,924	14,122
Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Q1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Срединное значение	3,60	5,35	3,60	3,60	3,60
Q3	14,30	17,90	12,50	10,70	14,30
Максимум	82,1	46,4	50,0	78,6	82,1
Энергия/настроение (N[%])					
Мин.<=-<=25	45 (78,9)	41 (85,4)	45 (80,4)	46 (83,6)	177 (81,9)
25<-<=50	5 (8,8)	6 (12,5)	9 (16,1)	6 (10,9)	26 (12,0)
50<-<=75	5 (8,8)	1 (2,1)	2 (3,6)	2 (3,6)	10 (4,6)
75<-<=Макс.	2 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	3 (1,4)
Энергия/настроение					
N	57	48	56	55	216
Среднее	17,73	13,76	13,40	15,26	15,10
CO	22,167	13,219	15,003	18,465	17,675
Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Q1	3,60	3,60	0,00	3,60	3,60
Срединное значение	10,70	8,90	10,70	7,10	7,10
Q3	21,40	21,40	17,90	21,40	21,40
Максимум	100,0	53,6	53,6	78,6	100,0
Контроль (N[%])					
Мин.<=-<=25	45 (78,9)	41 (85,4)	52 (92,9)	45 (81,8)	183 (84,7)
25<-<=50	5 (8,8)	7 (14,6)	3 (5,4)	7 (12,7)	22 (10,2)
50<-<=75	6 (10,5)	0 (0,0)	1 (1,8)	3 (5,5)	10 (4,6)
75<-<=Макс.	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Контроль					
N	57	48	56	55	216
Среднее	17,63	12,71	10,45	15,18	14,05
CO	21,694	13,247	11,881	18,104	16,938
Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Q1	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00
Срединное значение	10,00	10,00	5,00	10,00	10,00
Q3	25,00	20,00	15,00	25,00	20,00
Максимум	95,0	50,0	55,0	75,0	95,0
Самосознание (N[%])					
Мин.<=-<=25	47 (82,5)	38 (79,2)	46 (82,1)	38 (69,1)	169 (78,2)
25<-<=50	6 (10,5)	10 (20,8)	7 (12,5)	14 (25,5)	37 (17,1)
50<-<=75	3 (5,3)	0 (0,0)	3 (5,4)	1 (1,8)	7 (3,2)
75<-<=Макс.	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,6)	3 (1,4)

ФИГ. 30F

	Плацебо (N=57)	10 мг (N=48)	20 мг (N=56)	40 мг (N=55)	Всего (N=216)
Самосознание					
N	57	48	56	55	216
Среднее	13,89	14,76	14,72	18,78	15,54
CO	20,437	15,493	16,739	22,406	19,046
Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Q1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Срединное значение	8,30	12,50	8,30	8,30	8,30
Q3	16,70	25,00	25,00	33,30	25,00
Максимум	91,7	50,0	58,3	100,0	100,0
Сексуальная функция (N[%])					
Мин.<=-<=25	45 (78,9)	40 (83,3)	48 (85,7)	42 (76,4)	175 (81,0)
25<-<=50	3 (5,3)	4 (8,3)	7 (12,5)	8 (14,5)	22 (10,2)
50<-<=75	4 (7,0)	3 (6,3)	0 (0,0)	3 (5,5)	10 (4,6)
75<-<=Макс.	5 (8,8)	1 (2,1)	1 (1,8)	2 (3,6)	9 (4,2)
Сексуальная функция					
N	57	48	56	55	216
Среднее	18,42	15,63	12,50	16,82	15,86
CO	30,990	23,843	21,052	25,025	25,495
Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Q1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Срединное значение	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Q3	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Максимум	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Общий показатель HRQL (N[%])					
Мин.<=-<=25	45 (78,9)	37 (77,1)	46 (82,1)	44 (80,0)	172 (79,6)
25<-<=50	8 (14,0)	11 (22,9)	10 (17,9)	8 (14,5)	37 (17,1)
50<-<=75	3 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,6)	5 (2,3)
75<-<=Макс.	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	2 (0,9)
Общий показатель HRQL					
N	57	48	56	55	216
Среднее	16,06	14,35	12,79	15,04	14,57
CO	18,797	11,914	11,510	15,536	14,801
Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Q1	3,40	4,75	3,40	6,00	3,85
Срединное значение	7,80	9,90	9,05	9,50	9,05
Q3	20,70	23,70	18,10	20,70	21,15
Максимум	80,2	41,4	45,7	77,6	80,2
Гемоглобин на исходном уровне (г/дл) (N[%])					
Мин.<=-<10	4 (7,0)	0 (0,0)	5 (8,9)	7 (12,7)	16 (7,4)
10<=-<12	23 (40,4)	21 (43,8)	17 (30,4)	18 (32,7)	79 (36,6)
12<=-<Макс.	30 (52,6)	27 (56,3)	34 (60,7)	30 (54,5)	121 (56,0)

ФИГ. 30G

	Плацебо (N=57)	10 мг (N=48)	20 мг (N=56)	40 мг (N=55)	Всего (N=216)
Гемоглобин на исходном уровне (г/дл)					
N	57	48	56	55	216
Среднее	12,11	12,18	12,15	11,99	12,11
СО	1,504	1,159	1,407	1,699	1,456
Минимум	7,5	10,0	9,0	7,7	7,5
Q1	11,10	11,15	11,05	10,70	11,10
Срединное значение	12,30	12,15	12,30	12,40	12,30
Q3	13,10	12,95	13,20	13,10	13,10
Максимум	14,9	14,7	14,8	15,0	15,0
Гематокрит на исходном уровне (%)					
N	57	48	56	55	216
Среднее	38,36	38,50	38,30	38,06	38,30
СО	3,739	3,128	3,882	4,275	3,775
Минимум	26,6	32,0	28,7	28,2	26,6
Q1	36,00	36,40	35,80	35,40	35,90
Срединное значение	38,50	38,60	38,75	38,80	38,60
Q3	41,10	41,05	40,65	41,10	41,05
Максимум	45,3	45,2	46,7	45,3	46,7
Железо в сыворотке на исходном уровне (мкг/дл)					
N	57	48	56	55	216
Среднее	64,0	63,8	62,6	56,5	61,7
СО	45,85	40,05	43,00	34,85	41,06
Минимум	10	11	13	9	9
Q1	27,0	33,5	31,5	28,0	31,0
Срединное значение	52,0	53,5	52,5	52,0	52,5
Q3	87,0	84,5	83,0	81,0	84,5
Максимум	209	180	208	139	209
Ферритин на исходном уровне (нг/мл)					
N	57	48	56	55	216
Среднее	13,93	13,17	14,79	12,94	13,73
СО	12,463	12,217	11,396	12,384	12,057
Минимум	1,2	2,6	2,1	1,2	1,2
Q1	5,10	4,45	4,20	4,70	4,65
Срединное значение	10,00	7,65	13,85	9,70	10,00
Q3	18,20	16,90	20,95	16,70	18,35
Максимум	55,6	57,6	47,1	67,4	67,4

ФИГ. 30Н

Статистические данные	Плацебо (N=57)	10 мг (N=48)	20 мг (N=56)	40 мг (N=55)
N	57	48	55	55
Среднее	405,2	268,0	126,0	21,3
СО	353,71	276,37	188,55	56,11
Минимум	53	0	0	0
Q1	146,0	80,5	0,0	0,0
Срединное значение	301,0	180,0	29,0	0,0
Q3	545,0	423,0	185,0	3,0
Максимум	2056	1392	922	235

ФИГ. 31

Статистические данные	Плацебо (N=57)	10 мг (N=48)	20 мг (N=56)	40 мг (N=55)
N	57	48	55	55
Среднее	77,3	–1,4	–153,0	–238,7
СО	255,54	222,94	194,83	203,34
Минимум	–961	–406	–621	–1378
Q1	–42,0	–126,5	–217,0	–295,0
Срединное значение	64,0	–15,5	–141,0	–190,0
Q3	218,0	105,5	–9,0	–130,0
Максимум	533	652	187	26

ФИГ. 32

(): Процент

	Лечение	**Да**	**Нет**	**Всего**
<Объем матки на исходном уровне ($см^3$)> Мин.<=–<=28	Плацебо	0 (0,0)	0 (0,0)	0
	10 мг	0 (0,0)	0 (0,0)	0
	20 мг	0 (0,0)	0 (0,0)	0
	40 мг	0 (0,0)	0 (0,0)	0
28<=–<=170	Плацебо	0 (00)	16 (100)	16
	10 мг	5 (31,3)	11 (68,8)	16
	20 мг	4 (30,8)	9 (69,2)	13
	40 мг	12 (75,0)	4 (25,0)	16
170<=–<=700	Плацебо	0 (0,0)	32 (100)	32
	10 мг	4 (15,4)	22 (84,6)	26
	20 мг	18 (50,0)	18 (50,0)	36
	40 мг	26 (86,7)	4 (13,3)	30
700<--<-Макс.	Плацебо	0 (0,0)	8 (100)	8
	10 мг	1 (16,7)	5 (83,3)	6
	20 мг	1 (20,0)	4 (80,0)	5
	40 мг	7 (87,5)	1 (12,5)	8

ФИГ. 33

	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=56)		40 мг (N=55)	
	Процент		Процент		Процент		Процент	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	56		48		55		54	
Среднее	138,13		115,57		118,68		138,00	
СО	159,111		127,396		117,364		199,758	
Минимум	10,1		9,4		8,1		14,5	
Q1	43,55		30,65		27,10		27,20	
Срединное значение	82,00		61,60		72,10		68,20	
Q3	141,25		170,85		173,60		167,00	
Максимум	688,1		553,8		446,5		1040,1	
Неделя 2								
N	56	56	48	48	56	55	55	54
Среднее	134,42	8,72	116,68	-4,10	98,63	-16,12	109,29	-16,29
СО	140,559	40,964	152,833	31,837	112,118	30,992	132,534	33,769
Минимум	7,9	-76,4	2,1	-89,4	4,0	-71,1	3,5	-79,8
Q1	38,50	-15,10	30,55	-18,05	22,35	-39,90	25,60	-38,30
Срединное значение	87,65	2,40	64,50	-2,85	53,05	-17,00	55,00	-16,60
Q3	169,55	21,65	129,25	14,50	131,05	6,20	155,90	-3,80
Максимум	554,9	154,7	630,1	115,0	477,9	78,1	581,3	103,4
Неделя 4								
N	56	56	47	47	56	55	55	54
Среднее	136,44	2,10	90,89	-16,20	101,51	-15,81	100,04	-27,23
СО	159,095	36,518	108,009	24,106	132,419	42,560	139,060	30,949
Минимум	6,9	-67,9	4,8	-75,3	2,5	-81,9	3,3	-80,9
Q1	30,80	-18,15	26,70	-28,80	19,60	-50,60	23,00	-50,40
Срединное значение	77,90	3,20	54,20	-14,10	46,10	-21,10	45,50	-29,25
Q3	146,15	14,75	93,20	-2,20	119,70	4,80	128,50	-11,70
Максимум	692,4	129,4	521,8	29,9	599,4	98,5	716,0	59,6
Неделя 8								
N	56	55	47	47	54	53	55	54
Среднее	132,79	7,43	97,47	-17,47	86,34	-27,51	86,01	-37,58
СО	140,625	35,436	117,339	32,559	103,084	34,276	120,639	27,719
Минимум	8,4	-79,4	4,8	-74,7	2,1	-83,1	1,3	-92,5
Q1	41,90	-16,40	22,40	-37,10	16,40	-54,60	19,20	-56,50
Срединное значение	89,50	4,80	51,40	-19,60	39,20	-25,20	40,60	-35,25
Q3	151,65	22,50	124,20	3,70	117,50	-2,50	103,40	-23,50
Максимум	695,6	99,0	531,2	59,9	413,6	76,0	649,1	35,9
Неделя 12								
N	55	54	47	47	54	53	55	54
Среднее	128,26	10,19	97,09	-22,63	75,09	-36,69	77,88	-38,59
СО	130,414	47,159	126,578	29,539	89,689	32,631	110,873	34,197
Минимум	11,3	-72,6	2,4	-79,8	1,5	-87,1	2,3	-88,7
Q1	33,50	-17,10	23,80	-41,70	14,20	-64,30	16,50	-61,50
Срединное значение	86,60	-0,10	44,30	-22,60	33,70	-38,80	45,10	-40,25
Q3	161,10	31,30	119,80	1,60	112,60	-16,00	100,70	-24,60
Максимум	690,8	145,9	626,2	44,3	400,3	51,6	649,9	107,4

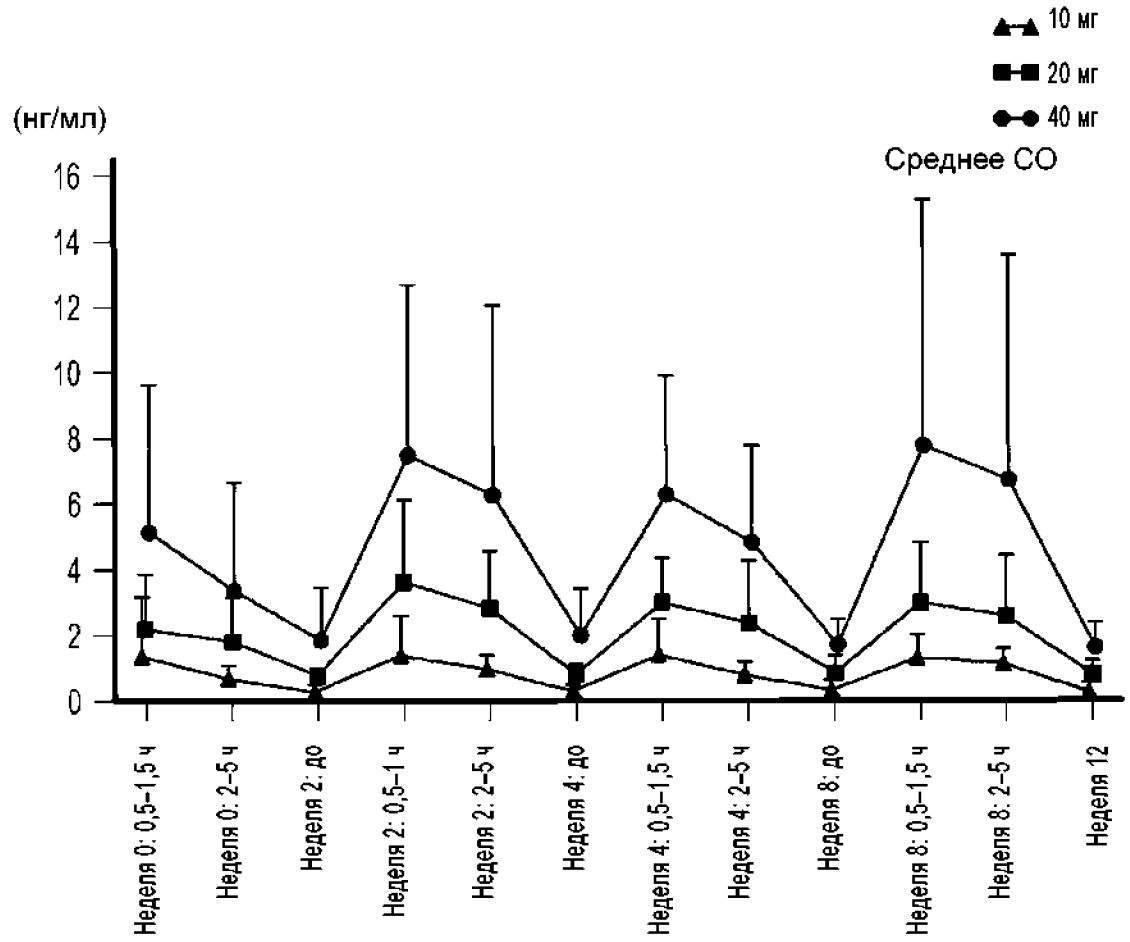
ФИГ. 34

($см^3$)

	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=56)		40 мг (N=55)	
	Процент		Процент		Процент		Процент	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	56		48		55		54	
Среднее	366,51		322,12		363,33		406,63	
СО	276,607		285,002		304,622		361,814	
Минимум	47,0		37,1		54,5		36,1	
Q1	157,00		161,05		172,70		145,00	
Срединное значение	262,95		212,00		271,70		290,95	
Q3	482,60		383,75		427,50		557,60	
Максимум	1281,6		1479,1		1577,4		1929,4	
Неделя 2								
N	56	56	48	48	56	55	55	54
Среднее	384,88	7,36	305,07	−2,35	294,81	−14,45	293,51	−21,64
СО	313,354	42,244	265,810	25,628	269,990	29,022	288,596	29,350
Минимум	31,7	−64,8	33,0	−50,7	37,7	−64,4	47,2	−86,4
Q1	154,75	−15,80	160,05	−16,60	137,95	−32,00	134,70	−38,10
Срединное значение	295,70	0,45	203,00	−4,05	208,65	−20,90	204,00	−25,80
Q3	487,25	18,30	340,95	5,15	371,15	−2,20	363,90	−9,50
Максимум	1353,2	220,9	1219,2	96,2	1727,2	127,8	1746,1	92,5
Неделя 4								
N	56	56	47	47	56	55	55	54
Среднее	381,17	8,98	258,10	−9,69	291,73	−19,50	267,74	−28,05
СО	298,220	46,900	171,703	26,951	327,344	30,159	275,256	33,402
Минимум	44,2	−54,2	21,4	−64,1	20,9	−86,3	35,1	−70,9
Q1	161,70	−17,10	159,50	−32,50	128,10	−40,50	115,30	−49,30
Срединное значение	298,70	−0,55	220,70	−10,50	208,55	−26,60	175,30	−35,85
Q3	490,15	15,80	284,60	6,50	322,25	−1,20	301,60	−17,60
Максимум	1334,5	238,0	789,5	45,6	1896,3	81,4	1646,8	108,3
Неделя 8								
N	56	55	47	47	54	53	55	54
Среднее	380,19	4,28	259,64	−10,66	290,93	−23,00	224,91	−37,91
СО	289,302	40,100	190,452	32,130	413,549	33,724	227,442	31,819
Минимум	31,3	−51,5	19,3	−67,6	22,6	−82,1	28,6	−86,3
Q1	165,50	−17,40	153,00	−33,60	111,40	−50,00	94,30	−59,80
Срединное значение	247,10	0,10	195,10	−8,00	174,60	−24,20	161,30	−43,60
Q3	516,70	15,30	313,50	5,60	311,20	−6,80	271,50	−30,60
Максимум	1341,6	225,7	836,9	78,5	2274,4	60,2	1404,7	85,3
Неделя 12								
N	55	54	47	47	54	53	55	54
Среднее	379,38	9,75	252,93	−12,10	259,44	−27,70	208,03	−40,90
СО	300,058	57,946	175,064	29,936	322,758	28,787	209,312	37,233
Минимум	47,5	−51,0	40,3	−65,7	21,6	−81,8	26,7	−83,5
Q1	168,40	−27,10	125,60	−34,00	99,20	−49,10	85,40	−62,70
Срединное значение	248,10	1,20	205,60	−18,60	178,35	−31,30	161,90	−48,85
Q3	458,40	18,10	305,80	6,40	306,00	−10,30	238,50	−36,80
Максимум	1377,9	281,5	695,3	76,9	2155,7	64,3	1207,6	111,6

ФИГ. 35

($см^3$)

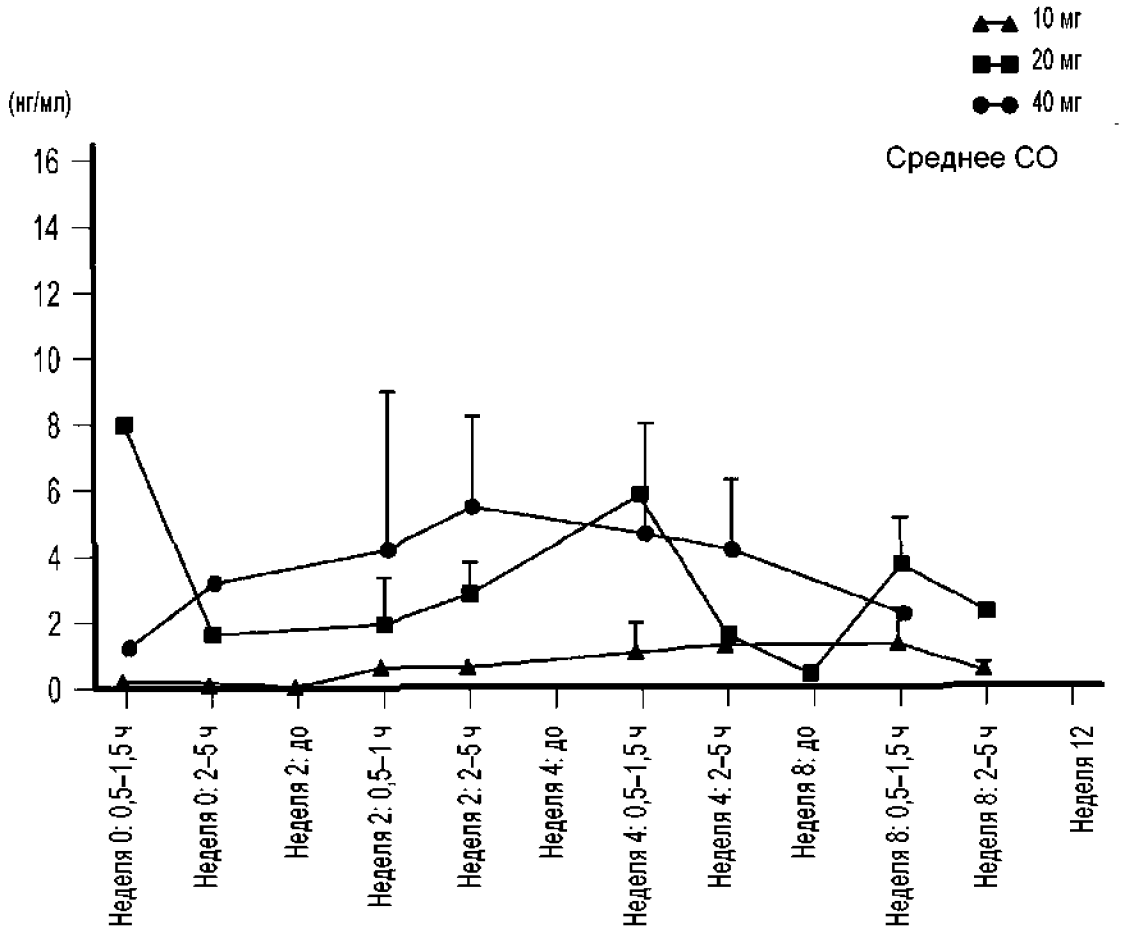


10 мг (n=22) (n=14) (n=47) (n=27) (n=16) (n=48) (n=23) (n=18) (n=47) (n=22) (n=16) (n=46) 20 мг (n=31) (n=20) (n=56) (n=34) (n=20) (n=55) (n=34) (n=21) (n=56) (n=34) (n=21) (n=54) 40 мг (n=24) (n=14) (n=55) (n=28) (n=15) (n=54) (n=28) (n=18) (n=55) (n=31) (n=20) (n=54)

ФИГ. 36

		Визит											
Аналит/лечение	Статистические данные	Неделя 0 0,5–1,5 ч	Неделя 0 2–5 ч	Неделя 2 До введения дозы	Неделя 2 0,5–1,5 ч	Неделя 2 2–5 ч	Неделя 4 До введения дозы	Неделя 4 0,5–1,5 ч	Неделя 4 2–5 ч	Неделя 8 До введения дозы	Неделя 8 0,5–1,5 ч	Неделя 8 2–5 ч	Неделя 12
(нг/мл)	N	23	15	48	28	17	48	25	19	47	24	18	46
10 мг	Среднее	1,319	0,6589	0,2971	1,365	0,9201	0,3137	1,350	0,8376	1,3588	1,309	1,036	0,3163
	CO	1,7911	0,39447	0,14874	1,1756	0,45834	0,16146	1,0675	135916	0,23052	0,69842	0,46993	0,20811
	Минимум	0,00	0,238	0,936	0,229	0,396	0,119	0,330	0,236	0,116	0,527	0,366	0,917
	Q1	0,2510	0,3960	0,1870	0,6580	0,5930	0,2065	0,07550	0,6480	0,1956	0,7230	0,7180	0,180
	Срединное значение	0,7660	04820	0,2605	1,080	0,7640	0,02740	1,130	0,7880	0,2780	1,130	1,025	0,2505
	Q3	1,480	1,100	0,3775	1,365	1,060	0,03810	1,520	1,080	0,4430	1,715	1,220	1,3660
	Максимум	8,27	1,51	0,810	5,51	2,04	0,748	4,99	1,68	1,22	2,91	1,98	1,22
20 мг	N	32	21	56	36	22	55	35	22	54	36	22	54
	Среднее	2,346	1,855	0,6963	3,488	2,791	0,7609	3,034	2,400	0,8073	3,049	2,580	0,7491
	CO	1,9670	1,2762	0,33665	2,4991	1,7543	0,32471	1,4465	1,7940	0,61029	1,7723	1,8209	0,41487
	Минимум	0,210	0,288	0,00	0,912	0,856	0,264	0,988	0,731	0,273	0,782	0,979	0,0361
	Q1	0,5965	09350	0,4685	2,015	1,520	0,5030	1,780	1,440	0,5520	1,825	1,490	0,5090
	Срединное значение	1,930	1,650	0,6160	2,520	2,295	0,7120	3,070	1,850	0,6230	2,730	1,880	0,6930
	Q3	3,425	2,470	0,8705	4,640	3,350	1,000	4,040	2,750	0,8650	4,115	3,060	0,8810
	Максимум	8,05	4,96	1,82	12,1	6,88	1,69	6,33	7,45	4,23	8,60	7,37	2,66
40 мг	N	25	15	55	30	17	54	31	20	55	32	20	54
	Среднее	4,985	3,350	1,839	7,334	6,179	1,926	6,145	4,777	1,668	7,538	6,713	1,603
	CO	4,4498	3,1580	1,6126	5,0789	5,4690	1,4695	3,5320	2,7861	0,81689	7,4398	6,0820	0,78773
	Минимум	0,00	0,00	0,00	0,976	1,97	0,00	1,06	1,86	0,00	2,07	0,947	0,00
	Q1	2,600	1,340	1,060	4,420	2,960	1,040	3,110	2,645	1,040	2,930	2,220	1,040
	Срединное значение	3,780	2,070	1,580	5,805	3,860	1,520	5,480	4,225	1,520	4,965	4,730	1,390
	Q3	7,330	3,970	2,080	10,00	7,430	2,220	8,410	6,415	2,320	8,660	9,405	2,030
	Максимум	20,7	10,9	11,4	22,4	23,8	8,47	16,8	11,9	4,44	36,1	31,0	4,05

ФИГ. 37



10 мг (n=1) 20 мг (n=1) 40 мг (n=1)		(n=1) (n=1) (n=1) (n=1)	(n=1) (n=1) (n=2) (n=2) (n=2) (n=2)			(n=2) (n=1) (n=1) (n=1) (n=3) (n=2)		(n=1)		(n=2) (n=2) (n=2) (n=1) (n=1)	

ФИГ. 38

		Визит											
Аналит/лечение	Статистические данные	Неделя 0 0,5–1,5 ч	Неделя 0 2–5 ч	Неделя 2 До введения дозы	Неделя 2 0,5–1,5 ч	Неделя 2 2–5 ч	Неделя 4 До введения дозы	Неделя 4 0,5–1,5 ч	Неделя 4 2–5 ч	Неделя 8 До введения дозы	Неделя 8 0,5–1,5 ч	Неделя 8 2–5 ч	Неделя 12
(нг/мл) 10 мг	N	22	14	47	27	16	48	23	18	47	22	16	46
	Среднее	1,368	0,6889	0,3014	1,391	0,9327	0,3137	1,371	0,8091	0,3588	1,306	1,089	0,3163
	CO		1,8177	0,39113	0,14726	1,1899	0,47031	0,16146	1,0939	0,34682	0,23052	0,68704	0,46894	0,20811
	Минимум	0,00	0,271	0,0987	0,229	0,396	0,119	0,330	0,236	0,116	0,527	0,366	0,0917
	Q1	0,3660	0,4250	0,1880	0,6460	0,5585	0,2065	0,7550	0,6480	0,1950	0,730	0,7670	0,1670
	Срединное значение	0,8020	0,4965	0,2610	1,080	0,8140	0,2740	1,130	0,7820	0,2780	1,130	1,075	0,2505
	Q3	1,480	1,100	0,3920	1,380	1,140	0,3810	1,520	0,8770	0,4430	1,690	1,330	0,3660
	Максимум	8,27	1,51	0,810	5,51	2,04	0,748	4,99	1,68	1,22	2,91	1,98	1,22
20 мг	N	31	20	56	34	20	55	34	21	53	34	21	54
	Среднее	2,162	1,863	0,6963	3,576	2,788	0,7609	2,952	2,435	0,8145	3,010	2,589	0,7491
	CO	1,6966	1,3087	0,33665	2,5338	1,8311	0,32471	1,3827	1,8304	0,61385	1,7997	1,8653	0,41487
	Минимум	0,210	0,288	0,00	0,912	0,856	0,264	0,988	0,731	0,273	0,782	0,979	0,0361
	Q1	0,5770	0,9210	0,4685	2,030	1,510	0,5030	1,780	1,440	0,5560	1,770	1,490	0,5090
	Срединное значение	1,870	1,510	0,6180	2,520	2,295	0,7120	2,960	1,870	0,6230	2,580	1,760	0,6930
	Q3	3,360	2,645	0,8705	4,650	3,335	1,000	3,820	2,750	0,8650	3,800	3,060	0,8810
	Максимум	6,14	4,96	1,82	12,1	6,88	1,69	6,33	7,45	4,23	8,60	7,37	2,66
40 мг	N	24	14	55	28	15	54	28	18	55	31	20	54
	Среднее	5,141	3,355	1,839	7,552	6,264	1,926	6,292	4,840	1,668	7,760	6,713	1,603
	CO	4,4751	3,2771	1,6126	5,1144	5,7974	1,4695	3,5866	2,8937	0,81689	7,4981	6,0820	0,78773
	Минимум	0,00	0,00	0,00	1,91	1,97	0,00	2,45	1,86	0,00	2,07	0,947	0,00
	Q1	2,665	1,340	1,060	4,520	2,730	1,040	3,265	2,570	1,040	3,030	2,220	1,040
	Срединное значение	3,790	1,955	1,580	5,805	3,860	1,520	5,190	4,225	1,520	5,050	4,730	1,390
	Q3	7,435	3,970	2,080	10,10	7,710	2,220	8,530	7,140	2,320	9,710	9,405	2,030
	Максимум	20,7	10,9	11,4	22,4	23,8	8,47	16,8	11,9	4,44	36,1	31,0	4,05

ФИГ. 39

		Визит											
Аналит/лечение	Статистические данные	Неделя 0 0,5–1,5 ч	Неделя 0 2–5 ч	Неделя 2 До введения дозы	Неделя 2 0,5–1,5 ч	Неделя 2 2–5 ч	Неделя 4 До введения дозы	Неделя 4 0,5–1,5 ч	Неделя 4 2–5 ч	Неделя 8 До введения дозы	Неделя 8 0,5–1,5 ч	Неделя 8 2–5 ч	Неделя 12
(нг/мл) 10 мг	N	1	1	1	1	1	0	2	1	0	2	2	0
	Среднее	0,2510	0,2380	0,09360	0,6700	0,7180		1,109	1,350		1,343	0,6160	
	CO							0,94964			1,1420	0,23900	
	Минимум	0,251	0,238	0,0936	0,670	0,718		0,437	1,35		0,535	0,447	
	Q1	0,2510	0,2380	0,09360	0,6700	0,7180		0,4370	1,350		0,5350	0,4470	
	Срединное значение	0,2510	0,2380	0,09360	0,6700	0,7180		1,109	1,350		1,343	0,6160	
	Q3	0,2510	0,2380	0,09360	0,6700	0,7180		1,780	1,350		2,150	0,7850	
	Максимум	0,251	0,238	0,0936	0,670	0,718		1,78	1,35		2,15	0,785	
20 мг	N	1	1	0	2	2	0	1	1	0	2	2	0
	Среднее	8,050	1,680		1,989	2,820		5,830	1,660	0,4290	3,710	2,370	
	CO				1,4022	0,96167					1,4566		
	Минимум	8,05	1,68		0,997	2,14		5,83	1,66	0,429	2,68	2,37	
	Q1	8,050	1,680		0,9970	2,140		5,830	1,660	0,4290	2,690	2,370	
	Срединное значение	8,050	1,680		1,989	2,820		5,830	1,660	0,4290	3,710	2,370	
	Q3	8,050	1,680		2,980	3,500		5,830	1,660	0,4290	4,740	2,370	
	Максимум	8,05	1,68		2,98	3,50		5,83	1,66	0,429	4,74	2,37	
40 мг	N	1	1	0	2	2	0	3	2	0	1	0	0
	Среднее	1,240	3,280		4,283	5,545		4,770	4,205		2,270		
	CO				4,6768	2,6658		3,2133	2,1001				
	Минимум	1,24	3,28		0,976	3,66		1,06	2,72		2,27		
	Q1	1,240	3,280		0,9760	3,660		1,030	2,720		2,270		
	Срединное значение	1,240	3,280		4,283	5,545		6,580	4,205		2,270		
	Q3	1,240	3,280		7,590	7,430		6,670	5,690		2,270		
	Максимум	1,24	3,28		7,59	7,43		6,67	5,69		2,27		

ФИГ. 40

Визит/статистика	Плацебо (N=57)	10 мг (N=48)	20 мг (N=56)	40 мг (N=55)
Недели с 6 по 12				
N	57	48	55	55
Среднее	0,82	0,61	0,35	0,25
CO	0,989	1,235	0,618	0,542
Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0
Q1	0,20	0,00	0,00	0,00
Срединное значение	0,40	0,20	0,00	0,00
Q3	1,00	0,60	0,50	0,20
Максимум	3,8	6,5	2,9	2,5
Недели со 2 по 6				
N	57	48	56	55
Среднее	0,82	0,67	0,48	0,29
CO	1,045	1,228	0,970	0,564
Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0
Q1	0,10	0,00	0,00	0,00
Срединное значение	0,40	0,20	0,10	0,00
Q3	1,20	0,95	0,40	0,30
Максимум	3,9	6,5	4,4	2,6
Недели со 2 по 12				
N	57	48	56	55
Среднее	0,82	0,63	0,44	0,27
CO	0,992	1,217	0,855	0,535
Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0
Q1	0,10	0,00	0,00	0,00
Срединное значение	0,40	0,20	0,10	0,00
Q3	0,90	0,65	0,30	0,20
Максимум	3,8	6,5	4,4	2,6

ФИГ. 41

	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=56)		40 мг (N=55)	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	57		48		56		55	
Среднее	27,64		29,31		25,84		25,29	
СО	17,726		17,291		14,431		13,989	
Минимум	0,0		0,0		0,0		0,0	
Q1	12,50		18,80		15,60		12,50	
Срединное значение	25,00		28,10		25,00		25,00	
Q3	40,60		39,05		40,60		34,40	
Максимум	81,3		88,8		56,3		53,1	
Неделя 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	25,01	-2,64	23,78	-5,53	23,12	-2,73	24,10	-1,19
СО	16,990	14,165	14,736	13765	14,327	13,501	16,141	13,821
Минимум	0,0	-37,5	0,0	-34,4	0,0	-34,4	0,0	-34,4
Q1	12,50	-12,50	10,95	-12,50	10,95	10,95	12,50	-9,30
Срединное значение	18,80	-3,10	21,60	-8,20	23,45	23,45	18,80	0,00
Q3	34,40	6,20	35,95	3,10	34,40	34,40	31,30	6,20
Максимум	68,8	37,5	59,4	25,0	56,3	56,3	71,9	34,4
Неделя 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Среднее	25,68	-1,67	24,55	-5,25	18,53	-7,00	18,08	-7,21
СО	17,291	12,683	16,105	16,722	13,304	16,747	15,187	14,979
Минимум	0,0	-31,3	0,0	-53,2	0,0	-56,3	0,0	-40,6
Q1	12,50	-6,30	12,50	-12,50	6,30	-21,90	3,10	-18,70
Срединное значение	25,00	0,00	18,80	-3,10	18,80	-4,70	18,80	-9,40
Q3	34,40	3,20	34,40	3,20	25,00	3,10	28,10	0,00
Максимум	84,4	21,9	65,6	37,5	59,4	31,3	53,1	25,0
Неделя 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Среднее	23,48	-3,58	23,28	-6,51	16,53	-8,97	14,05	-11,25
СО	17,226	13,325	16,053	18,122	14,024	15,530	15,272	17,274
Минимум	0,0	-37,5	0,0	-40,7	0,0	-43,8	0,0	-40,6
Q1	9,40	-12,50	12,50	-21,90	6,30	-21,90	0,00	-25,00
Срединное значение	21,90	-3,10	21,90	-3,10	12,50	-7,80	9,40	-12,50
Q3	31,30	3,20	31,30	6,30	28,10	0,00	25,00	0,00
Максимум	71,9	31,3	62,5	28,1	50,0	28,1	65,6	43,7

ФИГ. 42

	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=56)		40 мг (N=55)	
Визит/ Статистические данные	**Наблюдаемое значение за визит**	**Изменение от исходного значения**	**Наблюдаемое значение за визит**	**Изменение от исходного значения**	**Наблюдаемое значение за визит**	**Изменение от исходного значения**	**Наблюдаемое значение за визит**	**Изменение от исходного значения**
Неделя 0								
N	57		48		56		55	
Среднее	16,06		14,35		12,79		15,04	
CO	18,797		11,914		11,510		15,536	
Минимум	0,0		0,0		0,0		0,0	
Q1	3,40		4,75		3,40		6,00	
Срединное значение	7,80		9,90		9,05		9,50	
Q3	20,70		23,70		18,10		2,70	
Максимум	80,2		41,4		45,7		77,6	
Неделя 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	14,19	-1,88	11,28	-3,07	11,10	-1,69	11,31	-3,73
CO	17,284	10,649	10,342	8,124	13,829	8,087	12,082	9,464
Минимум	0,0	-33,7	0,0	-27,6	0,0	-33,6	0,0	-37,9
Q1	1,70	-5,10	4,30	-7,35	2,60	-5,60	2,60	-8,00
Срединное значение	6,90	-0,90	7,80	-2,15	6,00	-1,70	6,90	-1,70
Q3	19,00	1,70	16,35	2,55	13,80	1,30	15,50	1,70
Максимум	75,0	28,4	36,2	16,4	87,2	21,5	56,9	21,6
Неделя 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Среднее	13,32	-2,91	13,39	-1,23	9,54	-2,21	11,20	-3,84
CO	18,601	14,795	13,179	9,990	10,904	8,430	12,279	14,719
Минимум	0,0	-78,5	0,0	-16,4	0,0	-33,6	0,0	-68,1
Q1	1,70	-5,15	2,60	-6,90	2,60	-5,20	2,60	-8,60
Срединное значение	4,30	-2,80	9,50	-0,90	8,90	-1,70	6,90	-3,40
Q3	16,40	0,00	21,60	2,60	12,10	0,90	14,70	1,70
Максимум	74,1	31,9	50,0	37,1	56,0	19,8	53,4	37,9
Неделя 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Среднее	14,19	-2,20	13,01	-1,61	9,63	-2,11	9,52	-5,52
CO	18,797	11,555	13,270	10,586	12,735	10,529	10885	15,871
Минимум	0,0	-33,6	0,0	-26,7	0,0	-32,7	0,0	-73,3
Q1	1,70	-6,90	3,40	-7,80	1,70	-6,10	1,70	-10,40
Срединное значение	6,00	-2,60	7,80	-0,90	5,60	-1,70	5,20	-2,60
Q3	20,70	1,70	19,80	1,80	12,90	0,90	13,80	1,80
Максимум	76,7	56,0	56,0	43,0	53,4	35,4	47,4	31,9

ФИГ. 43

	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=66)		40 мг (N=65)	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	57		48		56		55	
Среднее	19,56		22,50		19,11		19,45	
СО	23,362		24,145		18,417		21,119	
Минимум	0,0		0,0		0,0		0,0	
Q1	5,00		5,00		5,00		0,00	
Срединное значение	10,00		15,00		15,00		15,00	
Q3	30,00		32,50		30,00		25,00	
Максимум	100,0		95,0		80,0		85,0	
Неделя 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	14,30	-5,26	14,48	-8,02	16,16	-2,95	15,18	-4,27
СО	19,398	15,992	17,692	17,587	18,141	12,569	18,100	13,382
Минимум	0,0	-60,0	0,0	-65,0	0,0	-45,0	0,0	-35,0
Q1	0,00	-10,00	0,00	-10,00	0,00	-7,50	0,00	-15,00
Срединное значение	5,00	0,00	10,00	0,00	10,00	0,00	10,00	0,00
Q3	20,00	0,00	20,00	0,00	22,50	2,50	25,00	5,00
Максимум	75,0	35,0	90,0	25,0	90,0	20,0	60,0	35,0
Неделя 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Среднее	15,89	-3,75	21,17	-1,81	14,44	-3,88	13,64	-5,82
СО	21,786	16,875	25,264	16,662	18,725	19,556	14,828	20,944
Минимум	0,0	-75,0	0,0	-50,0	0,0	-55,0	0,0	-80,0
Q1	0,00	-10,00	0,00	-5,00	0,00	-10,00	0,00	-15,00
Срединное значение	5,00	-5,00	15,00	0,00	7,50	0,00	10,00	0,00
Q3	25,00	5,00	30,00	5,00	20,00	0,00	20,00	5,00
Максимум	85,0	30,0	95,0	55,0	80,0	55,0	60,0	40,0
Неделя 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Среднее	15,45	-4,27	21,70	-1,28	14,81	-3,61	9,18	-10,27
СО	23,180	12,451	25,158	18,693	21,390	16,963	12,163	22,698
Минимум	0,0	-30,0	0,0	-85,0	0,0	-55,0	0,0	-85,0
Q1	0,00	-10,00	0,00	-5,00	0,00	-15,00	0,00	-20,00
Срединное значение	0,00	-5,00	15,00	0,00	5,00	0,00	0,00	-5,00
Q3	20,00	0,00	25,00	5,00	25,00	5,00	20,00	0,00
Максимум	85,0	35,0	95,0	45,0	90,0	50,0	40,0	35,0

ФИГ. 44

	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=56)		40 мг (N=55)	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	57		48		56		55	
Среднее	11,03		9,75		8,61		9,49	
СО	17,461		11,522		11,576		14,924	
Минимум	0,0		0,0		0,0		0,0	
Q1	0,00		0,00		0,00		0,00	
Срединное значение	3,60		5,35		3,60		3,60	
Q3	14,30		17,90		12,50		10,70	
Максимум	82,1		46,4		50,0		78,6	
Неделя 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	10,33	−0,69	7,00	−2,75	7,53	−1,08	6,23	−3,25
СО	15,878	12,302	8,895	9,174	13,853	9,983	10,156	10,011
Минимум	0,0	−46,5	0,0	−32,1	0,0	−46,4	0,0	−35,7
Q1	0,00	−3,60	0,00	−7,10	0,00	−5,35	0,00	−3,60
Срединное значение	3,60	0,00	3,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Q3	14,30	3,50	10,70	3,55	3,55	1,75	7,10	0,00
Максимум	71,4	42,8	35,7	21,4	21,4	25,0	42,9	21,4
Неделя 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Среднее	10,27	−0,85	9,85	−10,30	6,05	−1,99	5,58	−3,90
СО	18,957	16,973	13730	10,291	11,621	10,300	10,091	15,588
Минимум	0,0	−82,1	0,0	−25,0	0,0	−46,4	0,0	−75,0
Q1	0,00	−7,10	0,00	−3,60	0,00	−7,10	0,00	−3,60
Срединное значение	0,00	0,00	0,00	0,00	3,60	0,00	0,00	0,00
Q3	10,70	0,00	21,40	0,00	7,10	0,00	7,10	0,00
Максимум	64,3	50,0	53,6	32,2	71,4	28,5	35,7	32,1
Неделя 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Среднее	10,52	−0,85	7,37	−2,59	6,41	−1,59	4,68	−4,81
СО	18,422	13,487	8,698	9,288	12,378	11,269	8,845	15,981
Минимум	0,0	−25,0	0,0	−39,3	0,0	−42,9	0,0	−78,6
Q1	0,00	−7,10	0,00	−7,10	0,00	−3,60	0,00	−7,10
Срединное значение	0,00	0,00	3,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Q3	10,70	0,00	14,30	3,50	7,10	0,00	3,60	0,00
Максимум	75,0	67,9	28,6	25,0	57,1	39,3	35,7	28,6

ФИГ. 45

	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=66)		40 мг (N=65)	
Визит/ Статистические данные	**Наблюдаемое значение за визит**	**Изменение от исходного значения**	**Наблюдаемое значение за визит**	**Изменение от исходного значения**	**Наблюдаемое значение за визит**	**Изменение от исходного значения**	**Наблюдаемое значение за визит**	**Изменение от исходного значения**
Неделя 0								
N	57		48		56		55	
Среднее	17,73		13,76		13,40		15,26	
СО	22,167		13,219		15,003		18,465	
Минимум	0,0		0,0		0,0		0,0	
Q1	3,60		3,60		0,00		3,60	
Срединное значение	10,70		8,90		10,70		7,10	
Q3	21,40		21,40		17,90		21,40	
Максимум	100,0		53,6		53,6		78,6	
Неделя 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	16,50	-1,18	12,13	-1,64	10,84	-2,56	12,40	-2,86
СО	19,171	15,066	12,754	9,381	15,421	9,584	15,510	12,616
Минимум	0,0	-46,4	0,0	-21,5	0,0	-32,1	0,0	-50,0
Q1	3,60	-3,60	3,60	-7,20	0,00	-7,20	0,00	-7,10
Срединное значение	10,70	0,00	8,90	0,00	3,60	-1,75	7,10	0,00
Q3	25,00	3,60	17,90	3,55	14,30	3,60	17,90	3,60
Максимум	85,7	28,6	60,7	17,9	75,0	21,4	67,9	32,1
Неделя 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Среднее	14,80	-3,06	13,23	-0,75	9,93	-1,98	12,92	-2,34
СО	20,723	19,288	14,963	12,480	12,362	11,139	17,262	19,706
Минимум	0,0	-96,4	0,0	-28,6	0,0	-39,3	0,0	-71,5
Q1	0,00	-7,10	0,00	-7,10	0,00	-7,10	0,00	-7,10
Срединное значение	3,60	-3,50	7,10	0,00	3,60	0,00	7,10	0,00
Q3	25,00	3,60	21,40	3,50	17,90	3,60	17,90	3,60
Максимум	82,1	35,7	60,7	39,3	46,4	25,0	75,0	57,1
Неделя 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Среднее	15,72	-2,40	12,31	-1,67	9,39	-2,52	9,93	-5,33
СО	21,798	18,736	15,310	12,024	13,672	12,644	13,849	18,587
Минимум	0,0	-60,7	0,0	-32,1	0,0	-35,8	0,0	-71,5
Q1	0,00	-7,20	0,00	-7,10	0,00	-7,20	0,00	-10,70
Срединное значение	10,70	-3,50	7,10	0,00	3,60	0,00	3,60	-3,60
Q3	21,40	7,10	21,40	3,60	14,30	0,00	14,30	0,00
Максимум	92,9	78,6	64,3	42,9	50,0	42,9	64,3	46,4

ФИГ. 46

	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=66)		40 мг (N=65)	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	57		48		56		55	
Среднее	17,63		12,71		10,45		15,18	
СО	21,694		13,247		11,381		18,104	
Минимум	0,0		0,0		0,0		0,0	
Q1	0,00		5,00		0,00		5,00	
Срединное значение	10,00		10,00		5,00		10,00	
Q3	25,00		20,00		15,00		25,00	
Максимум	85,0		50,0		55,0		75,0	
Неделя 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	14,30	-3,33	11,98	-0,73	10,98	0,54	10,73	-4,45
СО	21,701	11,739	11,928	10,964	15,475	9,519	14,318	9,985
Минимум	0,0	-30,0	0,0	-20,0	0,0	-20,0	0,0	-45,0
Q1	0,00	-10,00	0,00	-7,50	0,00	-5,00	0,00	-10,00
Срединное значение	5,00	0,00	10,00	0,00	5,00	0,00	5,00	-5,00
Q3	15,00	0,00	20,00	5,00	12,50	2,50	15,00	0,00
Максимум	100,0	40,0	45,0	40,0	75,0	35,0	70,0	15,0
Неделя 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Среднее	12,95	-4,91	11,17	-1,70	9,07	-0,19	12,84	-2,55
СО	19,135	17,149	12,520	11,716	12,998	10,987	17,765	17,766
Минимум	0,0	-90,0	0,0	-25,0	0,0	-20,0	0,0	-65,0
Q1	0,00	-10,00	5,00	-5,00	0,00	-5,00	0,00	-10,00
Срединное значение	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00
Q3	17,50	0,00	15,00	0,00	15,00	0,00	15,00	0,00
Максимум	85,0	35,0	55,0	45,0	50,0	45,0	80,0	65,0
Неделя 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Среднее	15,27	-2,73	11,17	-1,70	8,24	-1,02	11,09	-4,09
СО	21,909	14,524	14,285	12,652	13,073	11,508	14,773	17,562
Минимум	0,0	-50,0	0,0	-30,0	0,0	-20,0	0,0	-70,0
Q1	0,00	-10,0	0,00	-5,00	0,00	-5,00	0,00	-5,00
Срединное значение	5,00	0,00	5,00	-5,00	5,00	0,00	5,00	0,00
Q3	25,00	0,00	20,00	0,00	10,00	0,00	15,00	0,00
Максимум	100,0	70,0	55,0	45,0	50,0	45,0	60,0	45,0

ФИГ. 47

	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=56)		40 мг (N=55)	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	57		48		56		55	
Среднее	13,89		14,76		14,72		18,78	
СО	20,437		15,493		16,739		22,046	
Минимум	0,0		0,0		0,0		0,0	
Q1	0,00		0,00		0,00		0,00	
Срединное значение	8,30		12,50		8,30		8,30	
Q3	16,70		25,00		25,00		33,30	
Максимум	91,7		50,0		58,3		100,0	
Неделя 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	15,93	2,04	11,11	-3,65	11,75	-2,97	10,29	-8,48
СО	25,646	13,097	13,021	10,010	17,027	13,147	11,995	16,553
Минимум	0,0	-25,0	0,0	-41,7	0,0	-33,3	0,0	-66,7
Q1	0,00	0,00	0,00	-8,30	0,00	-8,30	0,00	-16,70
Срединное значение	0,00	0,00	8,30	0,00	8,30	0,00	8,30	0,00
Q3	25,00	8,30	16,70	0,00	16,70	0,00	16,70	0,00
Максимум	100,0	58,3	41,7	16,7	66,7	33,4	41,7	25,0
Неделя 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Среднее	14,88	0,90	13,29	-1,78	8,48	-5,09	9,85	-8,93
СО	26,007	15,460	15,412	12,758	13,098	11,833	16,129	18,479
Минимум	0,0	-50,0	0,0	-25,0	0,0	-25,0	0,0	-83,3
Q1	0,00	0,00	0,00	-8,40	0,00	-8,40	0,00	-16,60
Срединное значение	0,00	0,00	8,30	0,00	0,00	-4,15	0,00	0,00
Q3	16,70	0,00	25,00	0,00	16,70	0,00	16,70	0,00
Максимум	100,0	58,3	50,0	33,3	50,0	41,7	66,7	25,0
Неделя 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Среднее	16,21	2,11	14,89	-0,18	10,34	-3,24	9,99	-8,79
СО	25,176	12,746	18,049	14,896	14,199	11,027	15,831	21,060
Минимум	0,0	-25,0	0,0	-41,7	0,0	-25,0	0,0	-83,3
Q1	0,00	0,00	0,00	-8,30	0,00	-8,30	0,00	-25,00
Срединное значение	8,30	0,00	8,30	0,00	0,00	0,00	8,30	0,00
Q3	25,00	8,30	25,00	8,30	16,70	0,00	8,30	0,00
Максимум	100,0	58,3	83,3	58,3	50,0	33,3	66,7	33,4

ФИГ. 48

	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=56)		40 мг (N=55)	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	57		48		56		55	
Среднее	18,42		15,63		12,50		16,82	
СО	30,990		23,843		21,052		25,025	
Минимум	0,0		0,0		0,0		0,0	
Q1	0,00		0,00		0,00		0,00	
Срединное значение	0,00		0,00		0,00		0,00	
Q3	25,00		25,00		25,00		25,00	
Максимум	100,0		100,0		100,0		100,0	
Неделя 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	16,23	-2,19	13,80	-1,82	11,16	-1,34	18,64	1,82
СО	30,706	24,677	20,986	16,709	22,320	14,632	26,557	20,330
Минимум	0,0	-100,0	0,0	-37,5	0,0	-50,0	0,0	-62,5
Q1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Срединное значение	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Q3	25,00	0,00	25,00	0,00	12,50	0,00	37,50	0,00
Максимум	100,0	100,0	75,0	50,0	100,0	37,5	100,0	100,0
Неделя 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Среднее	10,94	-7,81	13,30	-2,66	10,88	-0,23	17,27	0,45
СО	25,457	26,281	20,590	20,348	23,797	23,226	25,740	20,828
Минимум	0,0	-100,0	0,0	-62,5	0,0	-50,0	0,0	-75,0
Q1	0,00	-6,25	0,00	-12,5	0,00	0,00	0,00	0,00
Срединное значение	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Q3	0,00	0,00	25,00	0,00	12,50	0,00	25,00	0,00
Максимум	100,0	50,0	75,0	75,0	100,0	100,0	100,0	62,5
Неделя 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Среднее	12,73	-6,15	15,16	-0,80	11,11	0,00	21,14	4,32
СО	26,624	22,932	26,572	22,931	26,115	24,160	31,629	26,045
Минимум	0,0	-100,0	0,0	-62,5	0,0	-50,0	0,0	-50,0
Q1	0,00	0,00	0,00	-12,50	0,00	0,00	0,00	0,00
Срединное значение	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Q3	0,00	0,00	25,00	0,00	12,50	0,00	25,0	12,50
Максимум	100,0	37,5	100,0	75,0	100,0	75,0	100,0	100,0

ФИГ. 49

	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=56)		40 мг (N=55)	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	57		48		56		55	
Среднее	12,11		12,18		12,15		11,99	
СО	1,504		1,159		1,407		1,699	
Минимум	7,5		10,0		9,0		7,7	
Q1	11,10		11,15		11,05		10,70	
Срединное значение	12,30		12,15		12,30		12,40	
Q3	13,10		12,95		13,20		13,10	
Максимум	14,9		14,7		14,8		15,0	
Неделя 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	12,15	0,03	12,56	0,38	12,79	0,64	12,45	0,47
СО	1,518	0,983	1,191	0,888	1,495	0,946	1,644	0,823
Минимум	8,5	−2,5	9,4	−1,1	9,6	−1,6	8,2	−1,1
Q1	11,00	−0,30	11,90	−0,30	11,75	0,20	11,40	−0,10
Срединное значение	12,20	0,00	12,50	0,25	13,00	0,20	12,80	0,40
Q3	13,30	0,50	13,40	0,85	13,80	1,20	13,70	1,00
Максимум	14,5	2,9	14,9	3,2	16,0	3,1	15,1	2,9
Неделя 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Среднее	12,33	0,13	12,55	0,34	12,88	0,77	12,81	0,83
СО	1,554	1,174	1,164	0,847	1,379	1,028	1,543	0,974
Минимум	8,5	−4,6	9,7	−1,6	9,2	−1,5	8,8	−0,8
Q1	11,30	−0,55	11,60	−0,30	12,40	0,20	12,10	0,10
Срединное значение	12,70	0,05	12,50	0,40	13,10	0,65	13,30	0,80
Q3	13,35	0,85	13,40	1,00	13,70	1,20	13,80	1,10
Максимум	15,2	3,6	14,9	2,1	15,8	4,7	15,2	4,4
Неделя 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Среднее	12,42	0,20	12,55	0,35	12,94	0,83	12,91	0,92
СО	1,353	1,003	1,350	1,055	1,225	1,161	1,380	1,183
Минимум	8,6	−2,3	808	−2,2	9,3	−2,8	9,4	−1,1
Q1	11,60	−0,40	11,70	−0,20	12,50	0,10	12,30	0,00
Срединное значение	12,50	0,00	12,80	0,20	13,10	0,70	13,20	0,80
Q3	13,50	0,80	13,30	1,00	13,90	1,50	14,10	1,40
Максимум	15,1	2,7	15,3	2,8	15,6	3,6	15,1	4,8
Последующее наблюдение								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	12,04	−0,08	12,15	−0,03	12,52	0,37	12,62	0,63
СО	1,521	1,067	1,232	0,936	1,276	1,318	1,199	1,280
Минимум	7,8	−4,0	8,9	−2,1	8,9	−4,7	9,4	−1,6
Q1	11,00	−0,60	11,45	−0,65	11,75	−0,30	12,10	−0,20
Срединное значение	12,20	0,00	12,20	−0,05	12,70	0,20	12,90	0,40
Q3	13,20	0,40	13,00	0,40	13,45	1,05	13,60	1,30
Максимум	15,4	2,6	15,1	2,7	14,6	3,7	14,5	5,6

ФИГ. 50

(г/дл)

	Плацебо (N=19)		10 мг (N=14)		20 мг (N=22)		40 мг (N=12)	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	19		14		22		12	
Среднее	11,45		11,93		12,19		11,48	
СО	1,713		0,934		1,340		2,276	
Минимум	7,5		10,6		9,5		7,7	
Q1	11,00		11,20		11,60		9,85	
Срединное значение	11,60		11,85		12,30		11,65	
Q3	12,80		12,80		12,70		13,05	
Максимум	14,0		13,9		14,8		15,0	
Неделя 4								
N	19	19	14	14	22	22	12	12
Среднее	12,06	0,61	13,26	1,34	13,36	1,17	12,56	1,08
СО	1,828	1,058	0,928	0,771	1,221	1,040	2,128	1,161
Минимум	8,5	-2,1	11,4	0,4	11,2	-0,9	8,2	-0,9
Q1	10,80	0,00	12,50	0,40	12,80	0,60	12,05	0,30
Срединное значение	12,20	0,70	13,30	1,35	13,00	1,05	13,05	1,05
Q3	13,30	1,20	13,80	1,80	14,00	1,40	13,95	2,00
Максимум	14,5	2,9	14,9	3,2	16,0	3,4	15,1	2,9
Неделя 8								
N	18	18	14	14	22	22	12	12
Среднее	12,87	1,19	1304	1,11	13,42	1,23	13,12	1,63
СО	1,270	0,953	0,987	0,555	1,199	1,357	1,862	1,418
Минимум	10,6	-0,6	11,5	0,4	11,2	-1,5	8,8	-0,2
Q1	12,20	0,60	12,20	0,80	12,80	0,40	12,70	0,75
Срединное значение	12,90	1,15	13,15	0,95	13,35	1,20	13,75	1,10
Q3	13,60	1,90	13,60	1,60	14,20	1,80	14,35	2,65
Максимум	15,2	3,6	14,9	2,1	15,8	4,7	14,8	4,4
Неделя 12								
N	18	18	14	14	22	22	12	12
Среднее	12,66	0,99	12,99	1,06	13,47	1,28	13,28	1,80
СО	1,542	1,002	1,574	1,336	1,048	1,491	1,605	1,684
Минимум	8,6	-0,9	8,8	-2,2	11,1	-2,8	9,4	-0,8
Q1	11,80	0,30	12,40	0,30	13,00	0,40	12,50	0,40
Срединное значение	12,65	1,10	13,15	1,10	13,45	1,35	13,90	1,85
Q3	13,90	1,50	14,00	2,10	14,10	2,10	14,30	3,00
Максимум	15,1	2,7	15,3	2,8	15,6	3,6	14,9	4,8
Последующее наблюдение								
N	19	19	14	14	22	22	12	12
Среднее	11,77	0,32	12,21	0,29	12,79	0,60	12,74	1,26
СО	1,849	1,488	1,494	1,130	1,342	1,758	1,282	1,991
Минимум	7,8	-4,0	8,9	-2,1	9,2	-4,7	9,5	-1,6
Q1	10,70	-0,40	11,50	-0,40	11,90	0,20	12,35	-0,10
Срединное значение	12,10	0,60	12,55	0,35	12,95	0,60	13,05	1,25
Q3	13,20	130	13,20	0,70	13,90	1,60	13,65	2,30
Максимум	15,4	2,6	14,5	2,7	14,6	3,7	14,0	5,6

Примечание. Сопутствующие препараты железа, прием которых начался до терапии и продолжался на момент исходного уровня.

ФИГ. 51

	Плацебо (N=38)		10 мг (N=34)		20 мг (N=34)		40 мг (N=43)	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	38		34		34		43	
Среднее	12,44		12,26		12,13		12,13	
СО	1,287		1,238		1,469		1,504	
Минимум	10,6		10,0		9,0		8,6	
Q1	11,20		11,10		10,90		11,10	
Срединное значение	12,45		12,40		12,40		12,60	
Q3	13,60		13,20		13,30		13,10	
Максимум	14,9		14,7		14,7		14,6	
Неделя 4								
N	38	38	34	34	34	34	43	43
Среднее	12,19	−0,26	12,26	−0,1	12,42	0,29	12,42	0,30
СО	1,362	0,812	1,176	0,538	1,556	0,701	1,512	0,618
Минимум	8,6	−2,5	9,4	−1,1	9,6	−1,6	8,7	−1,1
Q1	11,00	−0,60	11,70	−0,30	11,20	−0,20	11,40	−0,10
Срединное значение	12,25	−0,20	12,45	0,00	12,90	0,30	12,80	0,30
Q3	13,30	0,10	12,90	0,30	13,10	0,60	13,70	0,70
Максимум	14,3	2,6	14,6	1,6	15,2	1,9	15,1	1,6
Неделя 8								
N	38	38	33	33	32	32	43	43
Среднее	12,07	−0,38	12,35	0,02	12,51	0,46	12,73	0,60
СО	1,625	0,905	1,186	0,737	1,389	0,558	1,455	0,674
Минимум	6,5	−4,6	9,7	−1,6	9,2	−0,7	9,3	−0,8
Q1	10,70	−0,70	11,50	−0,30	11,60	0,05	12,00	0,10
Срединное значение	12,50	−0,30	12,30	−0,20	12,60	0,50	13,10	0,60
Q3	13,20	0,10	13,30	0,50	13,55	0,90	13,70	0,90
Максимум	14,8	1,0	14,4	1,6	14,8	1,4	15,2	2,0
Неделя 12								
N	37	37	33	33	32	32	43	43
Среднее	12,60	−0,18	12,37	0,05	12,57	0,52	12,80	0,67
СО	1,256	0,756	1,223	0,748	1,217	0,744	1,313	0,879
Минимум	9,8	−2,3	9,6	−1,9	9,3	−1,3	9,5	−1,1
Q1	11,50	−0,50	11,60	−0,30	12,10	0,10	12,10	−0,10
Срединное значение	12,40	−0,20	12,70	0,00	12,65	0,55	12,90	0,70
Q3	13,30	0,40	13,20	0,50	13,40	0,95	13,90	1,20
Максимум	14,9	1,3	14,7	1,6	14,3	2,2	15,1	2,9
Последующее наблюдение								
N	38	38	34	34	34	34	43	43
Среднее	12,17	−0,27	12,16	−0,15	12,35	0,22	12,58	0,45
СО	1,336	0,725	1,131	0,829	1,220	0,931	1,189	0,961
Минимум	9,5	−2,2	9,9	−1,8	8,9	−1,7	9,4	−1,3
Q1	11,10	−0,60	11,40	−0,70	11,60	−0,30	11,70	−0,20
Срединное значение	12,25	−0,20	12,10	−0,15	12,55	0,00	12,90	0,30
Q3	13,30	0,10	12,90	0,40	13,30	0,80	13,30	1,20
Максимум	14,7	1,5	15,1	1,9	14,2	2,7	14,5	2,7

Примечание. Сопутствующие препараты железа, прием которых начался до терапии и продолжался на момент исходного уровня.

ФИГ. 52

	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=56)		40 мг (N=55)	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	57		48		56		55	
Среднее	38,36		38,50		38,30		38,06	
СО	3,739		3,128		3,882		4,275	
Минимум	26,6		32,0		28,7		28,2	
Q1	36,00		36,40		35,80		35,40	
Срединное значение	38,50		38,60		38,75		38,80	
Q3	41,10		41,05		40,85		41,10	
Максимум	45,3		45,2		46,7		45,3	
Неделя 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	38,31	−0,05	39,48	0,97	40,06	1,76	39,44	1,37
СО	3,985	2,738	3,327	2,346	3,773	2,572	4,012	2,551
Минимум	28,9	−7,2	29,7	−2,9	31,0	−4,1	28,9	−3,5
Q1	35,70	−1,4	38,00	−0,60	37,70	0,25	37,90	−0,60
Срединное значение	38,50	0,00	38,95	0,50	40,30	1,40	40,10	1,10
Q3	42,10	1,50	42,60	2,25	42,20	2,85	42,00	2,90
Максимум	449	8,9	47,3	9,0	47,8	10,9	45,6	9,8
Неделя 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Среднее	38,79	0,22	39,43	0,84	4,39	2,16	40,23	2,17
СО	3,932	3,140	3,154	2,225	3,389	2,874	3,620	2,832
Минимум	23,3	−12,3	31,8	−4,6	29,7	−5,6	32,7	−2,6
Q1	36,60	−1,35	37,30	−0,60	39,20	0,70	38,00	0,10
Срединное значение	39,25	0,05	39,30	0,70	40,80	2,00	40,90	1,50
Q3	41,15	1,70	41,90	2,30	42,00	3,60	43,10	3,80
Максимум	47,3	10,6	47,0	6,5	48,1	14,1	46,9	12,1
Неделя 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Среднее	39,13	0,51	39,37	0,77	40,54	2,31	40,53	2,46
СО	3,324	2,583	3,639	2,792	3,003	3,522	3,307	3,455
Минимум	29,5	−6,0	29,3	−8,5	32,8	−8,0	33,2	−4,4
Q1	37,00	−1,10	37,60	−0,90	39,30	0,30	38,20	0,40
Срединное значение	39,50	0,30	39,70	0,60	40,60	2,15	40,80	1,80
Q3	41,20	2,00	41,20	2,60	42,40	3,50	43,20	4,50
Максимум	45,4	9,5	48,2	7,7	49,0	11,5	46,3	12,6
Последующее наблюдение								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	38,09	−0,27	38,15	−0,35	39,11	0,81	39,45	1,39
СО	3,625	2,959	3,311	2,391	3,085	3,753	2,923	3,560
Минимум	28,8	−13,0	30,7	−7,1	30,9	−14,4	33,4	−4,6
Q1	36,20	−1,30	36,30	−1,90	37,70	−0,95	37,10	−1,00
Срединное значение	38,40	0,10	38,20	−0,40	39,25	0,20	40,20	100
Q3	40,30	1,00	40,55	0,65	41,15	3,05	40,70	3,30
Максимум	46,1	8,5	45,6	6,0	44,9	11,3	44,3	14,2

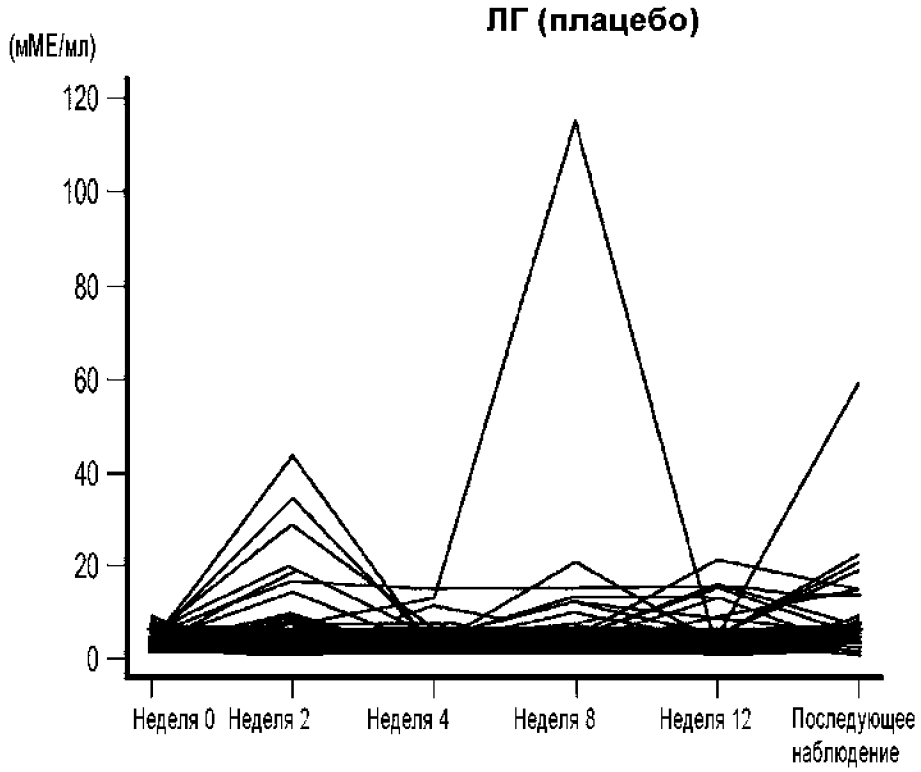
ФИГ. 53

	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=56)		40 мг (N=55)	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	57		48		56		55	
Среднее	64,0		63,8		62,6		56,5	
СО	45,85		40,05		43,00		34,85	
Минимум	10		11		13		9	
Q1	27,0		33,5		31,5		28,0	
Срединное значение	52,0		53,5		52,5		52,0	
Q3	87,0		84,5		83,0		81,0	
Максимум	209		180		208		139	
Неделя 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	68,1	4,1	72,8	9,0	77,4	14,8	77,6	21,1
СО	55,53	48,48	40,58	44,95	49,74	55,47	44,81	41,36
Минимум	13	-118	18	-113	18	-167	10	-78
Q1	37,0	-16,0	42,5	-3,0	40,0	-5,5	40,0	-4,0
Срединное значение	50,0	-1,0	66,5	11,0	64,5	13,5	74,0	18,0
Q3	76,0	14,0	93,5	23,5	101,0	41,5	114,0	48,0
Максимум	316	212	204	164	206	176	187	168
Неделя 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Среднее	68,3	3,3	67,3	3,0	84,2	23,2	78,2	21,7
СО	54,24	43,57	34,74	37,99	49,42	45,36	41,91	37,30
Минимум	14	-96	17	-125	17	-94	18	-43
Q1	32,0	-19,5	38,0	-20,0	45,0	-4,0	49,0	-3,0
Срединное значение	55,0	-1,5	58,0	3,0	82,0	21,5	77,0	15,0
Q3	92,0	23,0	92,0	26,0	107,0	44,0	101,0	47,0
Максимум	311	114	146	76	276	201	185	133
Неделя 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Среднее	68,1	2,3	75,3	11,0	85,7	24,7	82,0	25,5
СО	49,17	57,87	16,94	42,94	44,40	53,53	36,93	44,43
Минимум	11	-190	12	-86	19	-95	15	-70
Q1	27,0	-28,0	35,0	-9,0	58,0	2,0	55,0	3,0
Срединное значение	65,0	1,0	61,0	11,0	82,5	24,5	78,0	24,0
Q3	88,0	29,0	108,0	39,0	102,0	53,0	103,5	43,0
Максимум	244	186	204	101	260	185	177	143
Последующее наблюдение								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	70,4	6,4	68,9	5,1	80,9	18,3	78,8	22,3
СО	49,09	4,82	44,66	49,58	54,16	59,45	43,80	42,49
Минимум	7	-99	14	-141	10	-126	15	-41
Q1	29,0	-1,0	36,5	-13,5	44,0	-805	43,0	-6,0
Срединное значение	61,0	3,0	63,5	0,0	71,0	16,0	80,0	16,0
Q3	100,0	26,0	92,5	25,5	103,5	41,5	107,0	46,0
Максимум	238	152	251	196	286	211	223	134

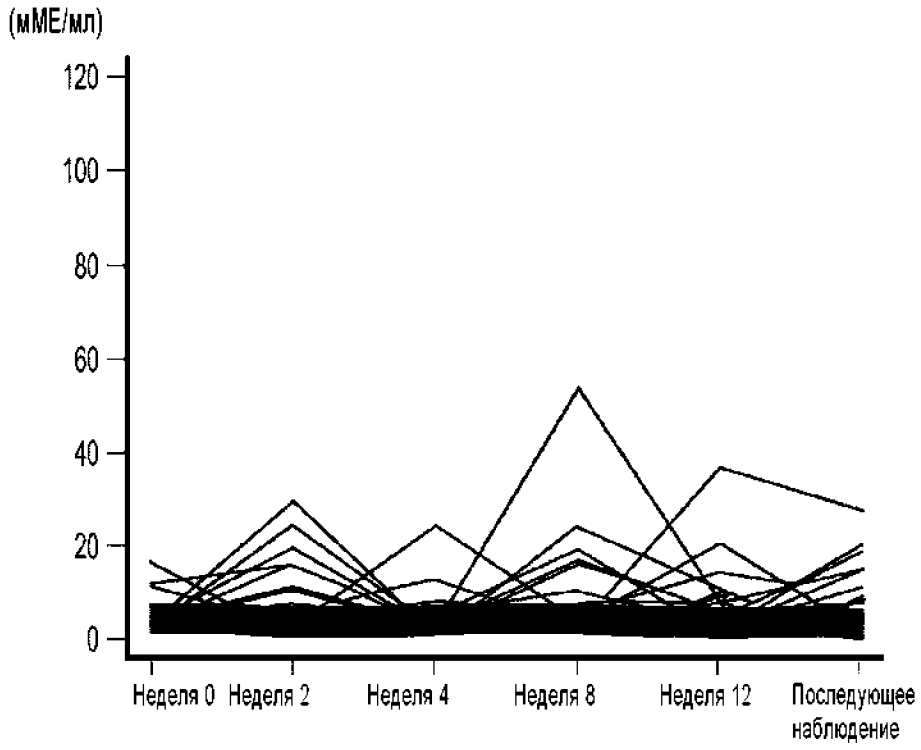
ФИГ. 54

	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=56)		40 мг (N=55)	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	57		48		56		55	
Среднее	13,93		13,17		14,79		12,94	
СО	12,463		12,217		11,396		12,384	
Минимум	1,2		2,6		2,1		1,2	
Q1	5,10		4,45		4,20		4,70	
Срединное значение	10,00		7,65		13,85		9,70	
Q3	18,20		16,90		20,95		16,70	
Максимум	55,6		57,6		47,1		67,4	
Неделя 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	11,37	−2,56	14,71	1,54	14,77	−0,02	15,15	2,21
СО	9,325	5,106	16,372	9,133	11,536	8,471	15,133	7,042
Минимум	1,7	−26,5	1,7	−18,1	2,2	−26,7	1,1	−21,9
Q1	5,10	−4,20	4,10	−1,80	4,05	−2,75	4,40	−0,50
Срединное значение	7,50	−1,40	7,60	0,25	12,35	0,20	11,70	0,80
Q3	15,40	0,10	17,05	2,25	19,95	2,30	19,40	5,40
Максимум	42,3	5,6	81,5	38,4	44,8	19,8	73,6	23,5
Неделя 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Среднее	11,37	−2,78	12,43	−0,95	16,34	1,81	18,10	5,16
СО	8,497	8,446	11,117	4,763	15,659	11,703	16,177	8,846
Минимум	1,1	−32,9	2,5	−13,9	2,3	−23,4	2,1	−14,4
Q1	4,75	−4,40	4,10	−1,80	4,00	−2,90	4,90	−0,10
Срединное значение	8,50	−0,95	9,80	−0,10	14,50	0,10	14,80	2,60
Q3	17,20	0,75	17,90	1,10	23,90	6,00	24,80	8,00
Максимум	35,5	19,7	52,8	13,0	87,9	47,5	72,7	32,4
Неделя 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Среднее	11,01	−3,30	10,81	−2,56	18,03	3,50	21,84	8,91
СО	9,349	7,110	9,489	6,833	14,427	10,229	21,509	13,131
Минимум	1,6	−28,0	2,4	−20,1	1,9	−17,4	1,6	−13,6
Q1	4,20	−7,00	4,00	−8,90	5,20	−1,20	6,20	0,90
Срединное значение	8,40	−1,40	7,20	−0,40	15,60	1,00	13,40	4,80
Q3	15,50	0,00	15,70	0,30	27,70	8,80	28,30	12,80
Максимум	40,4	22,7	43,4	14,0	61,6	29,0	88,9	54,5
Последующее наблюдение								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	11,34	−2,59	10,79	−2,38	17,81	3,02	16,79	3,85
СО	12,785	12,953	9,252	7,432	17,367	14,410	15,048	8,559
Минимум	1,4	−30,9	2,1	−25,8	2,1	−24,6	1,4	−13,8
Q1	3,80	−8,60	4,15	−3,45	5,35	−3,00	5,10	−0,20
Срединное значение	7,30	−1,30	6,80	−0,20	13,00	0,60	12,00	1,60
Q3	12,70	1,00	15,30	1,50	23,45	5,25	22,20	6,40
Максимум	81,2	76,0	38,7	7,9	83,2	57,6	60,0	35,0

ФИГ. 55

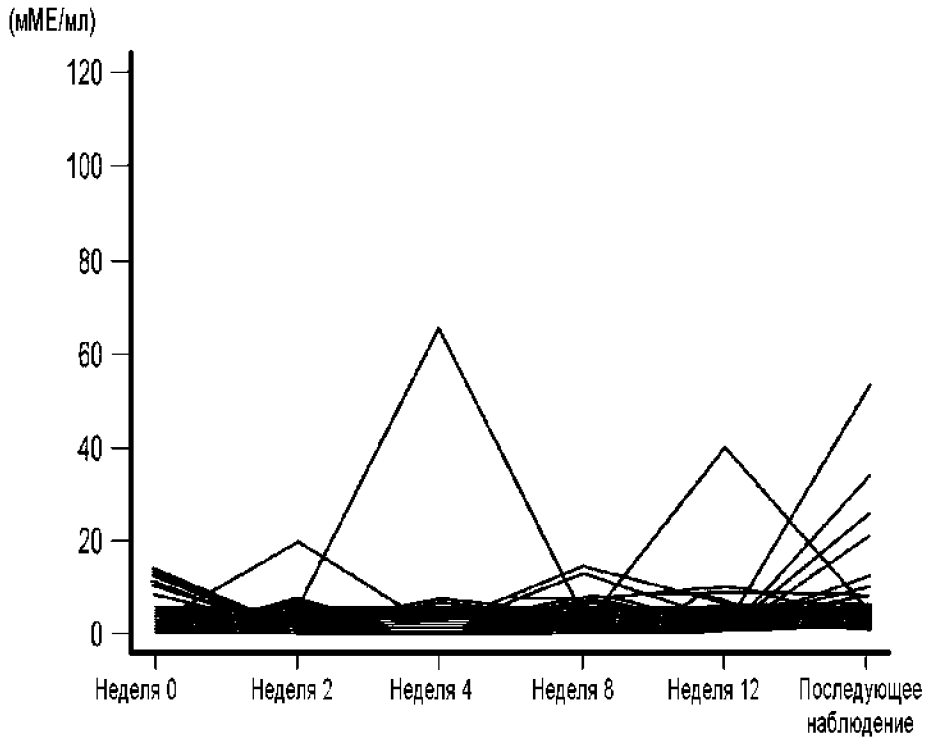


ФИГ. 56A



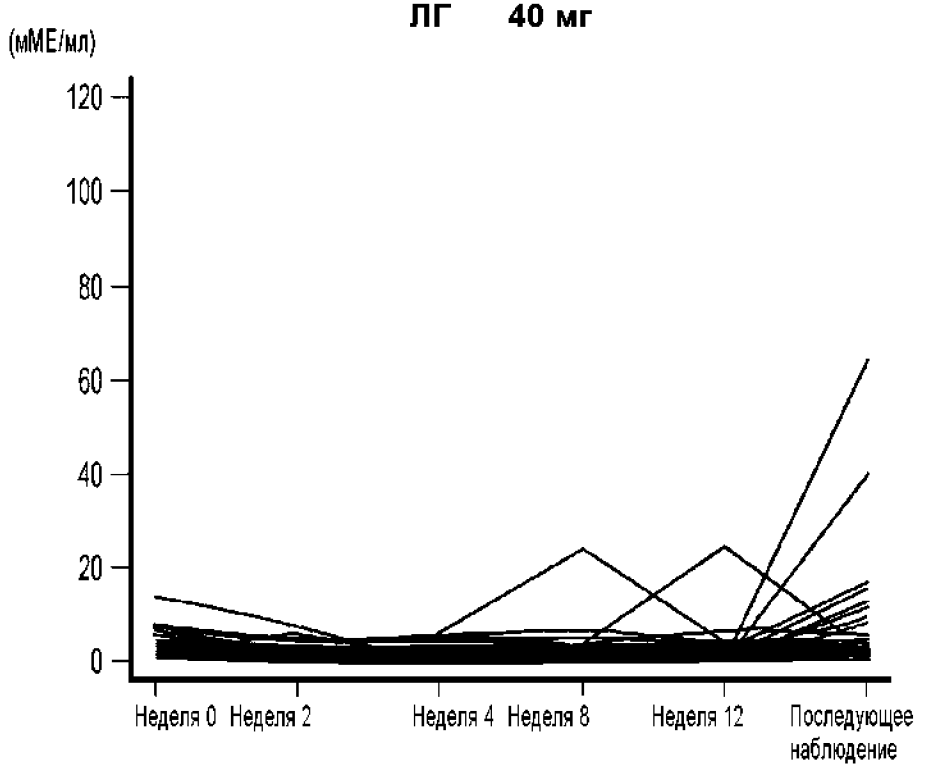
ФИГ. 56B

ЛГ 20 мг



ФИГ. 56C

ЛГ 40 мг



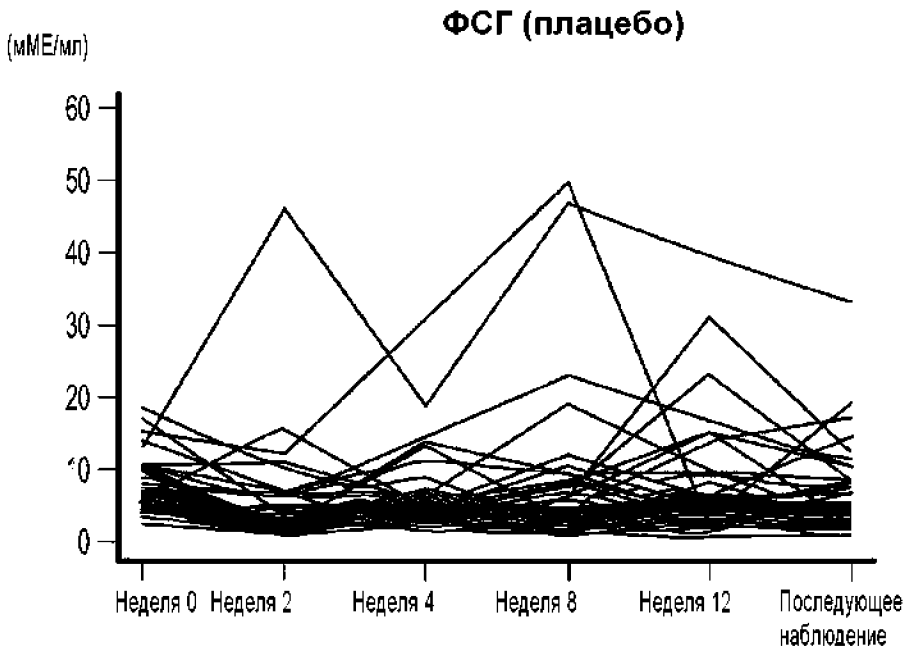
ФИГ. 56D

	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=56)		40 мг (N=55)	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	57		48		56		55	
Среднее	3,675		4,139		4,524		3,762	
СО	1,6512		2,8170		2,9313		2,1693	
Минимум	1,55		0,90		0,00		0,80	
Q1	2,430		2,400		2,640		2,220	
Срединное значение	3,280		3,480		3,485		3,520	
Q3	4,480		4,930		5,230		4,230	
Максимум	8,82		16,31		13,85		13,91	
Неделя 2								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	6,805	3,130	5,897	1,758	3,029	-1,495	1,467	-2,296
СО	8,1723	8,1934	6,1026	6,8703	2,8767	4,4337	1,7612	2,2667
Минимум	0,63	-6,16	0,44	-15,45	0,15	-12,83	0,00	-7,04
Q1	2,470	-0,820	2,020	-1,625	1,220	-2,875	0,430	-3,630
Срединное значение	4,530	0,780	3,815	0,990	2,520	-1,005	0,720	-2,610
Q3	7,310	3,780	6,550	3,275	3,725	0,035	1,630	-0,800
Максимум	44,06	41,63	29,22	26,26	19,58	17,39	8,21	4,74
Неделя 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	4,121	0,446	3,808	-0,332	3,210	-1,314	1,263	-2,499
СО	2,5280	2,1488	3,8253	5,0298	8,8339	9,0577	1,7096	2,7978
Минимум	1,42	-4,20	0,74	-12,77	0,13	-12,43	0,00	-13,64
Q1	2,580	-0,440	1,750	-2,570	0,840	-3,510	0,270	-3,790
Срединное значение	3,600	0,110	2,565	-0,860	1,750	-1,705	0,550	-2,870
Q3	4,670	0,900	4,810	1,315	2,780	-0,730	1,310	-0,910
Максимум	14,43	9,25	24,28	22,70	65,42	59,73	8,66	4,54

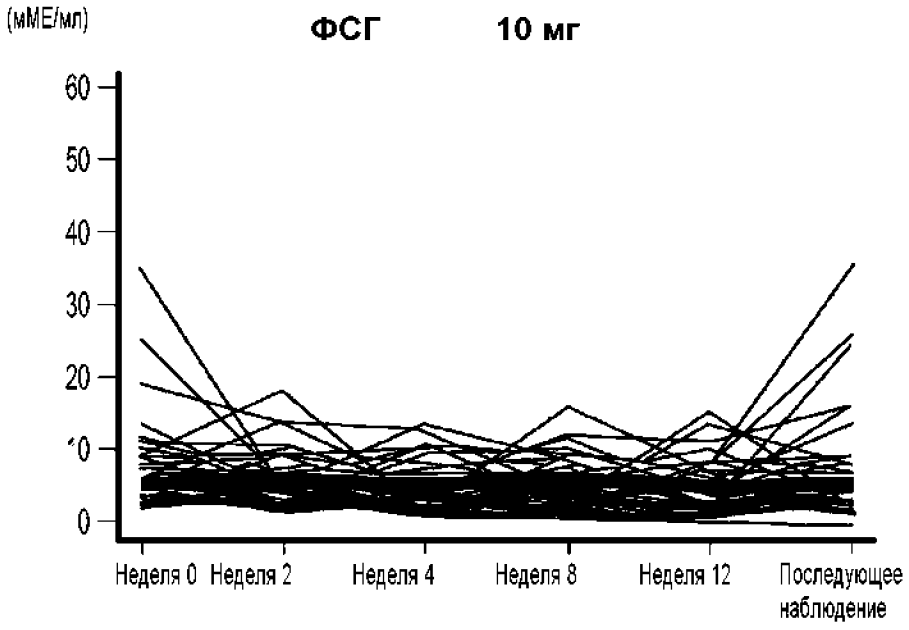
ФИГ. 57

	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=56)		40 мг (N=55)	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Среднее	6,695	3,063	5,953	1,817	3,091	−1,301	1,555	−2,207
СО	15,2870	14,7377	8,6143	8,9287	2,9400	4,3215	3,3988	3,9825
Минимум	0,95	−4,15	0,79	−13,80	0,11	−12,45	0,00	−13,34
Q1	2,290	−1,040	2,180	−1,250	1,090	−3,030	0,330	−3,610
Срединное значение	3,565	0,115	3,460	−0,040	2,260	−1,025	0,570	−2,920
Q3	5,585	1,990	5,370	3,270	4,000	1,140	1,120	−1,190
Максимум	115,40	107,39	53,80	47,47	14,17	8,43	24,07	20,62
Неделя 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Среднее	5,308	1,665	5,054	0,918	3,703	−0,690	1,757	−2,005
СО	4,2232	4,4314	5,9127	6,4667	5,5331	6,7558	3,4673	4,1533
Минимум	0,86	−7,15	0,61	−15,05	0,14	−12,90	0,00	−13,04
Q1	2,570	−0,160	1,850	−0,960	1,270	−3,070	0,350	−3,490
Срединное значение	4,130	0,580	3,550	0,420	2,685	−0,895	0,650	−2,760
Q3	5,750	2,510	5,870	1,920	4,190	1,120	1,850	−1,080
Максимум	21,11	19,05	36,55	29,70	39,99	37,43	24,60	21,96
Последующее наблюдение								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	6,630	2,955	5,837	1,697	6,470	1,946	6,806	3,044
СО	8,7286	8,4124	5,7110	5,6417	8,5785	8,0722	9,9265	9,8358
Минимум	0,66	−4,84	0,68	−11,58	1,05	−6,45	1,02	−4,05
Q1	2,750	−0,270	1,965	−1,105	3,045	−1,120	2,770	−0,890
Срединное значение	4,360	0,670	3,860	0,415	4,255	0,745	3,930	0,570
Q3	5,540	2,600	7,390	1,900	5,340	1,915	6,650	3,330
Максимум	58,98	53,56	27,31	20,46	53,35	51,35	64,34	60,37

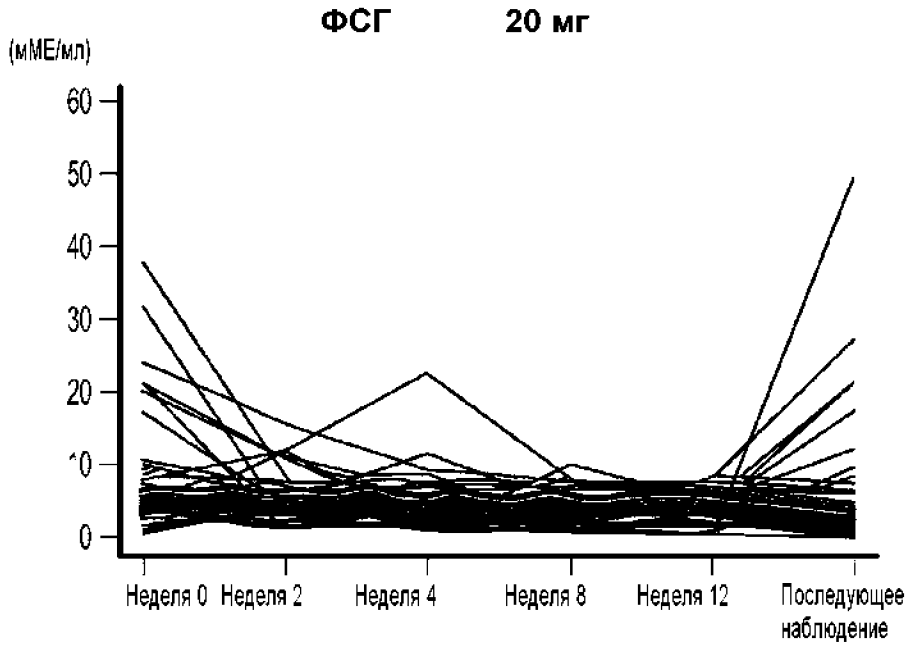
ФИГ. 57 (продолжение)



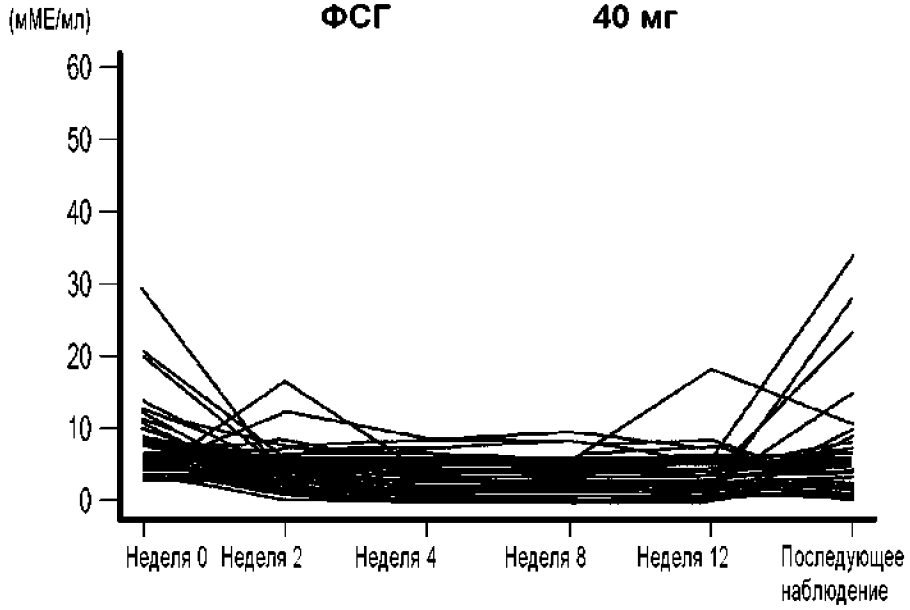
ФИГ. 58A



ФИГ. 58B



ФИГ. 58C



ФИГ. 58D

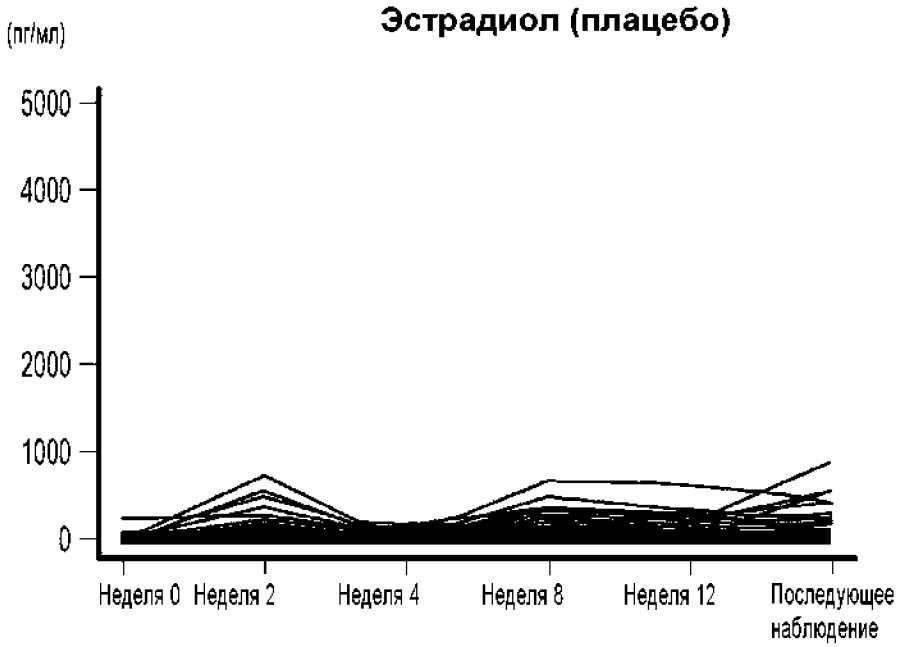
	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=56)		40 мг (N=55)	
Визит/статистика	**Наблюдаемое значение за визит**	**Изменение от исходного значения**	**Наблюдаемое значение за визит**	**Изменение от исходного значения**	**Наблюдаемое значение за визит**	**Изменение от исходного значения**	**Наблюдаемое значение за визит**	**Изменение от исходного значения**
Неделя 0								
N	57		48		56		55	
Среднее	7,645		8,086		8,391		7,760	
CO	3,4048		5,7335		7,1619		4,8656	
Минимум	3,18		2,56		1,49		3,50	
Q1	5,410		5,190		5,005		4,630	
Срединное значение	6,580		6,645		6,125		6,140	
Q3	8,560		9,000		8,380		8,880	
Максимум	19,09		35,25		38,21		29,85	
Неделя 2								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	5,152	-2,493	6,426	-1,660	6,241	-2,150	4,931	-2,829
CO	6,2489	5,7479	3,4331	6,0057	2,8654	6,8712	2,7708	5,5737
Минимум	1,52	-13,10	1,74	-30,40	2,08	-29,14	1,04	-25,89
Q1	2,750	-4,310	4,215	-2,735	4,295	-2,625	3,370	-4,650
Срединное значение	3,570	-2,740	5,990	-0,615	5,705	-0,675	4,280	-2,140
Q3	5,240	-1,130	7,860	0,935	7,465	0,900	6,280	-0,200
Максимум	46,40	32,79	18,57	8,81	16,18	9,15	17,08	13,52
Неделя 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	6,349	-1,296	5,613	-2,474	5,115	-3,276	3,837	-3,923
CO	4,7191	4,391	3,1100	5,7228	3,3136	7,4297	2,1475	4,9573
Минимум	1,69	-13,47	1,24	-32,70	1,72	-30,39	0,62	-26,61
Q1	4,020	-3,480	2,940	-4,635	3,075	-4,440	1,870	-5,450
Срединное значение	5,280	-1,140	5,225	-0,765	4,660	-1,420	3,710	-2,960
Q3	6,780	0,010	7,125	0,640	5,910	0,165	5,660	-1,240
Максимум	31,55	15,78	14,11	3,97	23,22	14,59	9,27	3,85
Неделя 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Среднее	7,447	-0,241	6,241	-1,885	5,098	-3,423	3,631	-4,130
CO	8,9223	7,8464	3,0392	6,7324	2,2181	7,8873	2,1796	4,6422
Минимум	1,39	-12,86	1,54	-33,43	1,26	-36,40	0,71	-25,62
Q1	3,555	-3,060	4,160	-2,430	3,070	-4,490	1,910	-5,800
Срединное значение	5,080	-1,620	6,150	-0,180	4,340	-0,875	3,210	-3,200
Q3	7,745	0,495	7,720	1,340	6,390	0,920	4,930	-1,570
Максимум	49,96	34,19	16,31	8,54	10,62	4,76	10,09	3,28
Неделя 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Среднее	6,999	-0,660	6,065	-2,061	5,526	-2,995	3,970	-3,790
CO	6,8985	5,4495	3,1520	6,2541	2,0315	7,7752	3,0045	5,0147
Минимум	1,01	-13,01	1,24	-33,05	1,24	-30,90	0,68	-25,77
Q1	3,420	-3,120	3,020	-3,370	4,270	-3,730	2,020	-5,900
Срединное значение	5,140	-1,040	6,200	-1,060	5,710	-0,720	2,950	-3,180
Q3	8,770	0,370	7,580	1,540	7,360	1,190	6,090	-1,680
Максимум	39,76	26,15	15,70	5,47	9,02	4,34	18,77	12,78

ФИГ. 59

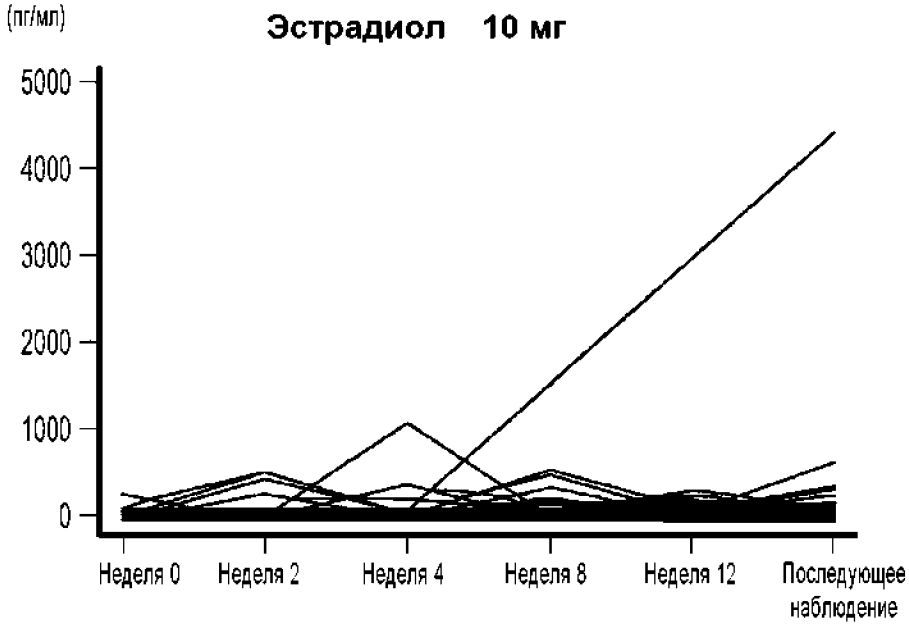
Последующее наблюдение								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	6,445	-1,200	6,940	-1,146	6,733	-1,659	5,669	-2,091
СО	5,2518	4,7664	6,8303	7,4756	7,8938	8,1339	6,4089	7,0762
Минимум	1,46	-11,15	0,00	-28,49	0,76	-34,32	1,21	-15,50
Q1	3,720	-3,050	2,810	-3,535	2,460	-4,230	2,260	-4,040
Срединное значение	5,030	-1,500	5,365	-1,035	4,830	-1,540	3,890	-2,550
Q3	7,190	-0,060	7,270	1,165	6,930	1,460	6,090	-1,130
Максимум	33,67	20,06	35,76	23,38	49,80	21,70	34,36	30,80

(мМЕ/мл)

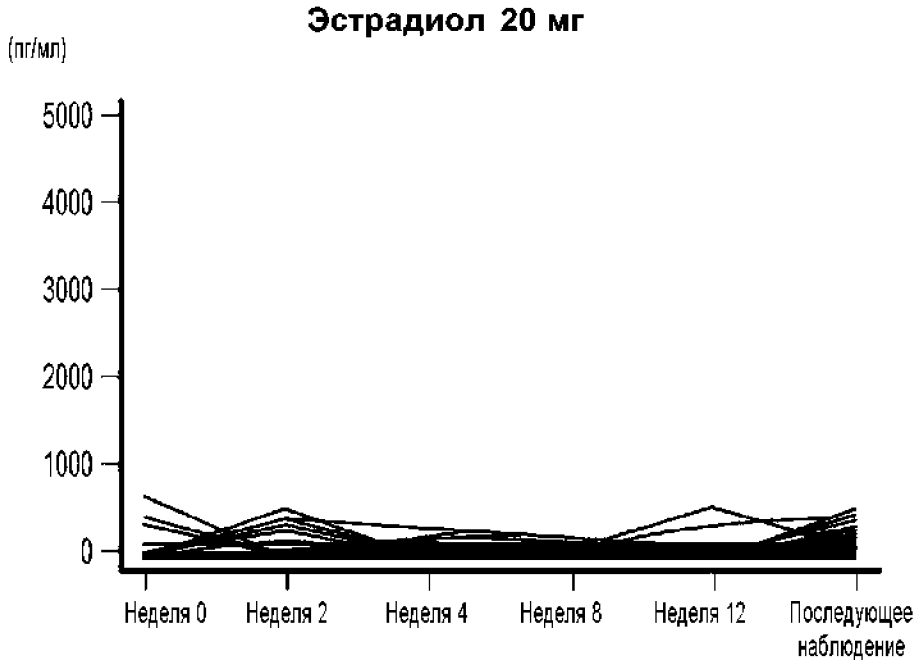
ФИГ. 59 (продолжение)



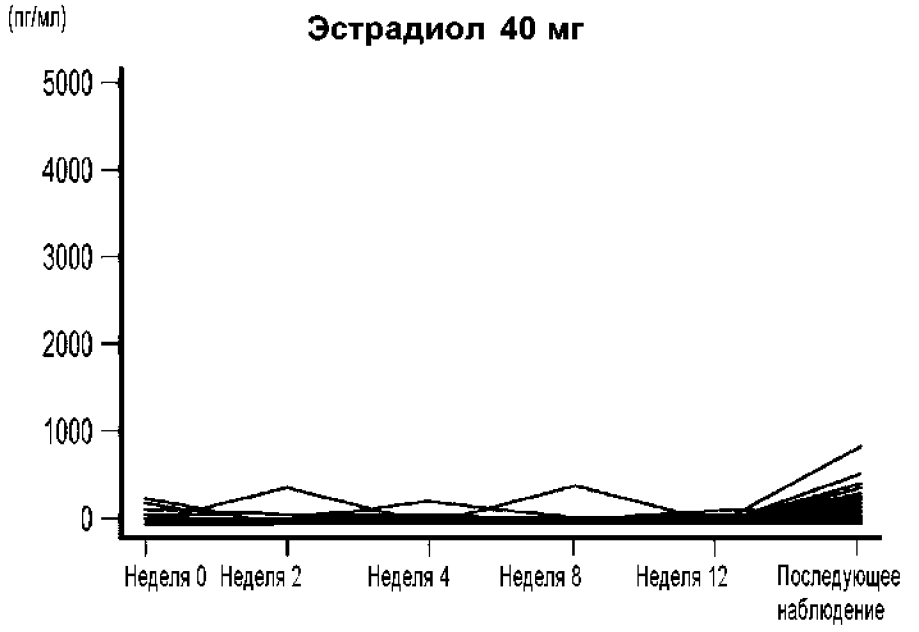
ФИГ. 60A



ФИГ. 60B



ФИГ. 60C



ФИГ. 60D

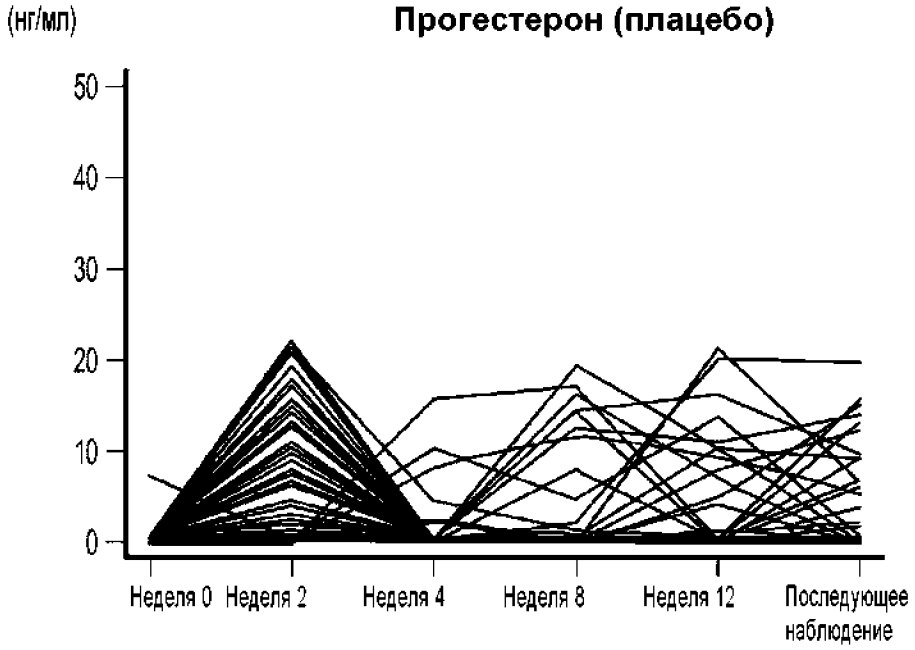
Визит/статистика	Плацебо (N=57)		10 мг (N=48)		20 мг (N=56)		40 мг (N=55)	
	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	57		48		56		55	
Среднее	52,7		65,3		74,6		55,1	
СО	41,84		54,56		118,12		50,95	
Минимум	0		0		0		0	
Q1	31,0		31,0		28,0		31,0	
Срединное значение	41,0		46,5		44,0		40,0	
Q3	71,0		83,5		65,6		59,0	
Максимум	275		284		684		294	
Неделя 2								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	186,1	133,4	121,9	56,5	80,8	6,1	20,4	-34,7
СО	135,86	132,49	136,59	147,12	135,31	182,94	59,46	75,91
Минимум	18	0	0	-214	0	-667	0	-294
Q1	95,0	54,0	29,5	-13,0	0,0	-38,5	0,0	-47,0
Срединное значение	142,0	104,0	82,5	11,0	25,0	-14,5	0,0	-34,0
Q3	223,0	168,0	138,5	85,5	58,0	13,5	19,0	-21,0
Максимум	781	743	571	515	544	522	407	369
Неделя 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	77,8	25,1	94,7	29,3	45,8	-28,8	11,3	-43,8
СО	60,29	61,02	173,48	181,53	65,44	128,50	37,39	58,25
Минимум	0	-189	0	-222	0	-856	0	-294
Q1	37,0	-7,0	22,5	-42,5	0,0	-42,0	0,0	-55,0
Срединное значение	55,0	13,0	58,0	-9,0	23,5	-15,0	0,0	-35,0
Q3	102,0	67,0	91,0	39,0	66,0	11,5	0,0	-124,0
Максимум	242	170	1120	1054	317	265	246	141
Неделя 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Среднее	149,3	97,0	94,9	28,8	46,7	-23,0	13,9	-41,2
СО	149,27	148,04	122,88	128,25	61,63	117,98	59,56	78,67
Минимум	0	-119	0	-211	0	-594	0	-294
Q1	42,5	4,5	23,0	-26,0	0,0	-45,0	0,0	-55,0
Срединное значение	91,5	37,5	52,0	-1,0	16,0	-23,0	0,0	-38,0
Q3	196,0	136,5	107,0	48,0	83,0	21,0	0,0	-23,0
Максимум	721	636	576	544	221	159	433	391
Неделя 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Среднее	145,2	92,5	77,5	11,4	40,6	-29,1	8,8	-46,3
СО	138,53	131,74	78,01	92,41	92,80	148,74	25,37	55,53
Минимум	0	-179	0	-203	0	-884	0	-294
Q1	43,0	6,0	25,0	-42,0	0,0	-45,0	0,0	-55,0
Срединное значение	110,0	59,0	57,0	0,0	13,0	-18,5	0,0	-35,0
Q3	228,0	167,0	103,0	54,0	54,0	1,0	0,0	-24,0
Максимум	681	596	344	278	576	506	153	74

ФИГ. 61

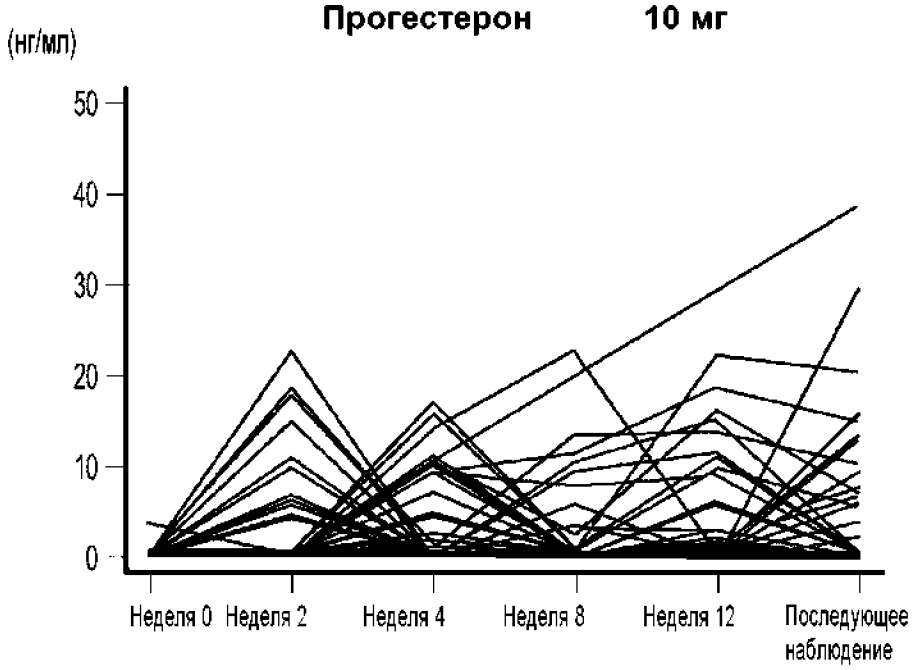
Последующее наблюдение								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	164,7	112,1	220,4	155,1	145,6	71,0	190,8	135,7
СО	175,65	162,49	630,74	637,63	129,08	172,34	152,81	164,12
Минимум	0	-70	12	-170	0	-535	0	-174
Q1	53,0	16,0	48,0	-6,0	45,5	-11,0	87,0	18,0
Срединное значение	106,0	69,0	110,5	23,5	115,0	45,0	168,0	121,0
Q3	187,0	149,0	178,0	134,5	200,0	153,5	265,0	221,0
Максимум	937	891	4420	4392	539	512	872	828

(пг/мл)

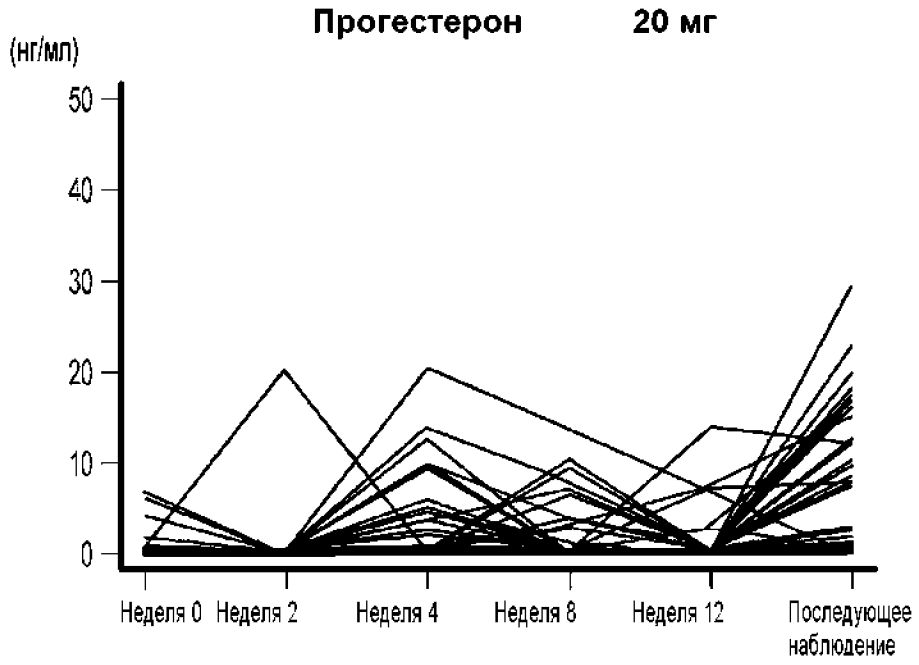
ФИГ. 61 (продолжение)



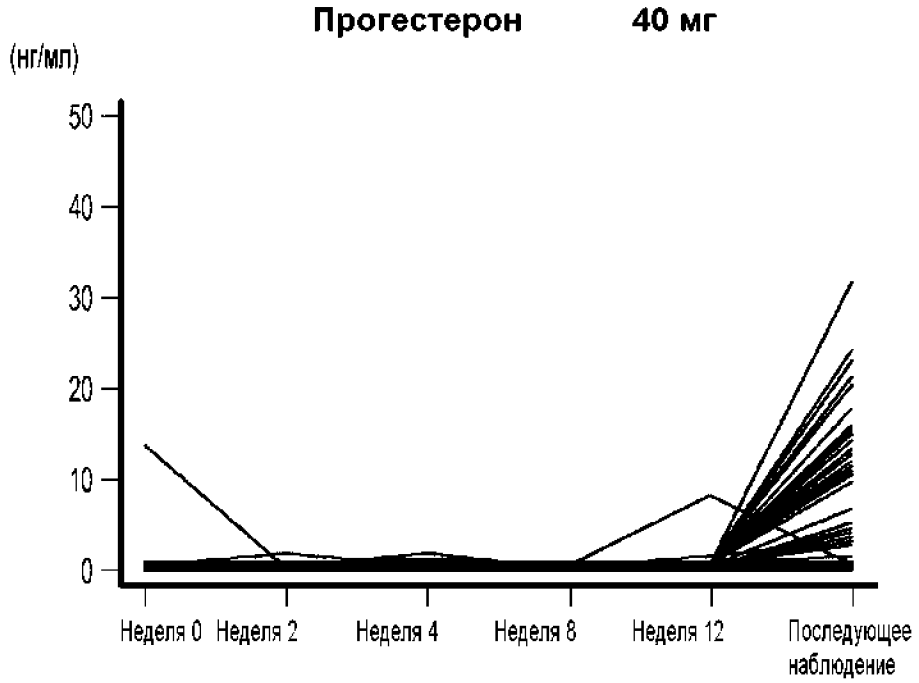
ФИГ. 62A



ФИГ. 62B



ФИГ. 62C



ФИГ. 62D

	Плацебо (N=67)		10 мг (N=48)		20 мг (N=56)		40 мг (N=55)	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 0								
N	57		48		56		55	
Среднее	0,418		0,335		0,644		0,571	
СО	0,9331		0,5285		1,2669		1,8142	
Минимум	0,00		0,00		0,00		0,08	
Q1	0,210		0,140		0,220		0,190	
Срединное значение	0,290		0,270		0,325		0,300	
Q3	0,380		0,400		0,425		0,390	
Максимум	7,26		3,79		6,75		13,70	
Неделя 2								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	8,354	7,937	2,796	2,461	0,598	–0,046	0,299	–0,271
СО	6,9286	7,1320	5,5397	5,5927	2,6713	2,9958	0,2706	1,8091
Минимум	0,16	6,99	0,00	–3,38	0,00	–6,53	0,06	–13,32
Q1	1,400	1,270	0,185	–0,035	0,140	–0,170	0,160	–0,110
Срединное значение	7,740	7,400	0,315	0,040	0,235	–0,070	0,230	–0,050
Q3	13,300	12,930	0,660	0,265	0,315	–0,010	0,350	0,030
Максимум	22,20	21,93	22,80	22,72	20,20	19,88	1,77	1,22
Неделя 4								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	1,057	0,639	3,449	3,114	2,292	1,648	0,320	–0,251
СО	2,7048	2,5000	4,9653	4,8588	4,1345	4,2533	0,3146	1,8377
Минимум	0,00	–0,19	0,00	–0,23	0,00	–6,57	0,00	–13,39
Q1	0,150	–0,070	0,180	–0,025	0,190	–0,140	0,170	–0,130
Срединное значение	0,320	–0,010	0,440	0,080	0,270	–0,045	0,240	–0,050
Q3	0,490	0,170	6,130	5,915	2,510	1,715	0,350	0,010
Максимум	15,90	15,58	17,10	16,70	20,40	19,95	1,83	1,75
Неделя 8								
N	56	56	47	47	54	54	55	55
Среднее	2,460	2,0159	2,277	1,943	1,303	0,647	0,245	–0,326
СО	5,1106	4,9623	4,5311	4,5186	2,5023	2,8018	0,1421	1,7990
Минимум	0,00	–0,28	0,00	–1,10	0,00	–6,54	0,04	–13,38
Q1	0,180	–0,080	0,190	–0,020	0,160	–0,180	0,150	–0,140
Срединное значение	0,300	–0,010	0,360	0,040	0,250	–0,035	0,220	–0,060
Q3	1,035	0,605	1,300	0,710	0,380	0,060	0,320	–0,010
Максимум	19,60	19,27	22,90	22,39	10,40	9,98	0,77	0,11
Неделя 12								
N	55	55	47	47	54	54	55	55
Среднее	2,793	2,367	3,430	3,096	0,862	0,206	0,432	–0,139
СО	5,2660	5,1833	5,7878	5,6113	2,3095	2,0388	1,1059	0,7549
Минимум	0,07	–0,33	0,04	–0,31	0,00	–6,56	0,00	–5,39
Q1	0,230	–0,040	0,130	–0,040	0,140	–0,180	0,160	–0,120
Срединное значение	0,360	0,050	0,410	0,080	0,250	–0,090	0,250	–0,060
Q3	1,170	0,910	3,170	3,010	0,370	0,040	0,350	0,020
Максимум	21,30	21,05	22,30	21,80	13,90	7,73	8,31	1,21

ФИГ. 63

Последующее наблюдение								
N	57	57	48	48	56	56	55	55
Среднее	3,011	2,594	4,970	4,636	5,566	4,922	9,207	8,636
СО	4,9158	4,9385	8,1503	8,1333	7,4073	7,5263	8,1727	8,6304
Минимум	0,06	−1,78	0,08	−0,30	0,00	−3,91	0,09	−13,13
Q1	0,270	-0,040	0,230	0,000	0,310	−0,025	1,240	0,900
Срединное значение	0,500	0,070	0,450	0,170	1,115	0,520	9,590	8,890
Q3	2,430	1,980	7,010	6,330	10,095	8,855	15,000	14,610
Максимум	19,80	18,46	38,70	38,33	29,20	28,83	31,70	31,52

(нг/мл)

ФИГ. 63 (продолжение)

	Плацебо (N=57)	10 мг (N=48)	20 мг (N=56)	40 мг (N=55)
Продолжительность восстановления менструации (дни)				
N	57	47	55	52
Среднее	18,6	19,8	31,0	36,4
СО	8,75	9,26	17,65	7,63
Минимум	1	3	5	6
Срединное значение	19,0	22,0	28,0	37,0
Максимум	52	40	113	54

ФИГ. 64

Прием препаратов во время клинического исследования

1. Вы принимали **сегодня** дозу исследуемого препарата?

☐ Да

Если да, укажите

дату: дд -МММ-гггг

время: ЧЧ:ММ [утра/вечера]

☐ Нет

2 Вы принимали дозу исследуемого препарата **натощак?** (т. е. по меньшей мере за 1 час до или через 2 часа после еды)

☐ Да

☐ Нет

ФИГ. 65А

Менструальное кровотечение

1. У вас **сегодня** было менструальное кровотечение?

☐ Да (выберите этот ответ, если у вас было кровотечение или пятна крови) *[B2 Дополнительно- Укажите, кровотечение или пятна крови]*

☐ Нет

2. Вы использовали **сегодня** гигиенические продукты, предназначенные для удержания месячных (т. е. прокладки, тампоны, ежедневные прокладки)?

☐ Да

☐ Нет

ФИГ. 65B

Использование обезболивающих препаратов (анальгетиков) и пищевых добавок

1. Вы принимали **сегодня** какие-либо препараты от боли, вызванной миомой матки?

☐ Да

Название препарата_____ (непатентованное или коммерческое наименование)

[Общее количество препарата_____]

☐ Нет

2. Вы принимаете таблетки кальция/витамина D?

☐ Да

☐ Нет

ФИГ. 65C

Следующие вопросы заданы для оценки влияния ваших проблем со здоровьем на вашу возможность работать и выполнять повседневные действия. К «проблемам со здоровьем» относятся любые физические или эмоциональные проблемы или симптомы. *Заполните бланки или обведите кружками числа в соответствии с указаниями.*

1. В данный момент вы трудоустроены (имеется в виду работа за плату)? НЕТ ___ДА___ *Если нет, выберите НЕТ и переходите к вопросу 6.*

Следующие вопросы касаются **последних семи дней**, исключая сегодняшний.

2. За последние семь дней сколько рабочих часов вы не работали из-за ваших проблем со здоровьем? Включая пропущенные часы во время больничных, а также время, на которое вы опаздывали или уходили с работы раньше из-за проблем со здоровьем. Не включайте время, пропущенное из-за участия в данном исследовании.

   _____ЧАСОВ

3. За последние семь дней сколько рабочих часов вы не работали по другим причинам, таким как отпуск, праздники, время участия в данном исследовании?

   _____ЧАСОВ

4. За последние семь дней сколько часов вы были заняты работой?

   _____ЧАСОВ *(если «0», перейдите к вопросу 6).*

ФИГ. 66А

5. За последние есмь дней насколько сильно ваши проблемы со здоровьем влияли на вашу продуктивность во время работы? Подумайте о днях, когда вы были ограничены в объеме или виде работы, которую вы могли выполнять, днях, когда вы выполнили меньше, чем хотели бы, или днях, когда вы не могли выполнять свою работу так же тщательно, как обычно. Если проблемы со здоровьем оказали лишь незначительное влияние на вашу работу, выберите меньшее число. Выберите большее число, если проблемы со здоровьем сильно повлияли на вашу работу.

Проблемы со здоровьем никак не повлияли на мою работу — 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 — Проблемы со здоровьем полностью помешали мне работать

ОБВЕДИТЕ ЧИСЛО

6. Насколько сильно проблемы со здоровьем за последние семь дней повлияли на вашу способность заниматься повседневной деятельностью помимо работы? Под повседневной деятельностью имеются в виду обычные выполняемые вами действия, такие как работа по дому, покупки, присмотр за детьми, занятия спортом, учеба и т. д. Подумайте о том времени, когда вы могли выполнять только ограниченное количество действий или не могли выполнять некоторые действия, и о том времени, когда вы выполняли меньше, чем хотели бы. Если проблемы со здоровьем оказали лишь незначительное влияние на вашу деятельность, выберите меньшее число. Выберите большее число, если проблемы со здоровьем сильно повлияли на вашу деятельность.

Проблемы со здоровьем не повлияли на мою повседневную деятельность — 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 — Проблемы со здоровьем полностью помешали мне заниматься повседневной деятельностью

ОБВЕДИТЕ ЧИСЛО

ФИГ. 66B

Мы хотели бы выяснить, произошли ли какие-либо изменения симптомов миомы матки с момента начала лечения в рамках исследования.
Пожалуйста, заполните следующее.

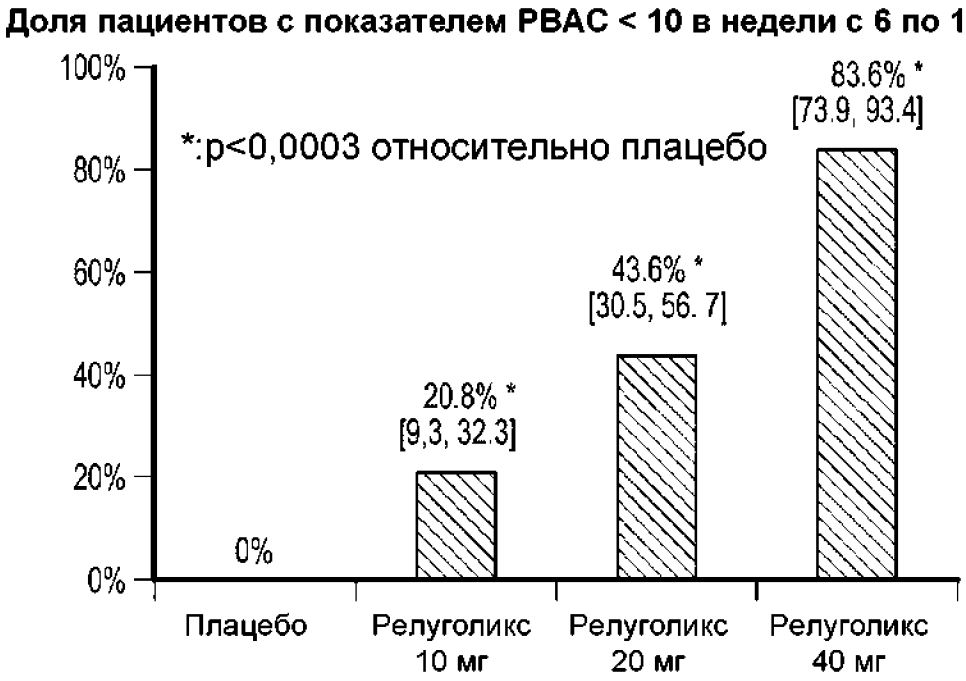
1. Изменились ли симптомы миомы матки со времени начала лечения в рамках исследования? Укажите, изменились ли ваши симптомы, выбрав один из следующих вариантов.
   - ☐ **Стало хуже (перейдите к вопросу 2)**
   - ☐ Не изменились
   - ☐ **Стало лучше (перейдите к вопросу 3)**

2. Насколько сильно по вашей оценке ухудшились симптомы миомы матки с момента начала лечения в рамках исследования? Пожалуйста, выберите один из вариантов ниже.
   - ☐ Почти то же самое, чуть хуже
   - ☐ Немного хуже
   - ☐ Несколько хуже
   - ☐ Умеренно хуже
   - ☐ Намного хуже
   - ☐ Гораздо хуже
   - ☐ Чрезвычайно ухудшились

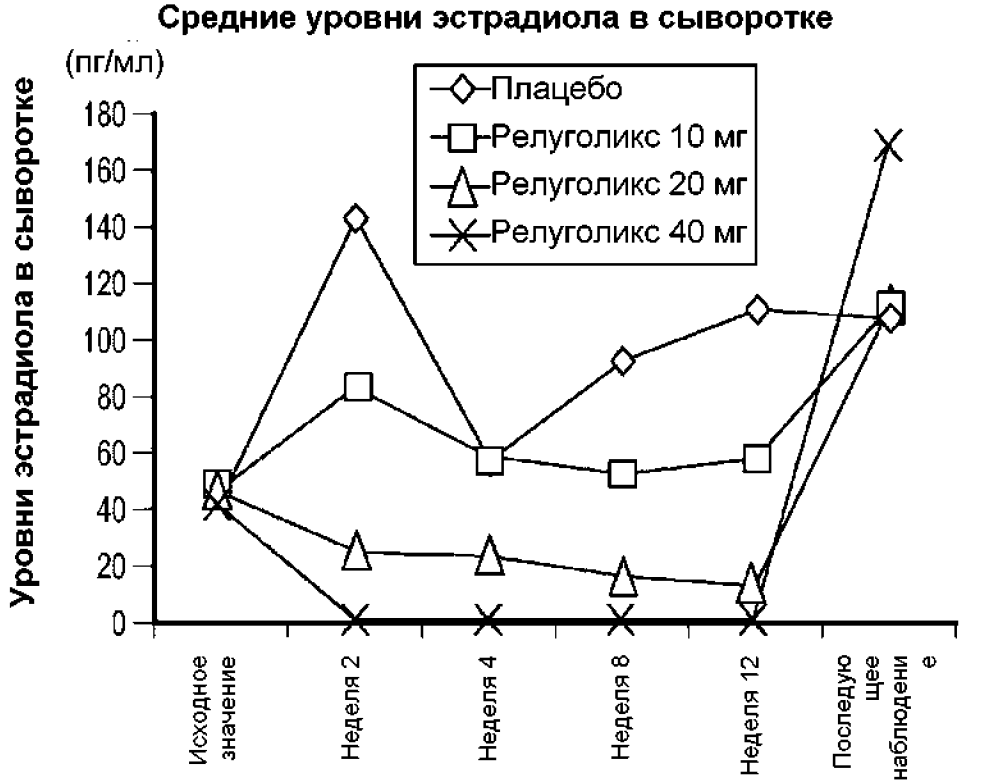
3. Насколько сильно по вашей оценке улучшились симптомы миомы матки с момента начала лечения в рамках исследования? Пожалуйста, выберите один из вариантов ниже.
   - ☐ Почти то же самое, чуть лучше
   - ☐ Немного лучше
   - ☐ Несколько лучше
   - ☐ Умеренно хуже
   - ☐ Намного лучше
   - ☐ Гораздо лучше
   - ☐ Чрезвычайно улучшились

Инициалы участника: _____

ФИГ. 67

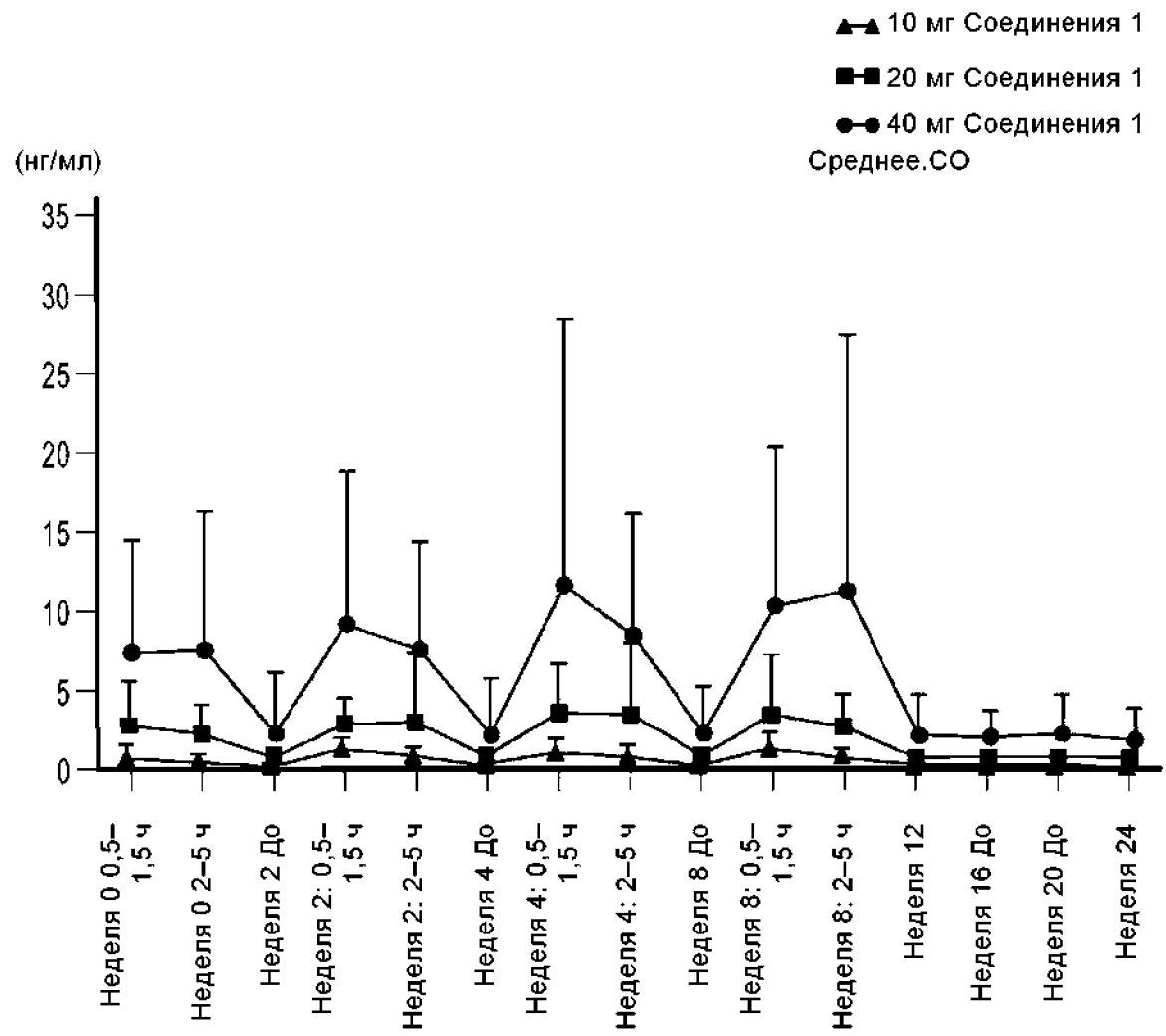


ФИГ. 68



Нижний уровень количественного определения эстрадиола составляет 10 пг/мл

ФИГ. 69



Соединение 1 (n=50)(n=33)(n=102)(n=58)(n=39)(n=103)(n=54)(n=35)(n=101)(n=58)(n=34)(n=100)(n=83)(n=79)(n=77) 10 мг

Соединение 1 (n=45)(n=26)(n=100)(n=50)(n=31) (n=97) (n=49)(n=28) (n=92) (n=48)(n=30) (n=90) (n=77)(n=77)(n=73) 20 мг

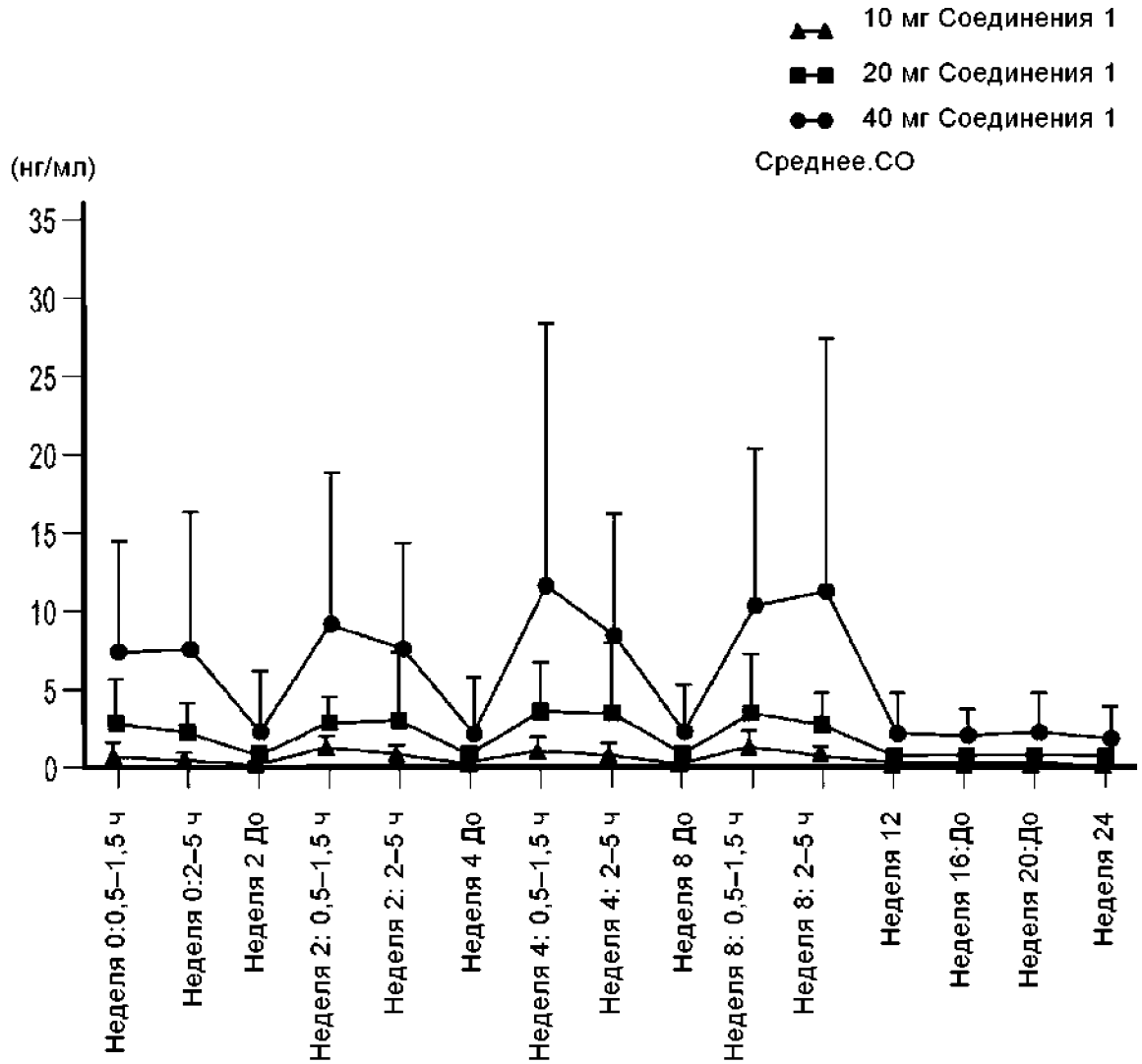
Соединение 1 (n=57)(n=37)(n=103)(n=66)(n=37)(n=100)(n=60)(n=32)(n=100)(n=57)(n=30)(n=101)(n=89)(n=87)(n=84) 40 мг

ФИГ. 70

Аналит/лечение		Визит														
	Статистические данные	Неделя 0 0,5–1,5 ч	Неделя 0 2–5 ч	Неделя 2 До введения дозы	Неделя 2 0,5–1,5 ч	Неделя 2 2–5 ч	Неделя 4 До введения дозы	Неделя 4 0,5–1,5 ч	Неделя 4 2–5 ч	Неделя 8 До введения дозы	Неделя 8 0,5–1,5 ч	Неделя 8 2–5 ч	Неделя 12	Неделя 16 До введения дозы	Неделя 20 До введения дозы	Неделя 24
Соединение 1 (нг/мл)	N	50	33	102	58	39	103	54	35	101	58	34	100	83	19	77
10 мг Соединения 1	Среднее	0,8288	0,5641	0,3079	1,273	0,8893	0,3356	1,229	0,9502	0,3380	1,354	0,8445	0,2900	0,3230	0,3138	0,2811
	CO	0,94599	0,40905	0,16377	0,72473	0,43347	0,21682	0,84650	0,64644	0,21226	0,91596	0,38815	0,19348	0,22403	0,19052	0,13437
	Минимум	0,0342	0,113	0,0263	0,198	0,167	0,0540	0,269	0,187	0,0754	0,283	0,273	0,00	0,00	0,0277	0,00
	Q1	0,3720	0,2990	0,1980	0,7700	0,5950	0,2060	0,6900	0,5370	0,2320	0,6720	0,5320	0,1830	0,2040	0,1920	0,2020
	Срединное значение	0,5290	0,4170	0,2715	1,205	0,8030	0,2660	0,9680	0,7920	0,2630	1,030	0,7065	0,2500	0,2680	0,2660	0,2510
	Q3	1,030	0,7060	0,3680	1,610	1,150	0,3970	1,510	1,160	0,3780	1,580	1,200	0,3320	0,3600	0,3560	0,3640
	Максимум	6,18	2,12	1,16	3,34	2,26	1,35	4,61	3,27	1,28	3,73	1,74	1,46	1,26	0,947	0,782
20 мг Соединения 1	N	45	26	100	50	31	97	49	28	92	48	30	90	77	77	73
	Среднее	2,891	2,154	0,8022	2,912	2,981	0,8162	3,515	3,567	0,7982	3,437	2,643	0,6936	0,6885	0,7131	0,6722
	CO	2,7706	2,0639	0,56368	1,6750	4,4730	0,50431	3,2291	4,3676	0,66000	3,8334	2,0642	0,35405	0,48006	0,40900	0,31168
	Минимум	0,131	0,437	0,122	0,447	0,640	0,170	0,453	0,828	0,212	0,198	0,619	0,185	0,0149	0,00	0,00
	Q1	1,360	0,9180	0,4765	1,480	1,370	0,4640	2,240	1,695	0,4815	1,670	1,370	0,4140	0,4440	0,4610	0,4480
	Срединное значение	1,990	1,605	0,6465	2,575	2,100	0,6600	2,710	2,170	0,6440	2,450	2,230	0,6460	0,6280	0,5740	0,6330
	Q3	3,530	2,460	0,9055	4,260	3,120	0,9840	3,980	2,785	0,8990	3,870	3,050	0,8290	0,7770	0,8610	0,8180
	Максимум	15,9	10,0	3,47	7,14	26,5	3,22	22,4	19,2	5,13	25,9	11,5	1,86	3,78	2,55	1,72
40 мг Соединения 1	N	57	37	103	66	37	100	60	32	100	57	30	101	89	87	84
	Среднее	7,424	7,680	2,383	9,210	7,550	2,315	11,61	8,479	2,267	10,29	11,20	1,982	1,995	2,240	1,908
	CO	7,1719	8,7934	3,7299	9,6488	6,8462	3,5245	16,720	7,8284	3,0492	10,096	16,227	2,7931	1,6474	2,6029	2,0047
	Минимум	0,00	0,727	0,603	1,57	0,820	0,118	1,86	1,03	0,201	1,27	1,87	0,0216	0,0222	0,00	0,448
	Q1	2,900	2,830	1,170	3,840	3,320	1,150	3,960	3,480	1,255	3,500	3,260	1,060	1,130	1,130	1,140
	Срединное значение	4,990	4,520	1,560	5,890	5,820	1,725	6,780	5,310	1,685	6,520	6,215	1,540	1,790	1,660	1,490
	Q3	8,810	10,40	2,460	10,60	8,630	2,380	11,45	11,65	2,520	13,00	9,890	2,220	2,280	2,300	2,060
	Максимум	35,0	39,9	29,9	53,1	30,5	32,9	108	34,6	29,9	58,0	82,3	28,1	14,1	20,4	17,5

Примечание. Из-за ошибки в процедуре назначения лекарств в центре исследования субъект с идентификатором 2096-005, изначально распределенный в группу, получавшую 40 мг Соединения 1, получал плацебо в течение всего периода лечения. Основываясь на этом, образцы ФК были измерены в визиты 4, 5, 6 и визит 7/прекращено, но концентрация Соединения 1 составляла <0,01 нг/мл (нижний предел количественного определения) во время всех визитов.

ФИГ. 71



Соединение 1 (n=50)(n=33)(n=101)(n=57)(n=38)(n=101)(n=52)(n=34)(n=100)(n=56)(n=33)(n=98) (n=82)(n=79)(n=77) 10 мг

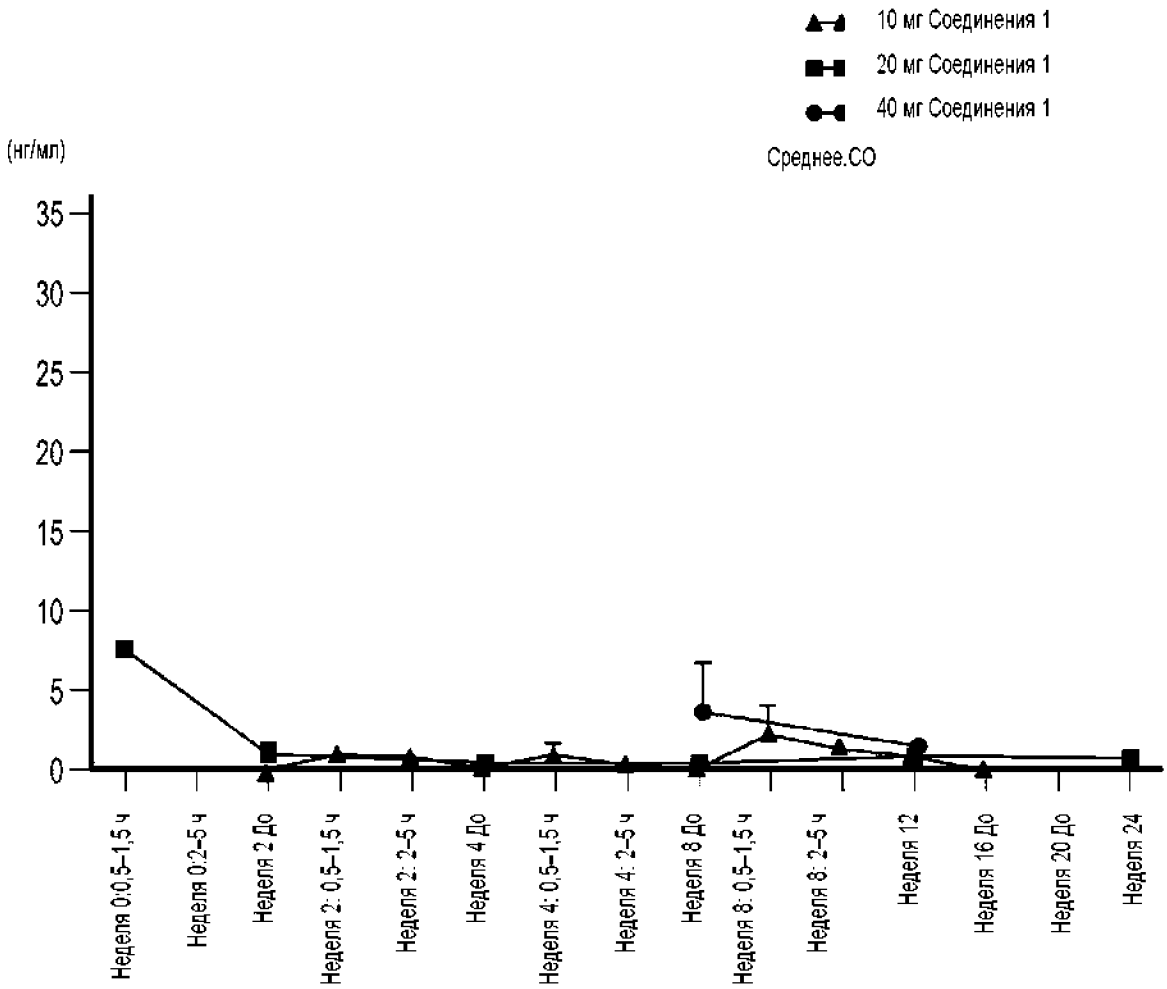
Соединение 1 (n=44)(n=26) (n=98) (n=50)(n=31) (n=96) (n=49)(n=28) (n=91) (n=48)(n=30) (n=88) (n=77)(n=77)(n=72) 20 мг

Соединение 1 (n=57)(n=37)(n=103)(n=66)(n=37)(n=100)(n=60)(n=32) (n=96) (n=57)(n=30)(n=100)(n=89)(n=87)(n=84) 40 мг

ФИГ. 72

Аналит/лечение	Статистические данные	Визит														
		Неделя 0	Неделя 0	Неделя 2	Неделя 2	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 4	Неделя 4	Неделя 8	Неделя 8	Неделя 8		Неделя 16	Неделя 20	
		0,6–1,5 ч	2–5 ч	До введения дозы	0,6–1,5 ч	2–5 ч	До введения дозы	0,6–1,5 ч	2–5 ч	До введения дозы	0,6–1,5 ч	2–5 ч	Неделя 12	До введения дозы	До введения дозы	Неделя 24
Соединение 1 (нг/мл)																
10 мг Соединения 1	N	50	33	101	57	38	101	52	34	100	56	33	98	82	79	77
	Среднее	0,8288	0,5641	0,3100	1,278	0,8909	0,3385	1,241	0,9672	0,3406	1,324	0,8301	0,2783	0,3251	0,3138	0,2811
	CO	0,94599	0,40905	0,16312	0,73015	0,43917	0,21771	0,85247	0,64817	0,21168	0,88090	0,38482	0,15475	0,22458	0,19052	0,13437
	Минимум	0,0342	0,113	0,0263	0,198	0,167	0,0540	0,269	0,187	0,0789	0,283	0,273	0,00	0,00	0,0277	0,00
	Q1	0,3720	0,2990	0,2080	0,7700	0,5950	0,2100	0,6960	0,5420	0,2325	0,6620	0,5320	0,1810	0,2060	0,1920	0,2020
	Срединное значение	0,5290	0,4170	0,2740	1,210	0,8025	0,2670	0,9660	0,8375	0,2865	1,030	0,6800	0,2475	0,2685	0,2660	0,2510
	Q3	1,030	0,7060	0,3680	1,610	1,150	0,3970	1,550	1,160	0,3805	1,580	1,170	0,3310	0,3600	0,3560	0,3840
	Максимум	6,18	2,12	1,16	3,34	2,26	1,35	4,81	3,27	1,28	3,73	1,74	0,937	1,26	0,947	0,782
20 мг Соединения 1	N	44	26	98	50	31	96	49	28	91	48	30	88	77	77	72
	Среднее	2,784	2,154	0,8002	2,912	2,981	0,8206	3,515	3,567	0,8032	3,437	2,643	0,6904	0,6885	0,7132	0,6712
	CO	2,7081	2,0639	0,56335	1,6750	4,4730	0,50503	3,2291	4,3676	0,66186	3,8334	2,0642	0,35234	0,48006	0,40900	0,31374
	Минимум	0,131	0,437	0,122	0,447	0,640	0,170	0,453	0,828	0,212	0,198	0,619	0,185	0,0149	0,00	0,00
	Q1	1,355	0,9180	0,4790	1,480	1,370	0,4680	2,240	1,695	0,4840	1,670	1,370	0,4125	0,4440	0,4610	0,4425
	Срединное значение	1,990	1,605	0,6465	2,575	2,100	0,6640	2,710	2,170	0,6450	2,450	2,230	0,6460	0,6280	0,5740	0,6320
	Q3	3,500	2,460	0,8910	4,260	3,120	0,9905	3,980	2,785	0,9110	3,870	3,050	0,8260	0,7770	0,8610	0,8190
	Максимум	15,9	10,0	3,47	7,14	26,5	3,22	22,4	19,2	5,13	25,9	11,5	1,86	3,78	2,55	1,72
40 мг Соединения 1	N	57	37	103	66	37	100	60	32	96	57	30	100	89	87	84
	Среднее	7,424	7,680	2,383	9,210	7,550	2,315	11,61	8,479	2,233	10,29	11,20	1,987	1,995	2,240	1,908
	CO	7,1719	8,7934	3,7299	9,6488	6,8462	3,5245	16,720	7,8284	3,0509	10,096	16,227	2,8068	1,6474	2,6029	2,0047
	Минимум	0,00	0,727	0,603	1,57	0,820	0,118	1,86	1,03	0,201	1,27	1,87	0,0216	0,0222	0,00	0,448
	Q1	2,900	2,830	1,170	3,840	3,320	1,150	3,960	3,460	1,245	3,500	3,260	1,050	1,130	1,130	1,140
	Срединное значение	4,990	4,520	1,560	5,890	5,820	1,725	6,780	5,310	1,660	6,520	6,215	1,540	1,790	1,660	1,490
	Q3	8,810	10,40	2,460	10,60	8,680	2,380	11,45	11,65	2,510	13,00	9,890	2,220	2,280	2,300	2,060
	Максимум	35,0	39,9	29,9	53,1	30,5	32,9	108	34,6	29,9	58,0	82,3	28,1	14,1	20,4	17,5

ФИГ. 73



10 мг Соединения 1	(n=1)	(n=1)	(n=1)	(n=2)	(n=2)	(n=1)	(n=1)	(n=2 (n=1))	(n=2)	(n=1)			
20 мг Соединения 1	(n-2)			(n-1)			(n-1)		(n-2)				(n-1)
40 мг Соединения 1							(n=4)		(n=1)				

ФИГ. 74

Аналит/лечение		Визит														
	Статистические данные	Неделя 0 0,6–1,5 ч	Неделя 0 2–5 ч	Неделя 2 До введения дозы	Неделя 2 0,6–1,5 ч	Неделя 2 2–5 ч	Неделя 4 До введения дозы	Неделя 4 0,6–1,5 ч	Неделя 4 2–5 ч	Неделя 8 До введения дозы	Неделя 8 0,6–1,5 ч	Неделя 8 2–5 ч	Неделя 12	Неделя 16 До введения дозы	Неделя 20 До введения дозы	Неделя 24
Соединение 1 (нг/мл)																
10 мг Соединения 1	N	0	0	1	1	1	2	2	1	1	2	1	2	1	0	0
	Среднее			0,0898	0,866	0,828	0,1880	0,9140	0,3720	0,0754	2,192	1,320	0,8620	0,1500		
	CO						0,10465	0,84267			1,9205		0,84570			
	Минимум			0,0898	0,866	0,828	0,114	0,318	0,372	0,0754	0,834	1,32	0,264	0,150		
	Q1			0,0898	0,8660	0,8280	0,1140	0,3180	0,3720	0,07540	0,8340	1,320	0,2640	0,1500		
	Срединное значение			0,0898	0,8660	0,8280	0,1880	0,9140	0,3720	0,07540	2,192	1,320	0,8620	0,1500		
	Q3			0,0898	0,8660	0,8280	0,2620	1,510	0,3720	0,07540	3,550	1,320	1,460	0,1500		
	Максимум			0,0898	0,866	0,828	0,262	1,51	0,372	0,0754	3,55	1,32	1,46	0,150		
20 мг Соединения 1	N	1	0	2	0	0	1	0	0	1	0	0	2	0	0	1
	Среднее	7,570		0,8990			0,3880			0,3380			0,8320			0,7470
	CO			0,80752									0,56286			
	Минимум	7,57		0,328			0,388			0,338			0,434			0,747
	Q1	7,570		0,3280			0,3880			0,3380			0,4340			0,7470
	Срединное значение	7,570		0,8990			0,3880			0,3380			0,8320			0,7470
	Q3	7,570		1,470			0,3880			0,3380			1,230			0,7470
	Максимум	7,57		1,47			0,388			0,338			1,23			0,747
40 мг Соединения 1	N	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	1	0	0	0
	Среднее									3,580			1,520			
	CO									3,1222						
	Минимум									1,62			1,52			
	Q1									1,785			1,520			
	Срединное значение									2,235			1,520			
	Q3									5,375			1,520			
	Максимум									8,23			1,52			

ФИГ. 75

	Плацебо (N=77)	Соединение 1 10 мг (N=84)	Соединение 1 20 мг (N=78)	Соединение 1 40 мг (N=89)	Лейпрорелин (N=69)	Всего (N=397)
Возраст (в годах)						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	35,9	35,3	35,3	35,4	36,6	35,7
СО	5,99	6,41	7,01	6,15	6,14	6,34
Рост (см)						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	159,7	159,6	158,4	159,6	160,7	159,6
СО	5,21	4,82	5,85	5,08	4,48	5,14
Вес (кг) на исходном уровне						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	54,00	54,03	51,47	54,83	56,11	54,06
СО	7,864	8,073	6,530	8,624	8,826	8,119
ИМТ ($кг/м^2$) на исходном уровне						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	21,17	21,22	20,53	21,52	21,74	21,23
СО	2,880	3,082	2,542	3,179	3,339	3,027
Классификация по отношению к курению (N[%])						
Никогда не курила	57 (74,0)	61 (72,6)	55 (70,5)	54 (60,7)	43 (62,3)	270 (68,0)
Сейчас курит	14 (18,2)	8 (9,5)	13 (16,7)	16 (18,0)	13 (18,8)	64 (16,1)
Курила, но бросила	6 (7,8)	15 (17,9)	10 (12,8)	19 (21,3)	13 (18,8)	63 (15,9)
Опыт родов (N [%])						
Да	28 (36,4)	34 (40,5)	30 (38,5)	32 (36,0)	28 (40,6)	152 (38,3)
Нет	49 (63,6)	50 (59,5)	48 (61,5)	57 (64,0)	41 (59,4)	245 (61,7)

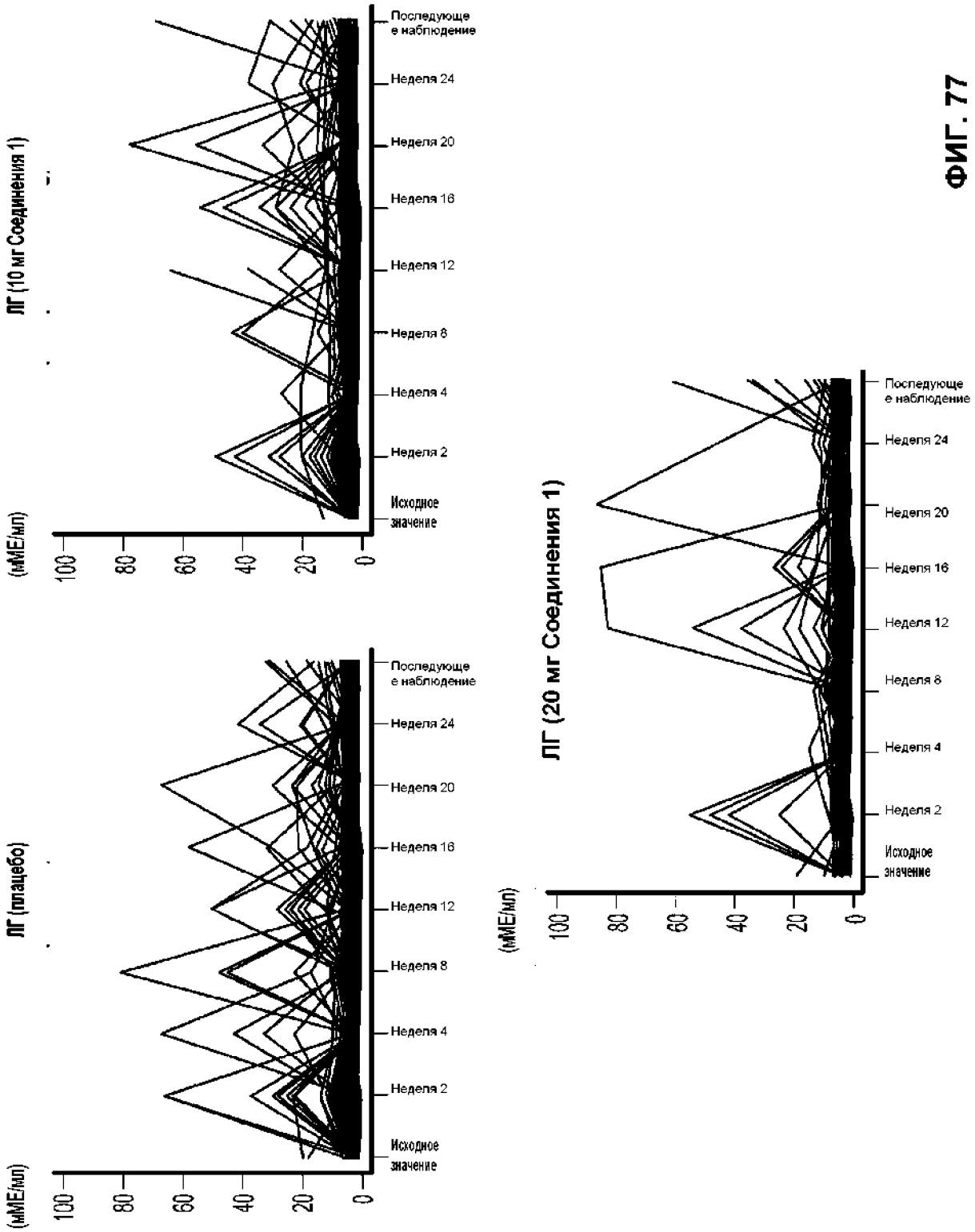
ФИГ. 76A

	Плацебо (N=77)	Соединение 1 10 мг (N=84)	Соединение 1 20 мг (N=78)	Соединение 1 40 мг (N=89)	Лейпрорелин (N=69)	Всего (N=397)
Длительность заболевания (годы)						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	3,80	3,64	3,42	4,14	3,06	3,84
СО	4,694	5,037	3,945	5,348	3,968	4,665
Любая операция, связанная с эндометриозом (N[%])						
Да	21 (27,3)	20 (23,8)	17 (21,8)	18 (20,2)	19 (27,5)	95 (23,9)
Нет	56 (72,7)	64 (76,2)	61 (78,2)	71 (79,8)	50 (72,5)	302 (76,1)
Прекращен прием любых препаратов от эндометриоза (N[%])						
Да	58 (75,3)	57 (67,9)	64 (82,1)	61 (68,5)	51 (73,9)	291 (73,3)
Нет	19 (24,7)	27 (32,1)	14 (17,9)	28 (31,5)	18 (26,1)	106 (26,7)
Средний показатель VAS[1]) (мм) на исходном уровне						
Боль в области таза						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	15,035	14,623	14,808	15,839	16,003	15,251
СО	13,9226	12,7215	13,9933	12,4982	15,8823	13,6942
Дисменорея						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	26,082	26,860	26,630	31,572	28,446	28,384
СО	15,9511	17,1543	18,6387	17,4390	20,3506	17,8930
Диспареуния						
N	31	36	38	33	22	160
Среднее	12,551	8,141	13,519	9,162	10,447	10,800
СО	15,2080	15,2022	17,0608	14,2543	11,2510	14,9798
Средний показатель M-B&B [2]) на исходном уровне для боли в области таза						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	0,619	0,656	0,624	0,673	0,715	0,657
СО	0,4555	0,4807	0,4547	0,4521	0,5808	0,4786
Дисменорея						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	1,148	1,140	1,154	1,238	1,209	1,178
СО	0,4485	0,4520	0,4663	0,4681	0,4800	0,4664
Глубокая диспареуния						
N	31	36	38	33	22	160
Среднее	0,626	0,509	0,683	0,550	0,614	0,596
СО	0,4316	0,6013	0,5684	0,4668	0,4377	0,5131
Показатель B&B [3]) на исходном уровне для дисменореи						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	2,0	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1
СО	0,38	0,46	0,47	0,46	0,48	0,45
Диспареуния						
N	31	37	40	33	22	163
Среднее	0,9	0,7	1,0	0,6	0,9	0,8
СО	0,68	0,67	0,73	0,55	0,75	0,69

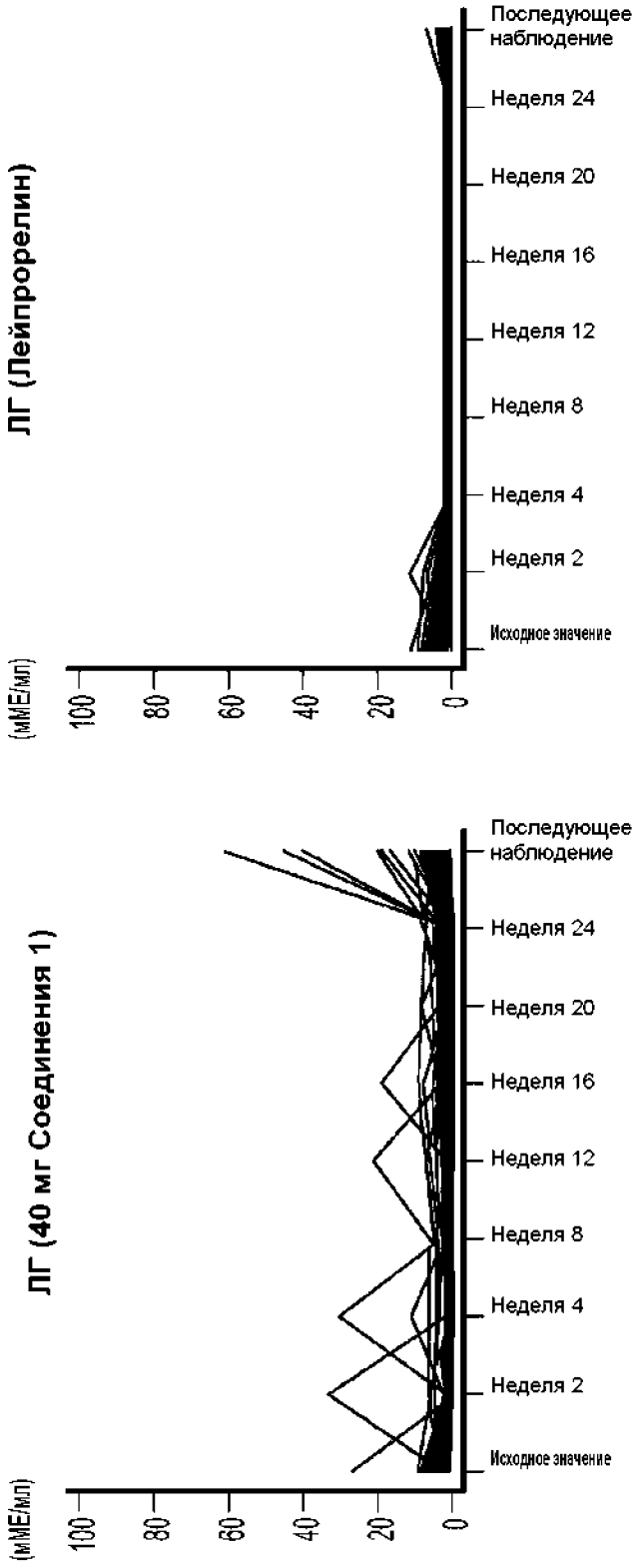
ФИГ. 76B

		Соединение 1	Соединение 1	Соединение 1		
	Плацебо (N=77)	10 мг (N=84)	20 мг (N=78)	40 мг (N=89)	Лейпрорелин (N=69)	Всего (N=397)
Боль в области таза						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	1,6	1,7	1,6	1,5	1,6	1,6
СО	0,55	0,68	0,63	0,59	0,57	0,61
Чувствительность таза						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	1,6	1,5	1,6	1,5	1,4	1,5
СО	0,72	0,83	0,74	0,81	0,74	0,77
Индурация						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	1,4	1,3	1,4	1,3	1,1	1,3
СО	0,75	0,95	0,85	0,88	0,86	0,86
Показатель по шкале EHP-30[1] (мм) на исходном уровне для боли						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	23,73	27,33	27,30	29,01	26,98	26,94
СО	18,772	20,988	19,434	20,124	20,154	19,904
Контроль и бессилие						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	25,11	25,00	30,40	26,59	28,93	27,12
СО	21,730	21,778	23,587	21,998	24,061	22,571
Эмоциональное благополучие						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	21,86	20,89	25,27	20,97	21,38	22,00
СО	20,427	20,282	19,715	18,252	20,076	19,895
Социальная поддержка						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	16,90	16,09	21,82	15,75	16,86	17,43
СО	20,535	17,418	21,834	18,710	21,424	19,988
Самооценка						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	19,15.	15,48	17,95	14,79	16,30	16,66
СО	22,218	16,826	19,236	17,979	21,931	19,536
Доля дней с применением болеутоляющего средства (%) на исходном уровне						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	10,71	12,51	13,03	12,83	12,43	12,28
СО	12,431	12,398	16,096	15,034	14,638	14,139
Среднее значение количества крови при кровотечении на исходном уровне						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	2,283	2,250	2,290	2,421	2,392	2,327
СО	0,5440	0,5032	0,5600	0,5459	0,5862	0,5483
CA125 (Ед/мл) на исходном уровне						
N	77	84	78	89	69	397
Среднее	62,49	93,48	69,79	89,31	70,43	77,87
СО	50,297	162,990	88,388	111,715	87,305	108,649

ФИГ. 76С


ЛГ (10 мг Соединения 1)
(мМЕ/мл)
100
80
60
40
20
0
Последующее наблюдение
Неделя 24
Неделя 20
Неделя 16
Неделя 12
Неделя 8
Неделя 4
Неделя 2
Исходное значение
ЛГ (плацебо)
(мМЕ/мл)
100
80
60
40
20
0
Последующее наблюдение
Неделя 24
Неделя 20
Неделя 16
Неделя 12
Неделя 8
Неделя 4
Неделя 2
Исходное значение
ЛГ (20 мг Соединения 1)
(мМЕ/мл)
100
80
60
40
20
0
Последующее наблюдение
Неделя 24
Неделя 20
Неделя 16
Неделя 12
Неделя 8
Неделя 4
Неделя 2
Исходное значение

ФИГ. 77



ФИГ. 77 (продолжение)

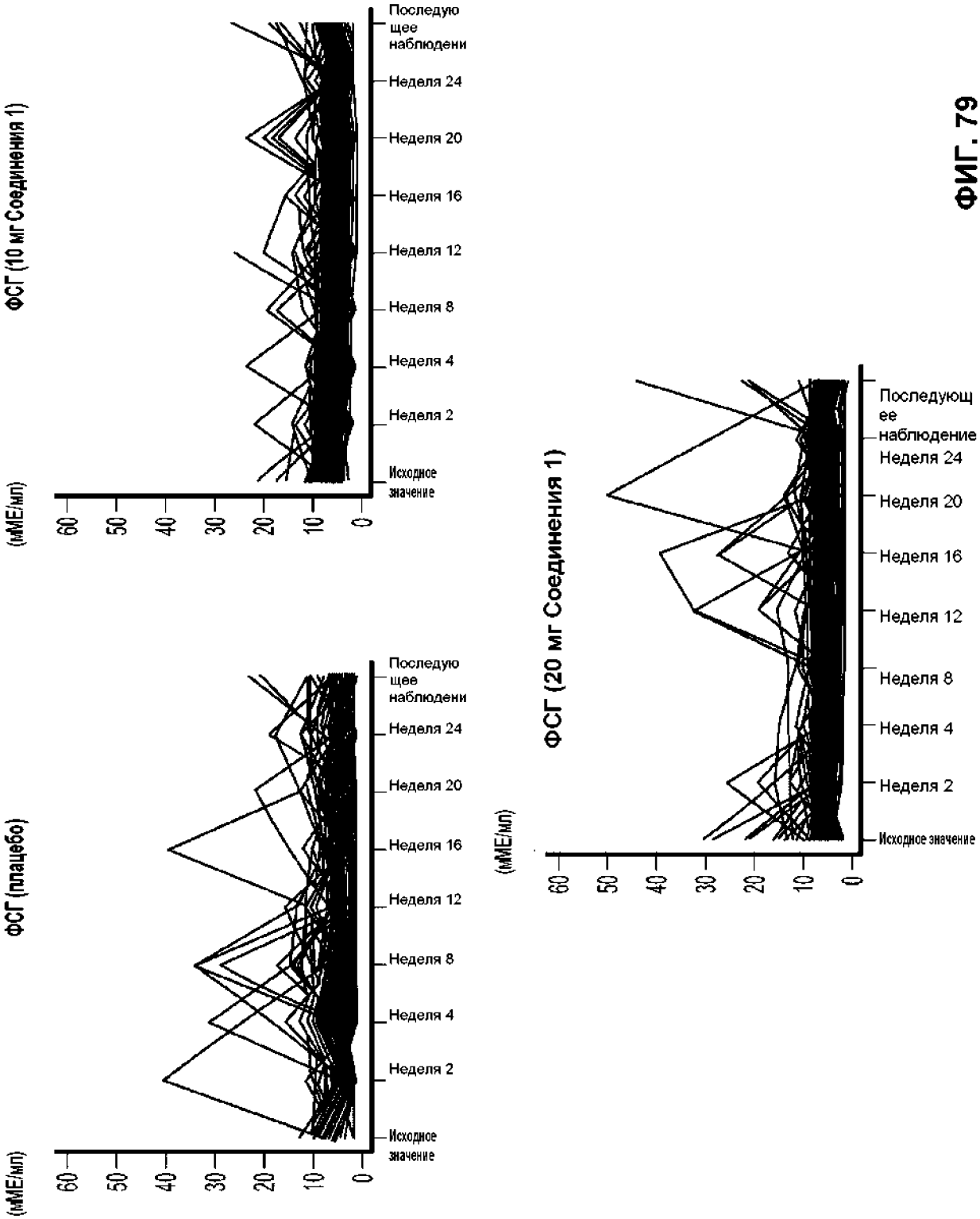
Визит/статистика	Плацебо (N=97)		Соединение 1 10 мг (N=103)		Соединение 1 20 мг (N=100)		Соединение 1 40 мг (N=103)		Лейпрорелин (N=81)	
	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Исходное значение										
N	97		103		100		103		81	
Среднее	3,940		3,799		3,819		3,994		3,724	
СО	2,5105		1,6048		2,0763		2,8043		1,7718	
Минимум	0,96		1,35		0,81		0,94		0,43	
Срединное значение	3,650		3,670		3,590		3,370		3,460	
Максимум	19,99		12,57		19,04		26,80		10,61	
Неделя 2										
N	97	97	103	103	100	100	103	103	81	81
Среднее	7,851	3,911	8,107	4,318	4,542	0,723	1,266	-2,729	2,526	-1,198
СО	9,6551	9,6834	9,0974	8,9196	8,4291	8,6710	3,4478	4,4552	1,4462	2,0110
Минимум	0,75	-13,94	1,05	-4,37	0,11	-14,87	0,00	-26,50	0,77	-8,66
Срединное значение	4,600	1,380	5,250	1,610	3,125	-0,600	0,360	-2,860	2,200	-1,150
Максимум	66,30	61,64	48,95	45,41	55,54	51,09	33,47	30,38	11,31	9,51
Неделя 4										
N	96	96	103	103	99	99	101	101	80	80
Среднее	5,759	1,801	4,316	0,527	2,949	-0,879	1,188	-2,838	0,627	-3,099
СО	8,4572	7,5006	4,3789	4,1967	2,5558	3,1952	3,3008	4,3098	0,2783	1,7750
Минимум	1,21	-12,63	0,67	-5,23	0,00	-15,20	0,00	-26,32	0,26	-10,01
Срединное значение	3,900	0,395	2,980	-0,450	2,230	-1,520	0,290	-2,910	0,560	-2,755
Максимум	67,25	49,19	27,23	23,55	14,76	9,98	30,23	25,16	1,87	0,05
Неделя 8										
N	95	95	103	103	96	96	101	101	79	79
Среднее	6,575	2,601	4,882	1,093	3,353	-0,484	0,957	-3,068	0,280	-3,435
СО	10,3306	10,1759	5,9970	6,2454	2,7942	3,5179	1,3395	3,1283	0,1980	1,8058
Минимум	0,85	-4,35	0,66	-5,69	0,17	-16,46	0,00	-26,13	0,00	-10,45
Срединное значение	3,920	0,420	3,550	-0,060	2,575	-1,235	0,380	-2,800	0,240	-3,190
Максимум	80,66	76,48	43,95	42,06	12,82	10,03	5,92	2,47	1,45	-0,29
Неделя 12										
N	93	93	101	101	92	92	101	101	76	76
Среднее	6,425	2,487	5,838	2,042	5,493	1,692	1,301	-2,724	0,237	-3,525
СО	8,2179	8,5329	7,6968	7,8405	10,8445	10,9277	2,4863	3,7540	0,1380	1,7906
Минимум	0,96	-13,86	0,47	-4,09	0,18	-17,35	0,00	-25,81	0,00	-10,42
Срединное значение	4,240	0,630	4,050	0,750	2,780	-0,870	0,530	-2,700	0,205	-3,300
Максимум	50,57	46,41	64,40	61,23	83,13	78,68	21,35	17,21	0,71	-0,29

ФИГ. 78А

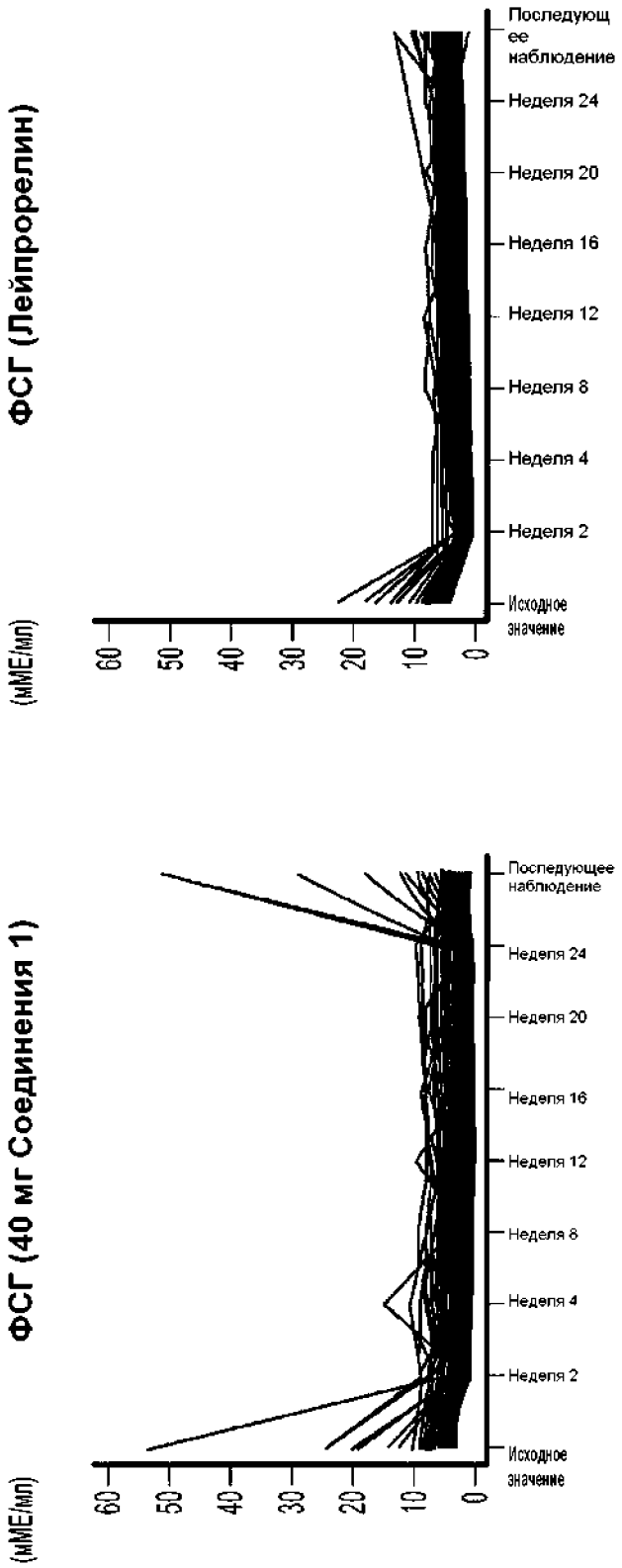
Визит/статистика	Плацебо (N=97)		Соединение 1 10 мг (N=103)		Соединение 1 20 мг (N=100)		Соединение 1 40 мг (N=103)		Лейпрорелин (N=81)	
	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 16										
N	75	75	84	84	78	78	89	89	69	69
Среднее	6,628	2,495	6,976	3,186	5,550	1,682	1,364	−2,643	0,208	−3,521
СО	8,5115	8,7861	9,3092	9,1207	10,2887	10,4251	2,4363	3,7229	0,1308	1,8180
Минимум	0,51	−12,64	0,35	−4,35	0,17	−17,70	0,00	−25,97	0,00	−10,43
Срединное значение	3,900	0,370	4,140	0,760	3,350	0,255	0,700	−2,580	0,200	−3,350
Максимум	58,23	51,55	54,44	48,43	85,59	81,14	19,04	13,97	0,62	−0,26
Неделя 20										
N	74	74	81	81	77	77	87	87	64	64
Среднее	7,315	3,182	7,566	3,771	4,822	0,946	1,294	−2,766	0,212	−3,488
СО	8,9251	9,4121	13,4823	13,3110	9,9074	10,1956	1,5747	3,2894	0,1579	1,8610
Минимум	1,29	−12,85	0,57	−5,28	0,17	−17,00	0,00	−25,95	0,00	−10,61
Срединное значение	5,075	0,830	4,230	0,500	3,560	−0,420	0,730	−2,540	0,185	−3,260
Максимум	67,85	63,99	78,03	73,71	86,97	84,15	8,55	5,35	0,75	−0,25
Неделя 24										
N	68	68	79	79	74	74	87	87	61	61
Среднее	6,188	2,281	5,668	1,893	3,670	−0,207	1,352	−2,672	0,192	−3,488
СО	6,6334	6,8009	6,1118	5,7256	2,9395	3,6364	1,5916	3,2403	0,1468	1,8984
Минимум	0,93	−10,71	0,14	−4,65	0,21	−17,60	0,00	−25,25	0,00	−10,61
Срединное значение	4,240	0,945	3,600	0,300	2,790	−0,795	0,880	−2,480	0,180	−3,140
Максимум	41,71	37,73	38,30	35,82	13,36	8,58	8,11	3,97	0,65	−0,30
Последующее наблюдение										
N	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
Среднее	6,264	2,156	7,543	3,779	6,447	2,575	6,590	2,583	0,870	−2,858
СО	6,1913	6,4505	9,1424	9,1983	8,6445	8,9157	8,9079	8,9640	1,3407	2,2122
Минимум	0,39	−12,16	0,87	−4,57	0,12	−13,81	0,57	−15,11	0,00	−10,38
Срединное значение	4,380	0,610	4,960	1,540	4,520	0,590	4,470	0,630	0,300	−2,420
Максимум	32,36	26,60	68,94	64,28	61,02	57,48	60,76	55,84	7,19	2,72

(мМЕ/мл)

ФИГ. 78В


ФСГ (10 мг Соединения 1)
(мМЕ/мл)
60
50
40
30
20
10
0
Последующее наблюдение
Неделя 24
Неделя 20
Неделя 16
Неделя 12
Неделя 8
Неделя 4
Неделя 2
Исходное значение
ФСГ (плацебо)
(мМЕ/мл)
60
50
40
30
20
10
0
Последующее наблюдение
Неделя 24
Неделя 20
Неделя 16
Неделя 12
Неделя 8
Неделя 4
Неделя 2
Исходное значение
ФСГ (20 мг Соединения 1)
(мМЕ/мл)
60
50
40
30
20
10
0
Последующее наблюдение
Неделя 24
Неделя 20
Неделя 16
Неделя 12
Неделя 8
Неделя 4
Неделя 2
Исходное значение

ФИГ. 79



ФИГ. 79 (продолжение)

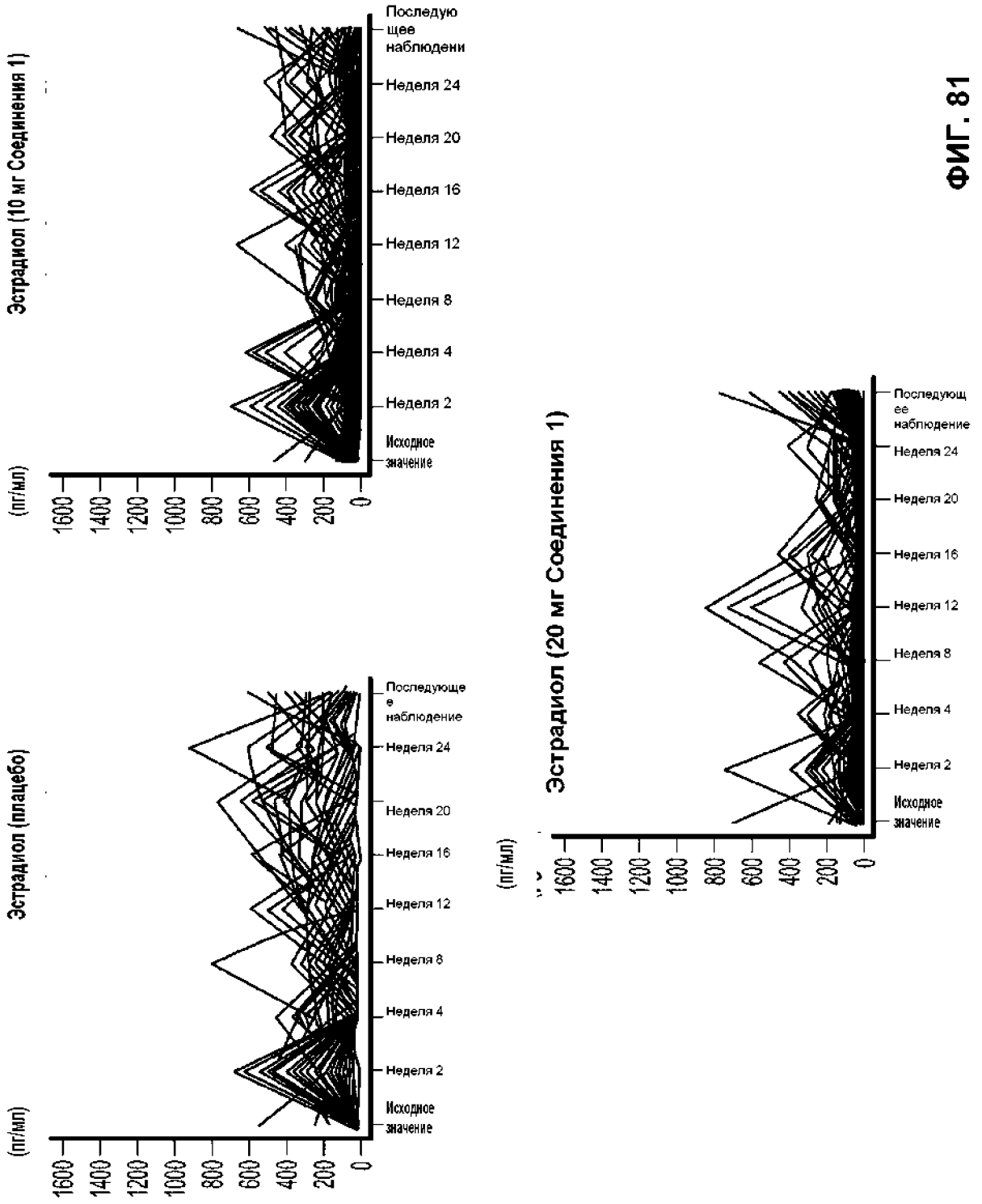
	Плацебо (N=97)		Соединение 1 10 мг (N=103)		Соединение 1 20 мг (N=100)		Соединение 1 40 мг (N=103)		Лейпрорелин (N=81)	
Визит/статистика	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Исходное значение										
N	97		103		100		103		81	
Среднее	6,433		7,101		7,353		7,518		7,234	
СО	1,9662		2,7828		4,5689		5,9428		3,5726	
Минимум	1,58		2,54		1,33		3,05		3,08	
Срединное значение	6,240		6,640		6,025		6,240		6,410	
Максимум	13,06		21,20		30,18		52,98		22,48	
Неделя 2										
N	97	97	103	103	100	100	103	103	81	81
Среднее	4,843	−1,590	6,549	−0,552	6,181	−1,173	3,800	−3,718	1,927	−5,307
СО	4,2961	4,3405	2,8533	3,5922	3,3881	4,8390	1,9227	5,9567	1,4846	3,8511
Минимум	1,36	−9,21	1,80	−14,73	1,77	−21,60	0,60	−49,59	0,21	−21,53
Срединное значение	3,800	−2,330	5,930	−0,290	5,875	−0,610	3,390	−2,550	1,660	−4,480
Максимум	40,39	31,49	21,95	15,95	25,14	15,62	9,07	4,67	6,07	0,50
Неделя 4										
N	96	96	103	103	99	99	101	101	80	80
Среднее	6,474	0,056	5,540	−1,560	5,076	−2,290	3,121	−4,394	2,198	−5,059
СО	4,3629	3,8596	2,9462	3,5549	2,7136	4,4859	2,3870	6,2362	1,2706	3,8044
Минимум	1,16	−6,89	1,16	−12,68	1,21	−21,85	0,38	−49,47	0,55	−20,56
Срединное значение	5,650	−0,235	5,090	−1,120	4,720	−1,690	2,320	−3,740	1,935	−4,285
Максимум	30,97	21,22	23,71	16,07	14,31	4,50	14,71	10,80	6,48	1,33
Неделя 8										
N	95	95	103	103	96	96	101	101	79	79
Среднее	6,197	−0,232	5,572	−1,529	5,097	−2,322	2,757	−4,758	3,209	−4,062
СО	5,7041	5,3020	2,7445	3,7307	2,3862	4,5041	1,9080	5,9827	1,4897	3,8714
Минимум	1,18	−7,74	1,26	−15,39	0,68	−20,50	0,36	−49,02	0,82	−19,72
Срединное значение	5,190	−1,240	5,340	−1,260	4,635	−1,655	2,250	−3,830	3,030	−3,380
Максимум	33,96	27,87	19,46	12,49	12,21	3,94	8,95	2,32	8,06	3,05
Неделя 12										
N	93	93	101	101	92	92	101	101	76	76
Среднее	5,533	−0,917	6,056	−1,037	5,859	−1,595	2,806	−4,710	3,614	−3,729
СО	2,9936	2,5433	3,7250	3,9115	4,9502	5,1730	1,8637	5,9563	1,4384	3,8085
Минимум	0,66	−7,59	1,21	−18,94	0,82	−20,95	0,17	−48,91	1,00	−18,31
Срединное значение	5,190	−1,190	5,510	−1,020	4,805	−0,960	2,380	−3,760	3,355	−2,925
Максимум	15,93	5,48	25,78	17,97	32,08	19,92	9,28	1,64	8,10	5,02

ФИГ. 80A

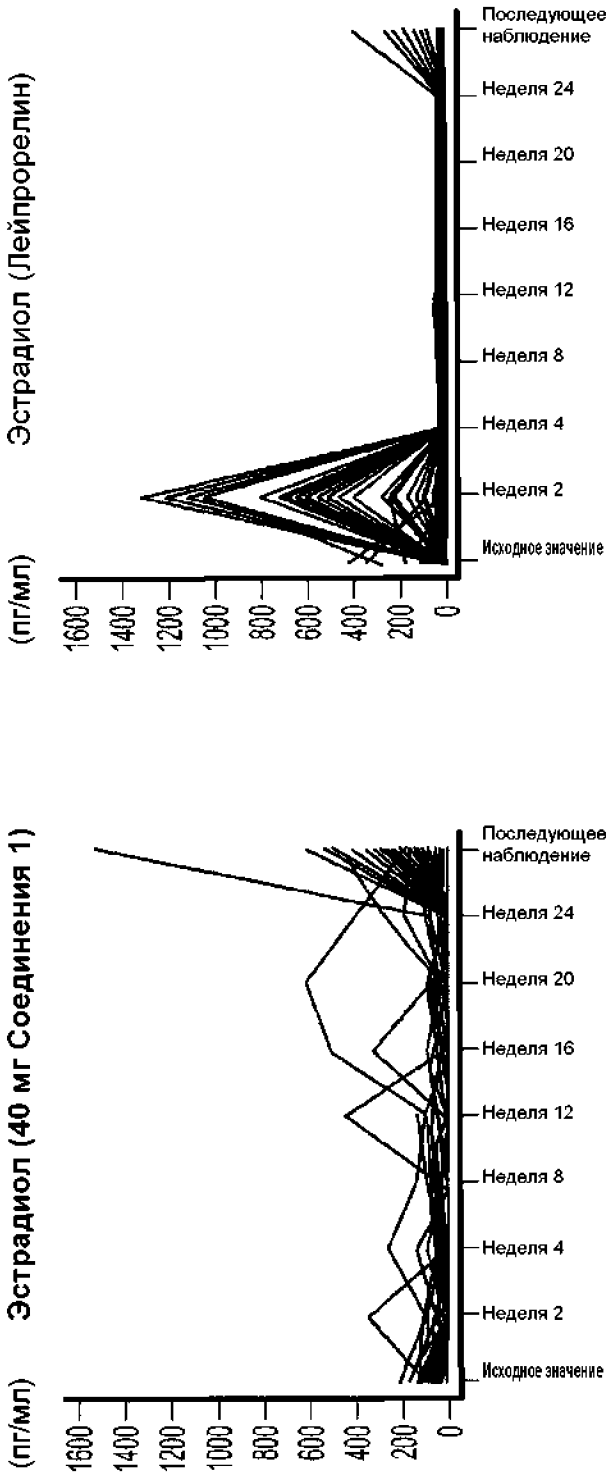
Визит/статистика	Плацебо (N=97)		Соединение 1 10 мг (N=103)		Соединение 1 20 мг (N=100)		Соединение 1 40 мг (N=103)		Лейпрорелин (N=81)	
	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 16										
N	75	75	84	84	78	78	89	89	69	69
Среднее	5,405	-1,153	5,889	-0,959	6,213	-1,613	2,922	-4,462	3,719	-3,685
СО	4,7732	4,6310	2,9180	3,6358	4,9884	6,1769	1,9871	5,8759	1,4623	3,7537
Минимум	1,33	-7,86	0,79	-11,21	1,15	-21,24	0,18	-48,73	0,97	-18,13
Срединное значение	4,390	-1,390	5,360	-0,880	5,300	-1,285	2,580	-3,660	3,860	-2,840
Максимум	39,34	30,44	15,27	9,19	38,73	26,57	8,68	3,46	8,01	1,83
Неделя 20										
N	74	74	81	81	77	77	87	87	64	64
Среднее	5,571	-0,987	6,147	-0,747	6,122	-1,738	2,978	-4,482	3,927	-3,504
СО	3,1388	3,1512	3,9377	4,2252	5,6231	6,8834	2,0633	5,9161	1,3854	3,9422
Минимум	1,21	-7,71	0,74	-10,03	1,13	-25,00	0,20	-49,04	1,52	-18,69
Срединное значение	4,860	-0,945	5,350	-0,990	5,650	-1,180	2,380	-3,650	3,890	-2,935
Максимум	21,84	14,42	23,70	14,85	49,55	36,49	9,34	1,85	7,57	4,49
Неделя 24										
N	68	68	79	79	74	74	87	87	61	61
Среднее	5,751	-0,871	5,807	-1,131	5,229	-2,532	3,003	-4,467	4,018	-3,428
СО	3,3327	3,4772	2,4162	2,8207	2,1699	4,9399	2,0197	5,7857	1,5223	3,7910
Минимум	1,21	-8,19	1,02	-8,25	1,02	-22,31	0,24	-48,06	1,50	-17,57
Срединное значение	5,030	-0,985	5,740	-0,830	5,525	-0,990	2,500	-3,550	3,790	-2,730
Максимум	18,84	11,98	12,23	8,34	10,96	4,33	9,67	2,39	7,94	3,58
Последующее наблюдение										
N	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
Среднее	5,306	-1,174	5,650	-1,215	5,431	-2,444	5,161	-2,223	5,442	-1,962
СО	3,6079	3,5195	3,9525	4,3882	5,7715	6,4303	6,3417	6,5751	2,1984	3,7938
Минимум	1,17	-8,26	0,98	-14,37	0,54	-23,62	0,69	-23,85	0,80	-16,34
Срединное значение	4,850	-1,330	4,630	-1,380	4,410	-2,510	3,670	-2,500	4,890	-1,420
Максимум	22,84	14,60	26,47	17,29	43,19	30,30	51,09	45,83	13,28	6,02

(мМЕ/мл)

ФИГ. 80B


Эстрадиол (10 мг Соединения 1)
(пг/мл)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Последующее наблюдение
Неделя 24
Неделя 20
Неделя 16
Неделя 12
Неделя 8
Неделя 4
Неделя 2
Исходное значение
Эстрадиол (плацебо)
(пг/мл)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Последующее наблюдение
Неделя 24
Неделя 20
Неделя 16
Неделя 12
Неделя 8
Неделя 4
Неделя 2
Исходное значение
Эстрадиол (20 мг Соединения 1)
(пг/мл)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Последующее наблюдение
Неделя 24
Неделя 20
Неделя 16
Неделя 12
Неделя 8
Неделя 4
Неделя 2
Исходное значение

ФИГ. 81



ФИГ. 81 (продолжение)

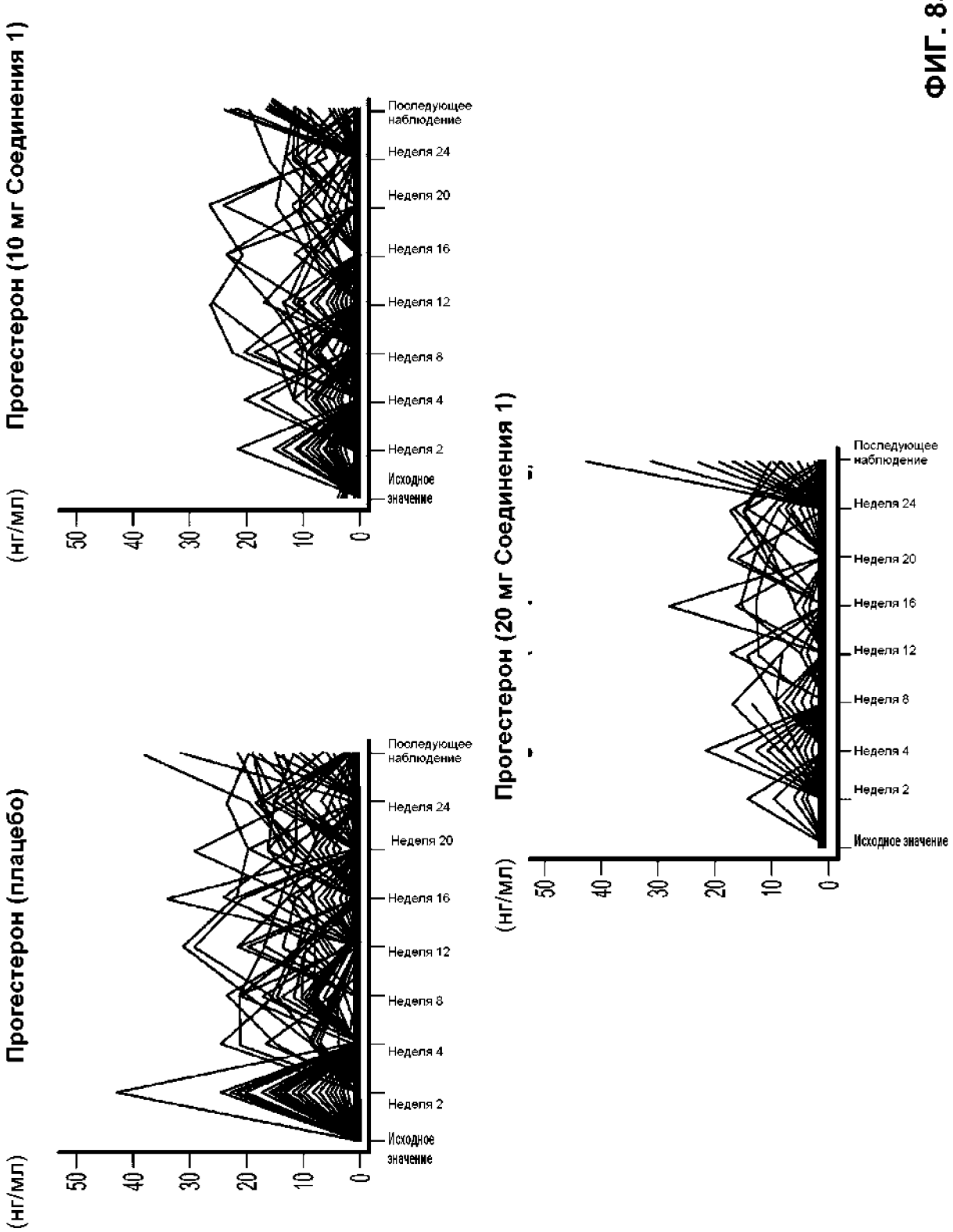
Визит/статистика	Плацебо (N=97)		Соединение 1 10 мг (N=103)		Соединение 1 20 мг (N=100)		Соединение 1 40 мг (N=103)		Лейпрорелин (N=81)	
	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Исходное значение										
N	97		103		100		103		81	
Среднее	54,3		57,1		56,6		52,5		60,1	
СО	59,60		53,40		71,72		35,34		65,72	
Минимум	12		20		0		13		0	
Срединное значение	41,0		45,0		41,0		44,0		42,0	
Максимум	533		460		691		220		419	
Неделя 2										
N	97	97	103	103	100	100	103	103	81	81
Среднее	205,4	151,1	130,1	73,0	58,1	2,5	12,7	-39,8	204,0	143,9
СО	139,90	150,78	154,02	160,40	101,31	117,87	39,18	42,45	341,69	342,04
Минимум	0	-337	0	-385	0	-642	0	-170	0	-407
Срединное значение	170,0	110,0	56,0	11,0	26,5	-14,0	0,0	-36,0	12,0	-18,0
Максимум	683	606	699	652	746	665	354	258	1320	1281
Неделя 4										
N	96	96	103	103	99	99	101	101	80	80
Среднее	90,6	36,3	81,3	24,1	43,2	-12,4	11,2	-41,3	2,0	-58,5
СО	85,68	95,47	105,13	120,67	61,03	92,42	33,39	36,80	5,24	64,98
Минимум	15	-468	0	-436	0	-645	0	-170	0	-401
Срединное значение	56,0	14,0	48,0	3,0	24,0	-19,0	0,0	-36,0	0,0	-42,0
Максимум	451	404	616	576	351	312	264	90	22	0
Неделя 8										
N	95	95	103	103	96	96	101	101	79	79
Среднее	121,1	66,5	70,9	13,8	52,2	-3,5	8,2	-44,4	3,1	-57,7
СО	106,79	108,94	66,28	84,08	88,11	112,72	20,64	33,02	7,74	65,76
Минимум	19	-253	0	-388	0	-665	0	-170	0	-397
Срединное значение	94,0	41,0	50,0	-3,0	25,0	-16,5	0,0	-37,0	0,0	-40,0
Максимум	807	646	294	272	556	522	134	48	30	0
Неделя 12										
N	93	93	101	101	92	92	101	101	76	76
Среднее	148,8	95,1	90,1	32,9	72,1	16,0	13,3	-39,2	3,8	-57,6
СО	123,91	141,67	98,14	112,97	139,84	161,96	49,29	58,15	10,14	69,21
Минимум	13	-478	0	-436	0	-673	0	-170	0	-419
Срединное значение	112,0	62,0	62,0	19,0	24,5	-19,5	0,0	-41,0	0,0	-40,0
Максимум	602	576	672	641	836	817	443	387	50	21

ФИГ. 82А

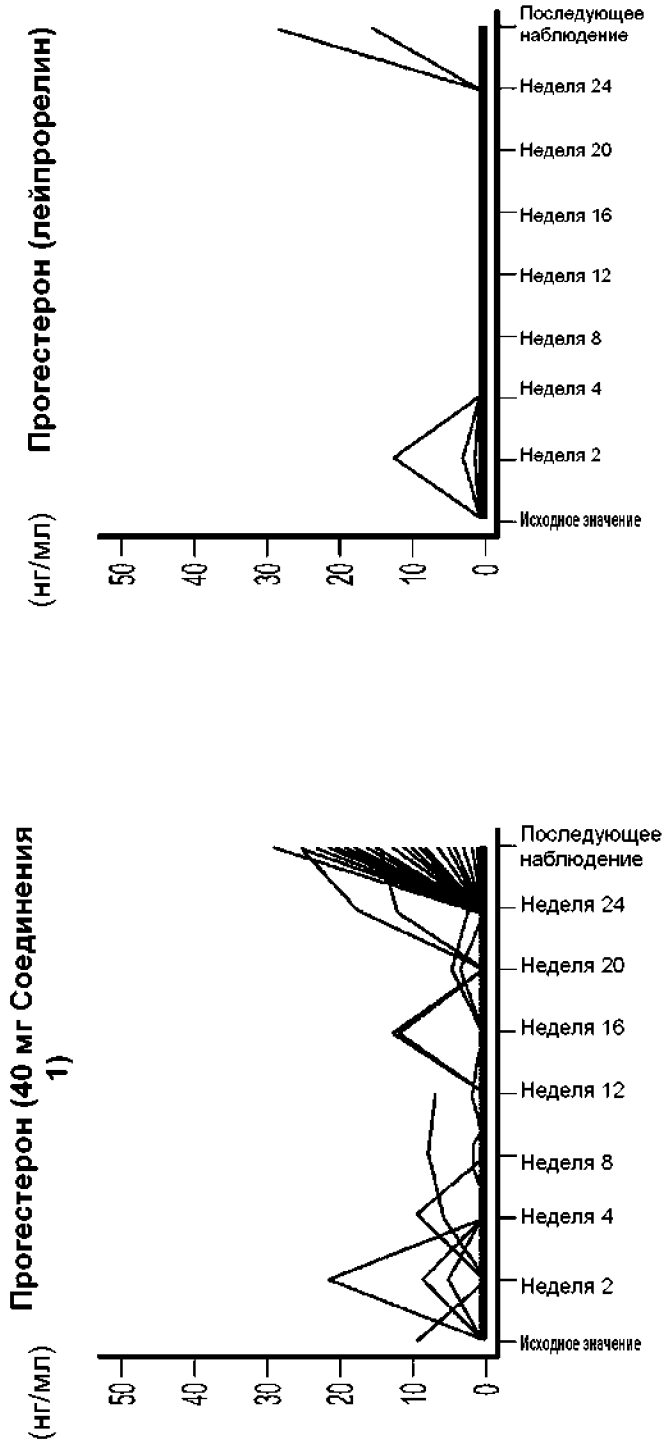
Визит/статистика	Плацебо (N=97)		10 мг Соединения 1 (N=103)		20 мг Соединения 1 (N=100)		40 мг Соединения 1 (N=103)		Лейпрорелин (N=81)	
	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 16										
N	75	75	84	84	78	78	89	89	69	69
Среднее	165,5	114,1	99,5	40,2	60,8	4,4	15,4	-38,6	4,6	-57,4
СО	127,20	129,86	120,47	129,34	103,14	129,80	65,07	58,97	8,91	68,71
Минимум	0	-113	0	-403	0	-671	0	-170	0	-383
Срединное значение	132,0	82,0	51,0	7,0	23,5	-13,5	0,0	-40,0	0,0	-39,0
Максимум	593	566	586	547	456	423	509	289	38	3
Неделя 20										
N	74	74	81	81	77	77	87	87	64	64
Среднее	166,4	115,6	91,5	32,1	47,2	-9,5	14,6	-39,9	4,3	-58,1
СО	161,32	154,69	103,25	115,44	57,05	89,54	67,35	58,16	8,53	73,66
Минимум	14	-120	0	-386	0	-560	0	-170	0	-419
Срединное значение	110,5	66,5	61,0	13,0	23,0	-17,0	0,0	-40,0	0,0	-35,5
Максимум	773	647	483	437	256	213	615	395	31	14
Неделя 24										
N	68	68	79	79	74	74	87	87	61	61
Среднее	158,4	106,7	84,5	25,5	52,3	-4,9	11,7	-40,6	3,9	-59,9
СО	161,01	161,32	109,67	117,16	71,85	107,43	37,81	46,18	8,83	72,23
Минимум	0	-118	0	-410	0	-563	0	-170	0	-380
Срединное значение	94,0	56,0	39,0	1,0	26,5	-9,0	0,0	-39,0	0,0	-40,0
Максимум	934	887	517	432	408	345	267	187	39	33
Последующее наблюдение										
N	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
Среднее	150,2	92,7	129,1	69,6	144,9	88,1	176,6	124,6	30,5	-31,5
СО	117,97	126,72	126,68	129,83	142,61	167,35	190,85	191,38	67,43	104,95
Минимум	0	-341	0	-409	0	-655	0	-109	0	-408
Срединное значение	122,0	66,0	88,0	35,0	107,0	45,0	137,0	89,0	11,0	-28,0
Максимум	608	502	651	556	765	712	1510	1459	392	374

(пг/мл)

ФИГ. 82B


Прогестерон (10 мг Соединения 1)
(нг/мл)
50
40
30
20
10
0
Последующее наблюдение
Неделя 24
Неделя 20
Неделя 16
Неделя 12
Неделя 8
Неделя 4
Неделя 2
Исходное значение
Прогестерон (плацебо)
(нг/мл)
50
40
30
20
10
0
Последующее наблюдение
Неделя 24
Неделя 20
Неделя 16
Неделя 12
Неделя 8
Неделя 4
Неделя 2
Исходное значение
Прогестерон (20 мг Соединения 1)
(нг/мл)
50
40
30
20
10
0
Последующее наблюдение
Неделя 24
Неделя 20
Неделя 16
Неделя 12
Неделя 8
Неделя 4
Неделя 2
Исходное значение

ФИГ. 83



ФИГ. 83 (продолжение)

Визит/статистика	Плацебо (N=97)		Соединение 1 10 мг (N=103)		Соединение 1 20 мг (N=100)		Соединение 1 40 мг (N=103)		Лейпрорелин (N=81)	
	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Исходное значение										
N	97		103		100		103		81	
Среднее	0,367		0,444		0,348		0,434		0,338	
СО	0,2374		0,4848		0,2043		0,3914		0,1675	
Минимум	0,00		0,04		0,00		0,00		0,07	
Срединное значение	0,340		0,350		0,285		0,330		0,330	
Максимум	1,41		3,68		1,36		9,18		1,28	
Неделя 2										
N	97	97	103	103	100	100	103	103	81	81
Среднее	8,219	7,852	1,778	1,334	0,655	0,306	0,600	0,167	0,511	0,173
СО	8,1673	8,2238	4,0191	4,0886	1,7395	1,7721	2,2123	2,3900	1,3763	1,3791
Минимум	0,07	-0,52	0,00	-3,52	0,00	-0,94	0,00	-8,87	0,00	-0,91
Срединное значение	5,450	5,210	0,340	-0,020	0,270	-0,035	0,250	-0,060	0,290	-0,020
Максимум	43,00	42,32	21,50	21,42	13,60	13,50	20,70	20,40	12,30	11,94
Неделя 4										
N	96	96	103	103	99	99	101	101	80	80
Среднее	1,969	1,604	2,556	2,112	1,687	1,339	0,502	0,069	0,254	-0,084
СО	4,3210	4,3189	4,1054	4,1367	3,4741	3,4736	1,3777	1,6452	0,1395	0,1348
Минимум	0,00	-0,87	0,00	-3,52	0,00	-0,29	0,00	-8,88	0,00	-0,88
Срединное значение	0,375	0,030	0,440	0,040	0,350	0,010	0,260	-0,060	0,240	-0,065
Максимум	24,70	24,56	20,30	20,07	20,90	20,31	9,43	9,37	0,82	0,11
Неделя 8										
N	95	95	103	103	96	96	101	101	79	79
Среднее	3,865	3,497	2,870	2,426	1,484	1,134	0,352	-0,081	0,265	-0,075
СО	6,0154	5,9917	4,6452	4,7227	2,9854	2,9929	0,7703	1,1699	0,1386	0,1276
Минимум	0,00	-0,25	0,07	-3,50	0,00	-0,40	0,00	-8,88	0,00	-0,73
Срединное значение	0,680	0,120	0,490	0,080	0,295	-0,020	0,240	-0,070	0,270	-0,060
Максимум	23,40	23,19	22,50	22,03	16,60	16,25	7,60	7,32	0,80	0,16
Неделя 12										
N	93	93	101	101	92	92	101	101	76	76
Среднее	4,224	3,854	2,883	2,435	1,510	1,159	0,345	-0,088	0,247	-0,093
СО	6,6269	6,6161	5,2326	5,2945	3,5727	3,5874	0,5684	1,1004	0,1269	0,1361
Минимум	0,00	-1,10	0,00	-3,45	0,00	-0,40	0,00	-8,83	0,00	-0,83
Срединное значение	0,580	0,170	0,390	0,020	0,355	-0,020	0,240	-0,090	0,240	-0,070
Максимум	31,20	31,06	26,50	26,03	16,70	16,46	6,38	6,10	0,53	0,12

ФИГ. 84A

Визит/статистика	Плацебо (N=97)		Соединение 1 10 мг (N=103)		Соединение 1 20 мг (N=100)		Соединение 1 40 мг (N=103)		Лейпрорелин (N=81)	
	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения	Наблюдаемое значение за визит	Изменение от исходного значения
Неделя 16										
N	75	75	84	84	78	78	89	89	69	69
Среднее	4,837	4,460	2,473	2,001	1,468	1,128	0,522	0,076	0,247	-0,091
СО	7,0789	7,0809	4,8197	4,8924	4,1143	4,1127	1,7533	2,0108	0,1267	0,1525
Минимум	0,00	-1,11	0,06	-3,44	0,00	-0,40	0,00	-8,92	0,00	-0,91
Срединное значение	1,010	0,470	0,400	0,020	0,275	-0,050	0,220	-0,070	0,230	-0,060
Максимум	34,10	34,10	23,50	23,10	27,30	26,69	12,50	12,31	0,57	0,13
Неделя 20										
N	74	74	81	81	77	77	87	87	64	64
Среднее	3,487	3,109	2,372	1,892	1,525	1,193	0,339	-0,100	0,264	-0,076
СО	5,9037	5,9008	4,9131	4,9933	3,6715	3,6901	0,8027	1,1140	0,1283	0,1487
Минимум	0,00	-1,01	0,06	-3,45	0,00	-0,32	0,00	-8,86	0,00	-0,86
Срединное значение	0,515	0,075	0,390	-0,010	0,280	-0,030	0,210	-0,080	0,260	-0,050
Максимум	29,40	28,75	26,70	26,46	17,30	17,24	4,81	4,14	0,56	0,13
Неделя 24										
N	68	68	79	79	74	74	87	87	61	61
Среднее	4,029	3,642	2,125	1,645	2,363	2,032	0,580	0,143	0,248	-0,099
СО	6,1053	6,1163	3,7671	3,8558	4,3576	4,3484	2,2138	2,4249	0,1171	0,1560
Минимум	0,00	-0,78	0,06	-3,51	0,00	-0,41	0,00	-8,86	0,00	-0,96
Срединное значение	0,530	0,110	0,400	0,000	0,340	0,005	0,220	-0,080	0,270	-0,070
Максимум	23,40	23,26	15,90	15,53	16,80	16,27	17,30	17,24	0,51	0,10
Последующее наблюдение										
N	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
Среднее	4,780	4,402	4,455	3,983	4,807	4,468	8,301	7,856	0,882	0,545
СО	7,7944	7,7892	6,0513	6,0515	7,5004	7,5100	8,3767	8,5456	3,7114	3,7152
Минимум	0,00	-0,84	0,06	-3,42	0,08	-0,39	0,00	-7,92	0,00	-0,71
Срединное значение	0,540	0,260	0,800	0,410	1,010	0,760	6,240	5,890	0,280	-0,030
Максимум	37,90	37,22	23,90	23,22	41,90	41,29	29,60	28,39	27,50	27,10

(нг/мл)

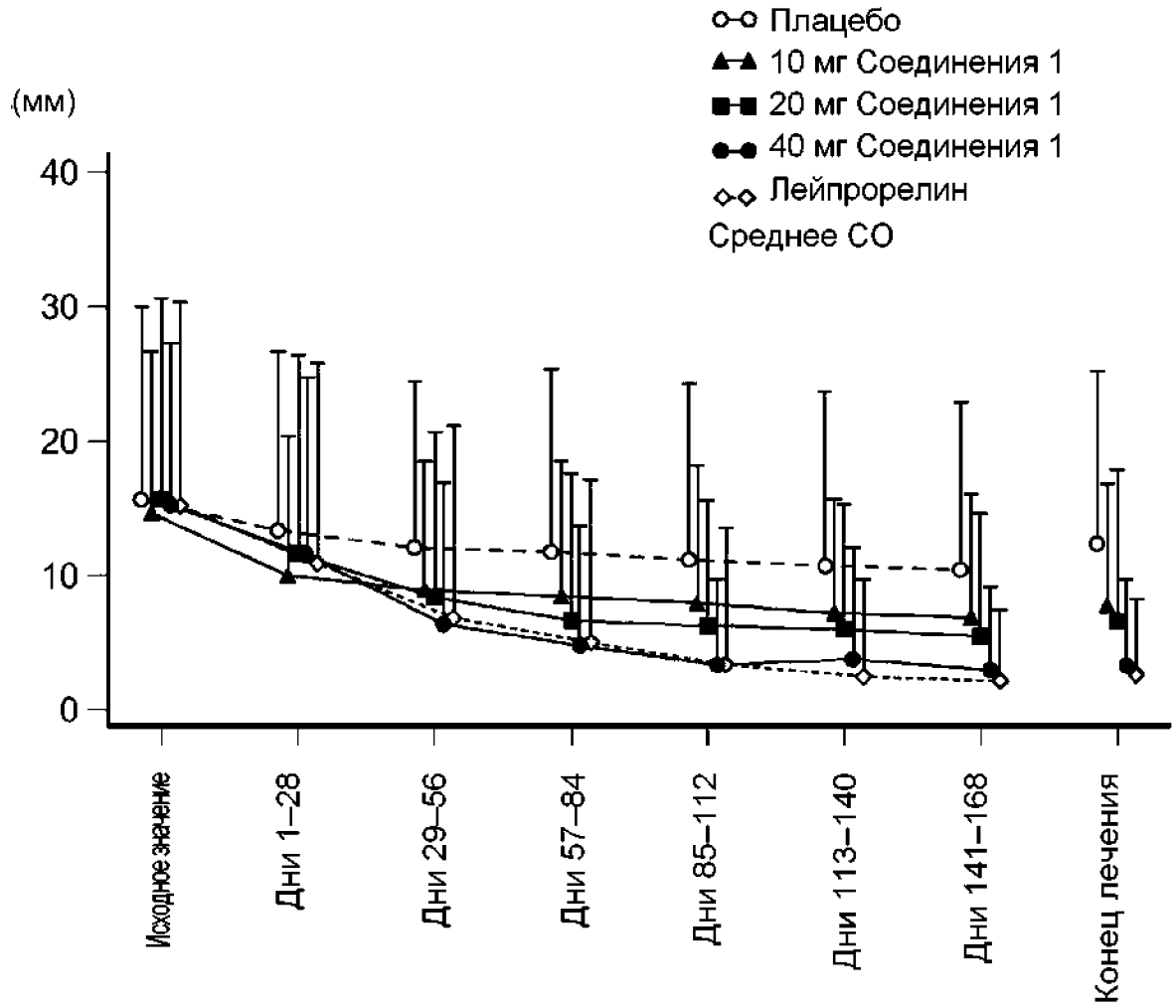
ФИГ. 84B

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Биохимический маркер эндометриоза (CA125) (Ед/мл)	Исходное значение	Плацебо	97	58,42	48,650	7,9	47,00	288,0
		10 мг Соединения 1	103	85,33	149,891	6,9	38,10	1070,0
		20 мг Соединения 1	100	67,44	83,191	8,3	44,95	589,0
		40 мг Соединения 1	103	85,93	105,800	7,1	43,40	586,0
		Лейпрорелин	81	67,96	83,523	7,5	32,90	417,0
	Неделя 12	Плацебо	94	46,63	56,804	5,9	32,50	450,0
		10 мг Соединения 1	103	36,89	56,927	4,2	21,30	509,0
		20 мг Соединения 1	98	24,87	24,313	4,7	17,80	182,0
		40 мг Соединения 1	102	21,27	21,048	3,6	13,85	124,0
		Лейпрорелин	80	21,24	30,846	3,7	12,50	194,0
	Неделя 24	Плацебо	73	44,13	38,729	7,3	31,50	230,0
		10 мг Соединения 1	81	37,50	48,743	5,5	22,10	319,0
		20 мг Соединения 1	74	25,55	23,720	5,4	18,20	140,0
		40 мг Соединения 1	87	20,18	21,616	4,0	12,70	113,0
		Лейпрорелин	63	20,11	27,151	3,9	11,20	143,0

ФИГ. 85

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Процентное изменение по сравнению с исходным значением концентраций биохимического маркера эндометриоза (CA125) (%)	Неделя 12	Плацебо	94	–16,46	38,785	–78,5	–20,40	135,0
		10 мг Соединения 1	103	–34,04	87,314	–95,7	–47,10	793,0
		20 мг Соединения 1	98	–46,08	36,418	–98,6	–51,10	112,2
		40 мг Соединения 1	102	–55,67	35,898	–97,8	–62,95	109,3
		Лейпрорелин	80	–54,95	36,069	–94,4	–60,50	149,5
	Неделя 24	Плацебо	73	–14,01	55,858	–83,3	–24,00	273,6
		10 мг Соединения 1	81	–39,08	41,893	–93,3	–47,60	145,0
		20 мг Соединения 1	74	–46,24	33,099	–98,5	–51,25	47,8
		40 мг Соединения 1	87	–56,69	45,139	–98,0	–65,50	179,2
		Лейпрорелин	63	–54,15	46,359	–92,8	–60,30	201,8

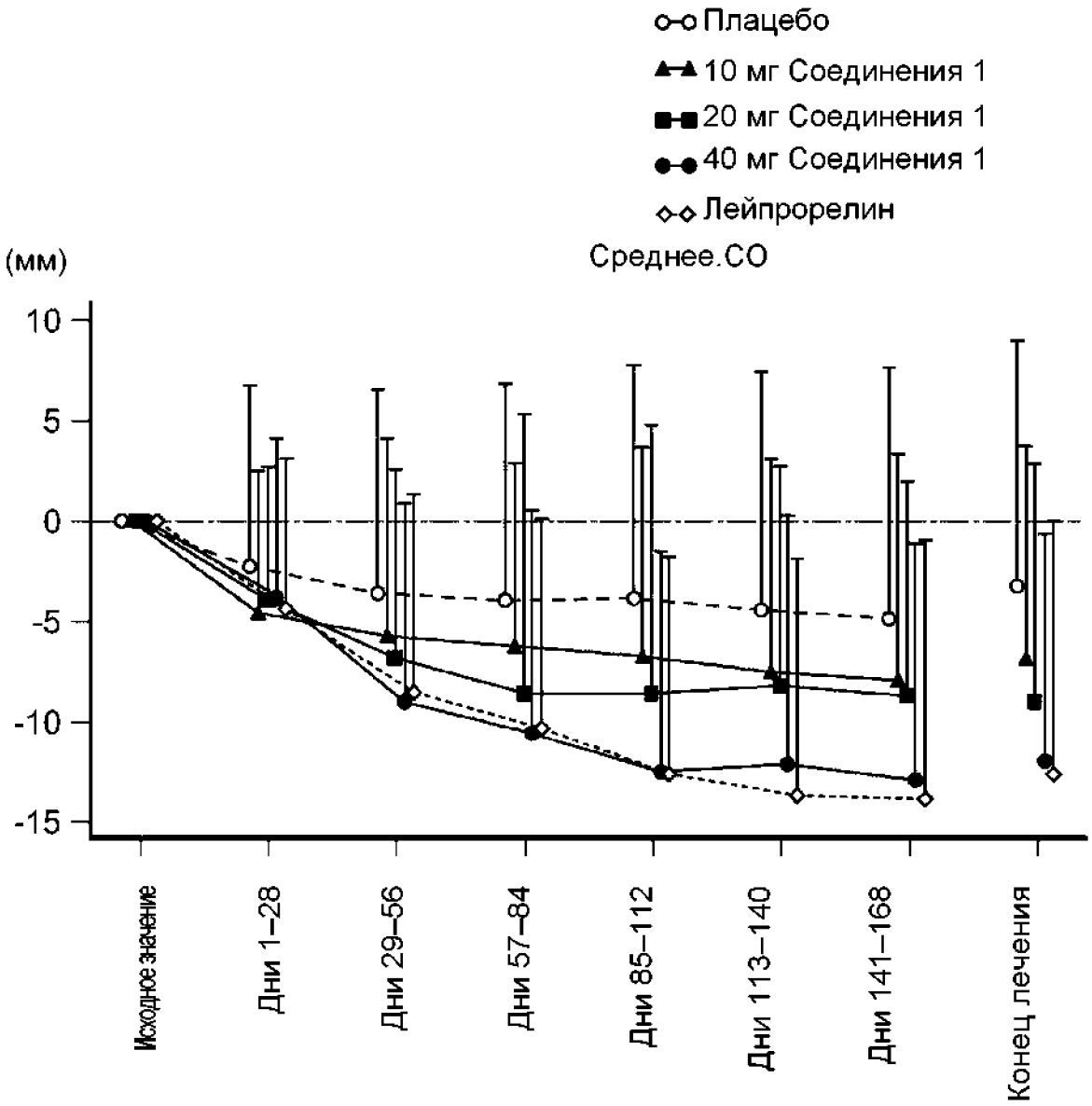
ФИГ. 86


Плацебо
10 мг Соединения 1
20 мг Соединения 1
40 мг Соединения 1
Лейпрорелин
Среднее СО
(мм)
40
30
20
10
0
Исходное значение
Дни 1–28
Дни 29–56
Дни 57–84
Дни 85–112
Дни 113–140
Дни 141–168
Конец лечения

ФИГ. 87

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика						95% ДИ	
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.	Нижний	Верхний
Средние показатели VAS для боли в области таза (мм)	Исходное значение	Плацебо	97	15,610	14,3204	0,82	11,330	64,96	12,7235	18,4959
		10 мг Соединения 1	103	14,595	11,9866	0,30	12,000	69,26	12,2520	16,9373
		20 мг Соединения 1	100	15,589	15,0569	0,48	11,090	69,85	12,6014	18,5766
		40 мг Соединения 1	103	15,259	11,9932	1,86	12,190	81,23	12,9150	17,6029
		Лейпрорелин	81	15,181	15,1029	0,08	11,000	76,39	11,8413	18,5204
	Дни 1–28	Плацебо	97	13,315	13,1953	0,00	8,750	57,93	10,6560	15,9749
		10 мг Соединения 1	103	9,988	10,3249	0,00	6,640	43,25	7,9705	12,0062
		20 мг Соединения 1	100	11,627	14,7324	0,00	6,320	63,36	8,7041	14,5505
		40 мг Соединения 1	103	11,498	13,2341	0,00	7,000	82,57	8,9119	14,0848
		Лейпрорелин	81	10,899	14,8866	0,00	6,000	76,82	7,6076	14,1910
	Дни 29–56	Плацебо	96	12,041	12,3114	0,00	6,750	45,57	9,5464	14,5355
		10 мг Соединения 1	103	8,858	9,6429	0,00	5,750	52,11	6,9737	10,7430
		20 мг Соединения 1	99	8,324	12,2852	0,00	3,820	58,61	5,8738	1,7743
		40 мг Соединения 1	101	6,362	10,4401	0,00	2,320	49,86	4,3010	8,4230
		Лейпрорелин	79	6,873	14,2302	0,00	1,320	77,00	3,6859	10,0607
	Дни 57–84	Плацебо	95	11,776	13,5443	0,00	6,890	73,67	9,0166	14,5348
		10 мг Соединения 1	101	8,400	10,1329	0,00	4,930	50,75	6,3992	10,4000
		20 мг Соединения 1	94	6,675	10,8072	0,00	2,520	65,14	4,4614	8,8884
		40 мг Соединения 1	101	4,785	8,9162	0,00	0,790	53,93	3,0249	6,5452
		Лейпрорелин	78	5,013	12,0454	0,00	0,195	65,86	2,2970	7,7286
	Дни 85–112	Плацебо	77	11,175	12,9918	0,00	5,890	53,21	8,2263	14,1238
		10 мг Соединения 1	84	7,895	10,2362	0,00	3,860	50,36	5,6738	10,1166
		20 мг Соединения 1	78	6,280	9,2399	0,00	3,340	48,61	4,1963	8,3629
		40 мг Соединения 1	89	3,364	6,3640	0,00	0,460	38,36	2,0233	4,7045
		Лейпрорелин	69	3,418	10,0341	0,00	0,070	68,79	1,0080	5,8289
	Дни 113–140	Плацебо	75	10,694	13,0408	0,00	5,570	49,89	7,6937	13,6945
		10 мг Соединения 1	84	7,111	8,5152	0,00	3,810	48,68	5,2627	8,9585
		20 мг Соединения 1	77	6,011	9,2439	0,00	1,820	55,82	3,9131	8,1093
		40 мг Соединения 1	89	3,733	8,3028	0,00	0,040	40,86	1,9840	5,4820
		Лейпрорелин	68	2,848	7,2362	0,00	0,000	50,14	0,7329	4,2359
	Дни 141–168	68 Плацебо	71	10,444	12,3696	0,00	5,500	49,19	7,5164	13,3721
		10 мг Соединения 1	80	6,861	9,2099	0,00	3,105	49,93	4,8113	8,9104
		20 мг Соединения 1	77	5,486	9,1562	0,00	2,180	42,04	3,4080	7,5644
		40 мг Соединения 1	88	2,979	6,1704	0,00	0,000	39,43	1,6717	4,2865
		Лейпрорелин	63	2,167	5,1999	0,00	0,000	23,46	0,8572	3,4764
	Конец периода лечения	Плацебо	97	12,387	12,7540	0,11	7,210	50,00	9,8168	14,9578
		10 мг Соединения 1	103	7,746	9,0900	0,00	4,360	49,93	5,9692	9,5223
		20 мг Соединения 1	100	6,557	11,2902	0,00	2,535	62,25	4,3166	8,7970
		40 мг Соединения 1	103	3,335	6,4059	0,00	0,040	37,68	2,0833	4,5872
		Лейпрорелин	81	2,629	5,5783	0,00	0,000	25,39	1,3958	3,8627

ФИГ. 88


Плацебо
10 мг Соединения 1
20 мг Соединения 1
40 мг Соединения 1
Лейпрорелин
(мм)
Среднее.СО
10
5
0
-5
-10
-15
Исходное значение
Дни 1–28
Дни 29–56
Дни 57–84
Дни 85–112
Дни 113–140
Дни 141–168
Конец лечения

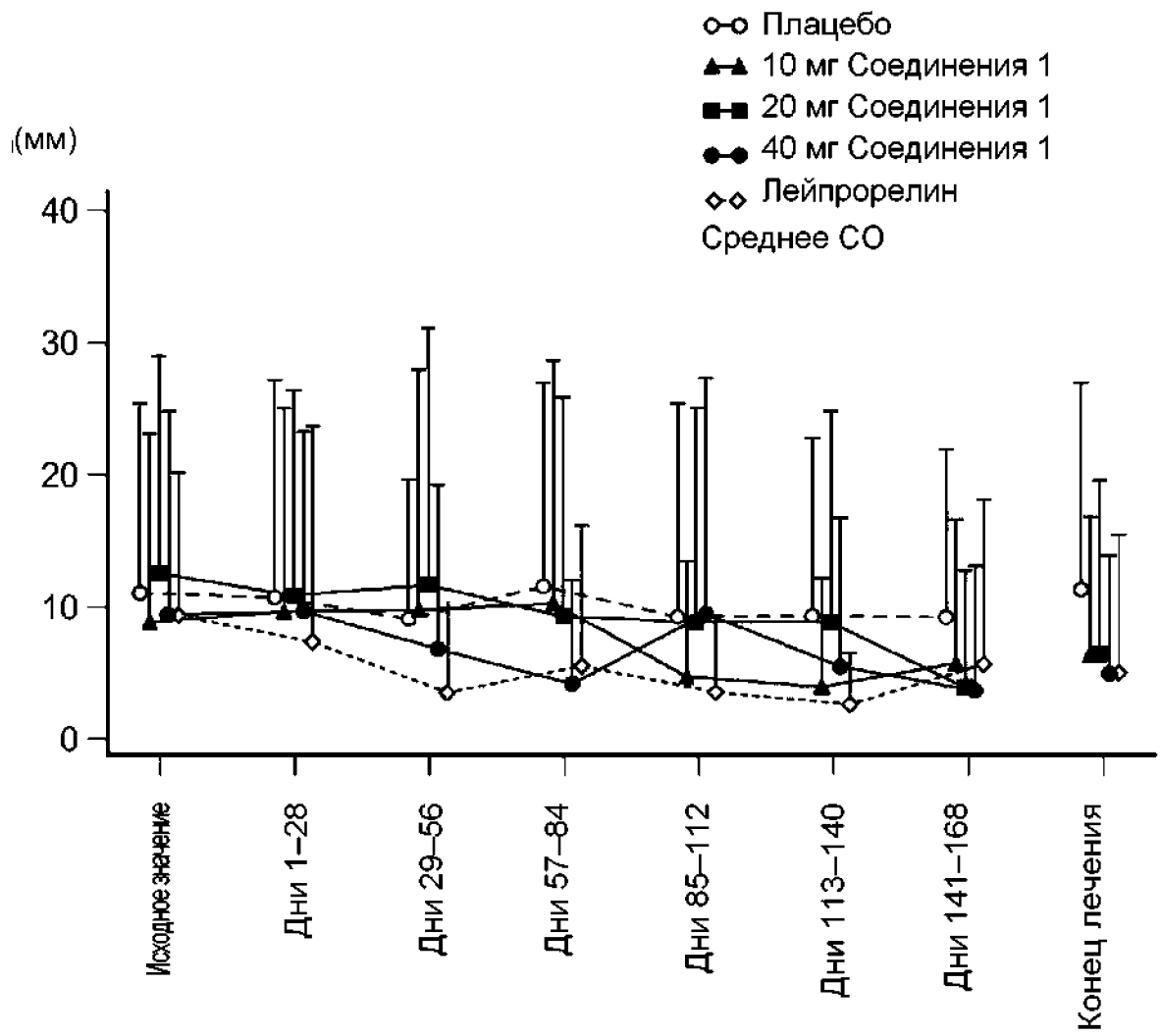
ФИГ. 89

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика						95% ДИ	
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.	Нижний	Верхний
Изменения по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS для боли в области таза (мм)	Дни 1–28	Плацебо	97	−2,294	8,9903	−34,17	−2,680	23,64	−4,1062	−0,4823
		10 мг Соединения 1	103	−4,606	7,1304	−33,87	−3,570	12,29	−5,9999	−3,2127
		20 мг Соединения 1	100	−3,962	6,6751	−24,94	−3,395	11,64	−5,2862	−2,6372
		40 мг Соединения 1	103	−3,761	7,8831	−29,95	−2,920	30,97	−5,3012	−2,2199
		Лейпрорелин	81	−4,282	7,3628	−36,98	−2,820	14,52	−5,9096	−2,6536
	Дни 29–56	Плацебо	96	−3,604	10,1906	−30,81	−3,360	29,21	−5,6688	−1,5392
		10 мг Соединения 1	103	−5,736	9,8576	−60,69	−3,780	13,54	−7,6629	−3,8098
		20 мг Соединения 1	99	−6,787	9,3858	−41,71	−5,750	21,35	−8,6594	4,9155
		40 мг Соединения 1	101	−8,960	9,8226	−44,66	−8,110	24,61	−10,8990	−7,0208
		Лейпрорелин	79	−8,618	9,9690	−52,37	−6,410	23,93	−10,8513	−6,3854
	Дни 57–84	Плацебо	95	−3,945	10,7499	−45,96	−3,660	36,64	−6,1353	−1,7556
		10 мг Соединения 1	101	−6,282	9,1659	−50,65	−4,540	10,23	−8,0914	4,4725
		20 мг Соединения 1	94	−8,547	13,8568	−64,33	−5,795	36,40	−11,3851	−5,7088
		40 мг Соединения 1	101	−10,537	11,0516	−63,05	−9,200	28,68	−12,7185	−8,3551
		Лейпрорелин	78	−10,364	10,4428	−54,59	−7,885	14,70	−12,7183	−8,0094
	Дни 85–112	Плацебо	77	−3,860	11,5776	−41,25	−3,320	41,53	−6,4877	−1,2321
		10 мг Соединения 1	84	−6,727	10,4187	−62,26	−4,260	14,32	−8,9883	4,4663
		20 мг Соединения 1	78	−8,528	13,2829	−64,33	−5,465	14,87	−11,5228	−5,5331
		40 мг Соединения 1	89	−12,475	10,9347	−69,73	−10,000	15,74	−14,7780	−10,1712
		Лейпрорелин	69	−12,585	10,8106	−55,12	−9,140	0,24	−15,1816	−9,9877
	Дни 113–140	Плацебо	75	−4407	11,8397	−48,39	−4,390	31,71	−7,1306	−1,6825
		10 мг Соединения 1	84	−7,512	10,5832	−57,72	−5,070	15,97	−9,8086	−5,2152
		20 мг Соединения 1	77	−8,153	10,8432	−48,89	−6,350	17,53	−10,6144	−5,6921
		40 мг Соединения 1	89	−12,106	12,3644	−75,66	−9,880	28,65	−14,7101	−9,5009
		Лейпрорелин	68	−13,681	11,8045	−55,41	−10,290	2,70	−16,5386	−10,8240
	Дни 141–168	Плацебо	71	−4,866	12,4477	−56,08	−3,210	20,89	−7,8120	−1,9193
		10 мг Соединения 1	80	−7,872	11,2457	−57,94	−5,390	17,22	−10,3746	−5,3694
		20 мг Соединения 1	77	−8,678	10,6479	−57,49	−6,000	17,32	−11,0949	−6,2614
		40 мг Соединения 1	88	−12,919	11,8210	−76,87	−9,960	7,74	−15,4234	−10,4141
		Лейпрорелин	63	−13,804	12,8288	−63,71	−10,260	−0,08	−17,0347	−10,5729
	Конец периода лечения	Плацебо	97	−3,222	12,1616	−56,03	−3,020	36,03	−5,6735	−0,7713
		10 мг Соединения 1	103	−6,849	10,5616	−57,94	−4,820	17,22	−8,9131	−4,7848
		20 мг Соединения 1	100	−9,032	11,8432	−64,33	−5,970	17,32	−11,3821	−6,6823
		40 мг Соединения 1	103	−11,924	11,2609	−76,80	−9,700	8,53	−14,1245	−9,7229
		Лейпрорелин	81	−12,552	12,5609	−63,71	−9,020	3,33	−15,3290	−9,7742

ФИГ. 90

Переменная/визит			Разн.	95% ДИ	
				Нижний	Верхний
Изменения по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS для боли в области таза (мм)	Дни 1–28	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,325	–2,4442	1,7948
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,320	–1,7422	2,3830
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,521	–1,7231	2,7652
	Дни 29–56	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	2,882	–0,0413	5,8054
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,831	–1,0418	4,7036
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,342	–3,2720	2,5889
	Дни 57–84	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	4,082	1,1839	6,9798
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,817	–1,9404	5,5742
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,173	–3,3830	3,0370
	Дни 85–112	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	5,857	2,4556	9,2592
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	4,057	0,0762	8,0372
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,110	–3,3374	3,5575
	Дни 113–140	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	6,169	2,5770	9,7618
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	5,528	1,8098	9,2464
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,576	–2,2821	5,4338
	Дни 141–168	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	5,932	1,9466	9,9170
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	5,126	1,2028	9,0484
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,885	–3,1100	4,8801
	Конец периода лечения	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	5,703	2,3389	9,0675
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	3,519	–0,0702	7,1091
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,628	–2,8443	4,1001

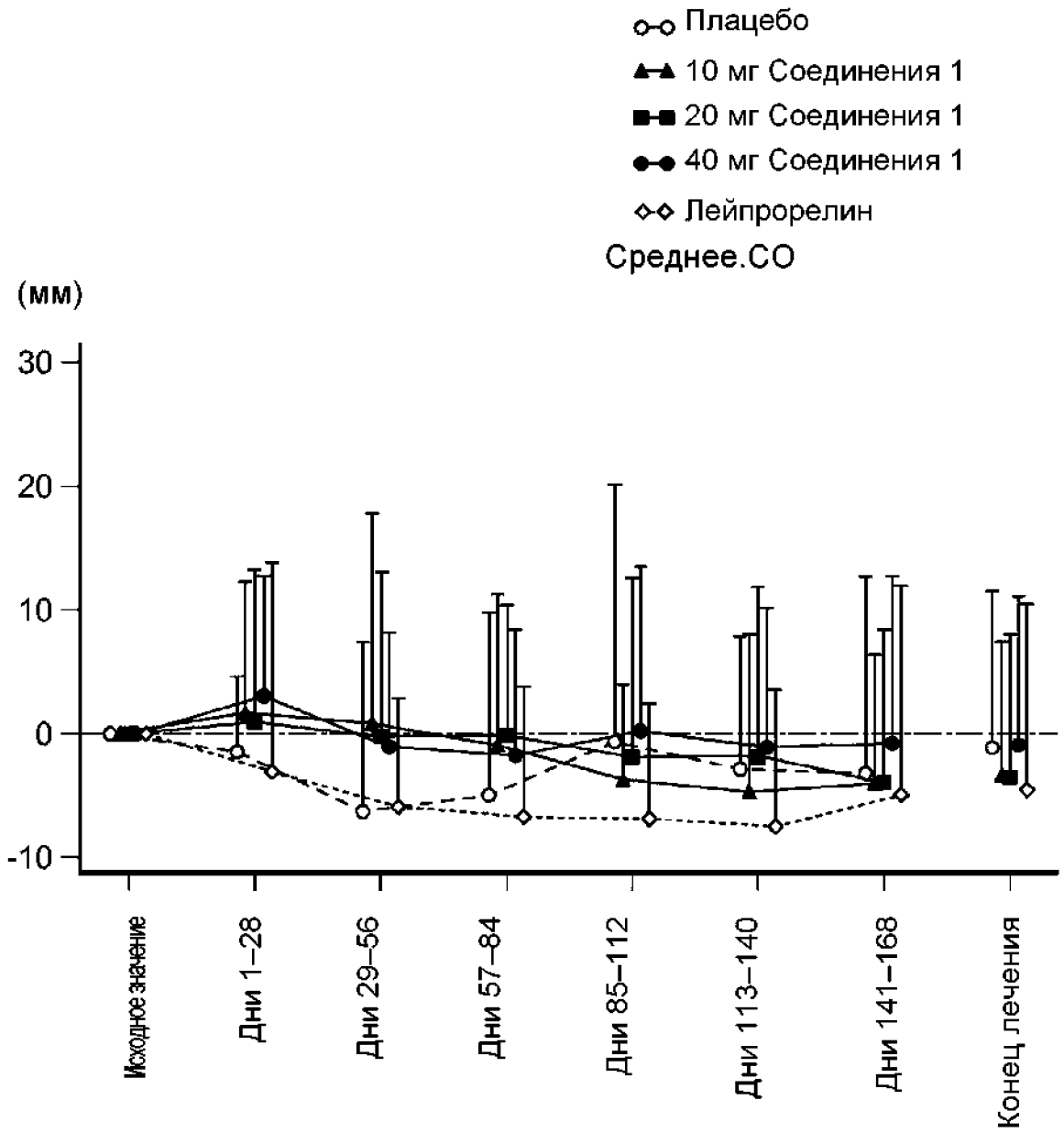
ФИГ. 91


Плацебо
10 мг Соединения 1
20 мг Соединения 1
40 мг Соединения 1
Лейпрорелин
Среднее СО
(мм)
40
30
20
10
0
Исходное значение
Дни 1–28
Дни 29–56
Дни 57–84
Дни 85–112
Дни 113–140
Дни 141–168
Конец лечения

ФИГ. 92

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика						95% ДИ	
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.	Нижний	Верхний
Средний показатель VAS для диспареунии (мм)	Исходное значение	Плацебо	41	11,046	14,2483	0,00	4,00	60,00	6,5490	15,5437
		10 мг Соединения 1	46	8,822	14,2407	0,00	1,550	72,00	4,5934	13,0514
		20 мг Соединения 1	47	12,470	16,4833	0,00	4,500	60,00	7,6301	17,3095
		40 мг Соединения 1	44	9,389	15,4208	0,00	2,800	64,67	4,7005	14,0772
		Лейпрорелин	26	9,455	10,7051	0,00	6,250	44,00	5,1315	13,7793
	Дни 1–28	Плацебо	44	10,676	16,5317	0,00	4,750	81,00	5,6496	15,7018
		10 мг Соединения 1	50	9,608	15,4027	0,00	2,735	75,00	5,2302	13,9850
		20 мг Соединения 1	44	10,809	15,5738	0,00	2,625	53,50	6,0738	15,5435
		40 мг Соединения 1	42	9,522	13,6408	0,00	2,065	53,00	5,2714	13,7729
		Лейпрорелин	25	7,288	16,2960	0,00	0,860	67,00	0,5609	14,0143
	Дни 29–56	Плацебо	38	9,115	10,4655	0,00	4,800	40,40	5,6748	12,5546
		10 мг Соединения 1	48	9,751	18,2336	0,00	1,915	78,00	4,4570	15,0459
		20 мг Соединения 1	49	11,660	19,4615	0,00	1,750	68,00	6,0698	17,2498
		40 мг Соединения 1	39	6,711	12,6281	0,00	1,000	64,00	2,6172	10,8043
		Лейпрорелин	24	3,440	6,8993	0,00	0,000	27,00	0,5263	6,3529
	Дни 57–84	Плацебо	36	11,445	15,5573	0,00	4,165	58,00	6,1814	16,7091
		10 мг Соединения 1	50	10,110	18,5404	0,00	1,550	73,00	4,8405	15,3787
		20 мг Соединения 1	35	9,229	16,6530	0,00	0,830	72,00	3,5081	14,9491
		40 мг Соединения 1	40	4,126	7,9652	0,00	0,125	33,00	1,5789	6,6736
		Лейпрорелин	24	5,478	10,7612	0,00	0,000	41,75	0,9343	10,0224
	Дни 85–112	Плацебо	27	9,226	16,1421	0,00	5,500	70,00	2,8400	15,6111
		10 мг Соединения 1	35	4,574	8,8940	0,00	0,000	38,00	1,5191	7,6295
		20 мг Соединения 1	31	8,927	16,1695	0,00	0,500	57,00	2,9958	14,8578
		40 мг Соединения 1	31	9,564	17,7291	0,00	1,800	62,00	3,0608	16,0669
		Лейпрорелин	23	3,484	5,6895	0,00	0,000	18,00	1,0236	5,9442
	Дни 113–140	Плацебо	33	9,305	13,4358	0,00	2,500	47,00	4,5413	14,0696
		10 мг Соединения 1	38	3,804	8,4116	0,00	0,000	47,50	1,0397	6,5693
		20 мг Соединения 1	30	8,789	16,0423	0,00	0,500	52,00	2,7984	14,7789
		40 мг Соединения 1	34	5,410	11,3459	0,00	0,000	47,00	1,4515	9,3691
		Лейпрорелин	15	2,522	3,8630	0,00	0,000	11,00	0,3827	4,6613
	Дни 141–168	Плацебо	20	9,192	12,7469	0,00	2,915	42,00	3,2258	15,1572
		10 мг Соединения 1	36	5,550	11,1157	0,00	0,000	46,00	1,7893	9,3113
		20 мг Соединения 1	29	3,806	8,9781	0,00	0,000	35,00	0,3911	7,2213
		40 мг Соединения 1	31	3,531	9,6053	0,00	0,000	51,00	0,0074	7,0539
		Лейпрорелин	18	5,565	12,5556	0,00	0,000	47,00	−0,6788	11,8088
	Конец периода лечения	Плацебо	36	11,318	15,7393	0,00	3,875	58,00	5,9924	16,6432
		10 мг Соединения 1	50	6,218	10,6280	0,00	0,290	46,00	3,1976	9,2384
		20 мг Соединения 1	40	6,363	13,1847	0,00	0,585	53,00	2,1461	10,5794
		40 мг Соединения 1	39	4,842	9,1145	0,00	0,170	33,00	1,8870	7,7961
		Лейпрорелин	23	4,913	10,6249	0,00	0,000	47,00	0,3185	9,5076

ФИГ. 93


Плацебо
10 мг Соединения 1
20 мг Соединения 1
40 мг Соединения 1
Лейпрорелин
Среднее.СО
(мм)
30
20
10
0
-10
Исходное значение
Дни 1–28
Дни 29–56
Дни 57–84
Дни 85–112
Дни 113–140
Дни 141–168
Конец лечения

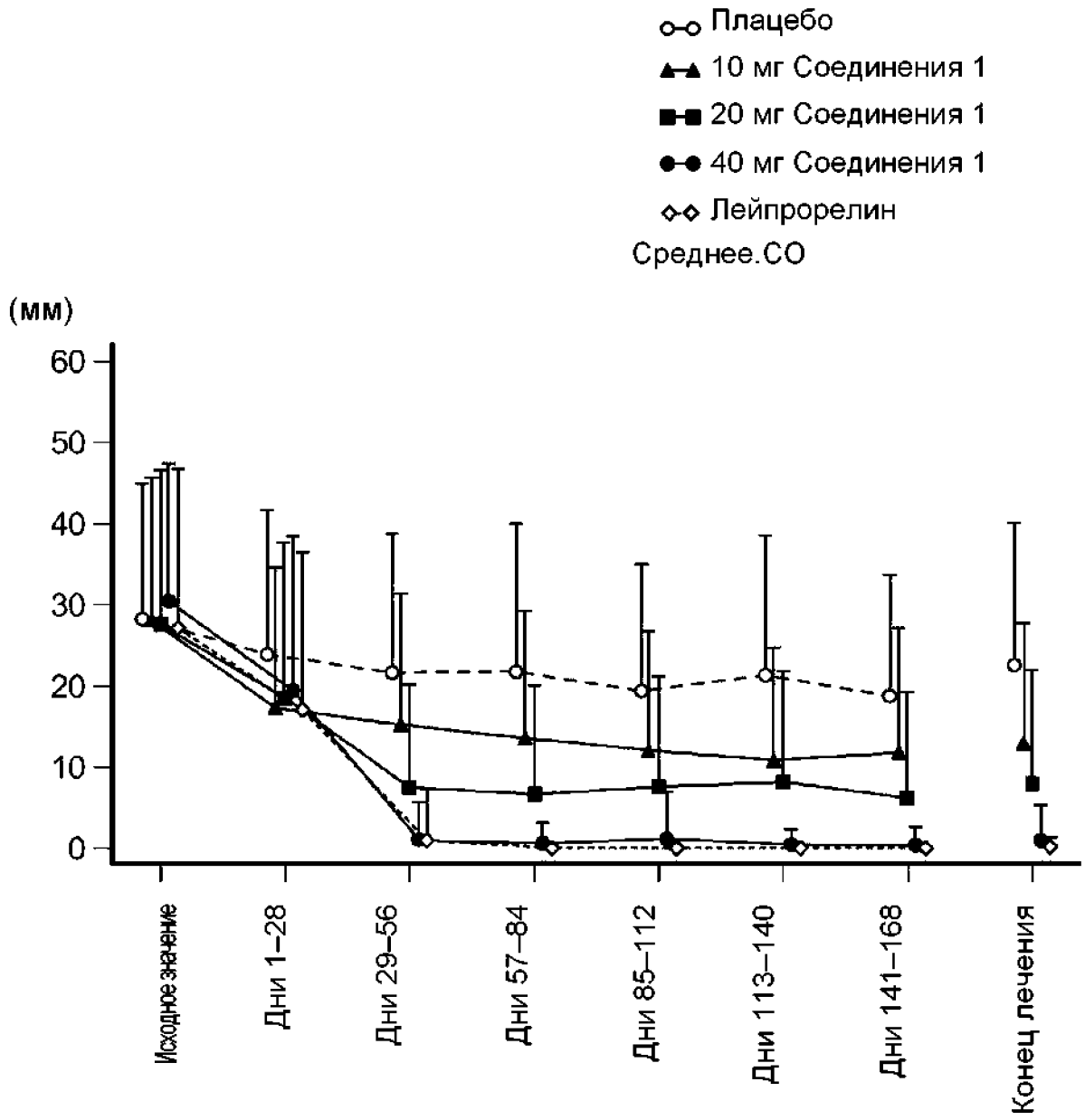
ФИГ. 94

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика						95% ДИ	
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.	Нижний	Верхний
Изменения по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS для диспареунии (мм)	Дни 1–28	Плацебо	37	−1464	6,1084	−17,50	0,000	8,25	−3,5007	0,5726
		10 мг Соединения 1	39	1,642	10,6212	−38,00	0,000	26,50	−1,8007	5,0853
		20 мг Соединения 1	39	0,953	12,3795	−32,67	0,000	50,00	−3,0599	4,9661
		40 мг Соединения 1	33	2,995	9,7916	−21,67	0,000	35,00	−0,4774	6,4665
		Лейпрорелин	21	−3,126	17,0520	−31,00	−3,500	45,00	−10,8882	4,6358
	Дни 29–56	Плацебо	31	−6,324	13,7901	−53,00	−3,250	22,90	−11,3821	−1,2656
		10 мг Соединения 1	40	0,700	17,1416	−41,00	0,000	67,50	−4,7824	6,1819
		20 мг Соединения 1	40	−0,358	13,4556	−34,24	0,000	36,00	−4,6616	3,9451
		40 мг Соединения 1	32	−1,085	9,2912	−30,50	0,000	23,00	−4,4349	2,2649
		Лейпрорелин	17	−5,988	8,9457	−25,00	−4,670	13,00	−10,5871	−1,3882
	Дни 57–84	Плацебо	30	−5,018	14,8372	−55,00	0,000	13,50	−10,5583	0,5223
		10 мг Соединения 1	41	−1,033	12,2047	−25,00	0,000	59,50	−4,8852	2,8194
		20 мг Соединения 1	33	−0,191	10,6032	−35,67	0,000	29,50	−3,9503	3,5691
		40 мг Соединения 1	33	−1,860	10,3161	31,67	0,000	22,00	−5,5182	1,7976
		Лейпрорелин	18	−6,752	10,5824	−26,00	−5,770	16,75	−12,0142	−1,4891
	Дни 85–112	Плацебо	22	−0,715	20,9133	−32,50	−1,050	66,00	−9,9879	8,5570
		10 мг Соединения 1	28	−3,865	7,9514	−34,00	−0,155	4,18	−6,9486	−0,7821
		20 мг Соединения 1	28	−1,911	14,4995	−35,67	−1,800	43,80	−7,5330	3,7116
		40 мг Соединения 1	22	0,265	13,2572	−32,50	0,000	34,00	−5,6125	6,1434
		Лейпрорелин	19	−6,915	9,4608	−33,00	−4,000	1,30	−11,4747	−2,3548
	Дни 113–140	Плацебо	26	−2,913	10,8470	−30,00	−0,500	15,83	−7,2946	1,4677
		10 мг Соединения 1	28	−4,879	12,8937	−60,00	−0,070	6,28	−9,8786	0,1207
		20 мг Соединения 1	26	−1,778	13,6186	−35,04	−1,495	38,80	−7,2787	3,7226
		40 мг Соединения 1	25	−1,063	11,3013	−34,00	0,000	32,00	−5,7282	3,6018
		Лейпрорелин	13	−7,552	11,1102	−37,00	−4,670	5,00	−14,2661	−0,8385
	Дни 141–158	Плацебо	16	−3,256	15,8951	−45,00	0,000	16,00	−11,7261	5,2136
		10 мг Соединения 1	28	−4,124	10,5641	−46,50	−0,070	15,60	−8,2206	−0,0279
		20 мг Соединения 1	26	−4,012	12,5050	−33,47	−1,250	35,00	−9,0628	1,0390
		40 мг Соединения 1	22	−0,830	13,6774	−35,00	0,000	48,00	−6,8947	5,2338
		Лейпрорелин	14	−4,953	16,9523	−40,50	−3,000	36,33	−14,7408	4,8351
	Конец периода лечения	Плацебо	29	−1,145	12,6625	−45,00	0,000	16,00	−5,9617	3,6715
		10 мг Соединения 1	40	−3,454	10,8509	−46,50	−0,500	29,00	−6,9238	0,0168
		20 мг Соединения 1	34	−3,553	11,5544	−33,47	−0,965	35,00	−7,5848	0,4783
		40 мг Соединения 1	31	−0,925	12,0373	−35,00	0,000	29,00	−5,3398	3,4908
		Лейпрорелин	18	−4,593	15,0878	−40,50	−3,250	36,33	−12,0963	2,9096

ФИГ. 95

Переменная/визит			Разн.	95% ДИ	
				Нижний	Верхний
Изменения по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS для диспареунии (мм)	Дни 1–28	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	4,768	–2,3819	11,9189
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	4,079	–3,5958	11,7543
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	6,121	–1,2006	13,4421
	Дни 29–56	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	6,687	–2,1433	15,5181
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	5,629	–1,5161	12,7749
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	4,903	–0,6370	10,4423
	Дни 57–84	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	5,719	–0,9308	12,3683
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	6,561	0,3217	12,8004
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	4,891	–1,2380	11,0208
	Дни 85–112	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	3,049	–2,0913	8,1900
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	5,004	–2,6143	12,6223
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	7,180	–0,2060	14,5663
	Дни 113–140	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	2,673	–5,7255	11,0723
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	5,774	–3,0760	14,6245
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	6,489	–1,3043	14,2825
	Дни 141–168	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,829	–7,7647	9,4219
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,941	–8,5778	10,4597
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	4,122	–6,3092	14,5540
	Конец периода лечения	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	1,140	–5,8492	8,1289
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	1,040	–6,4921	8,5723
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	3,669	–4,2135	11,5512

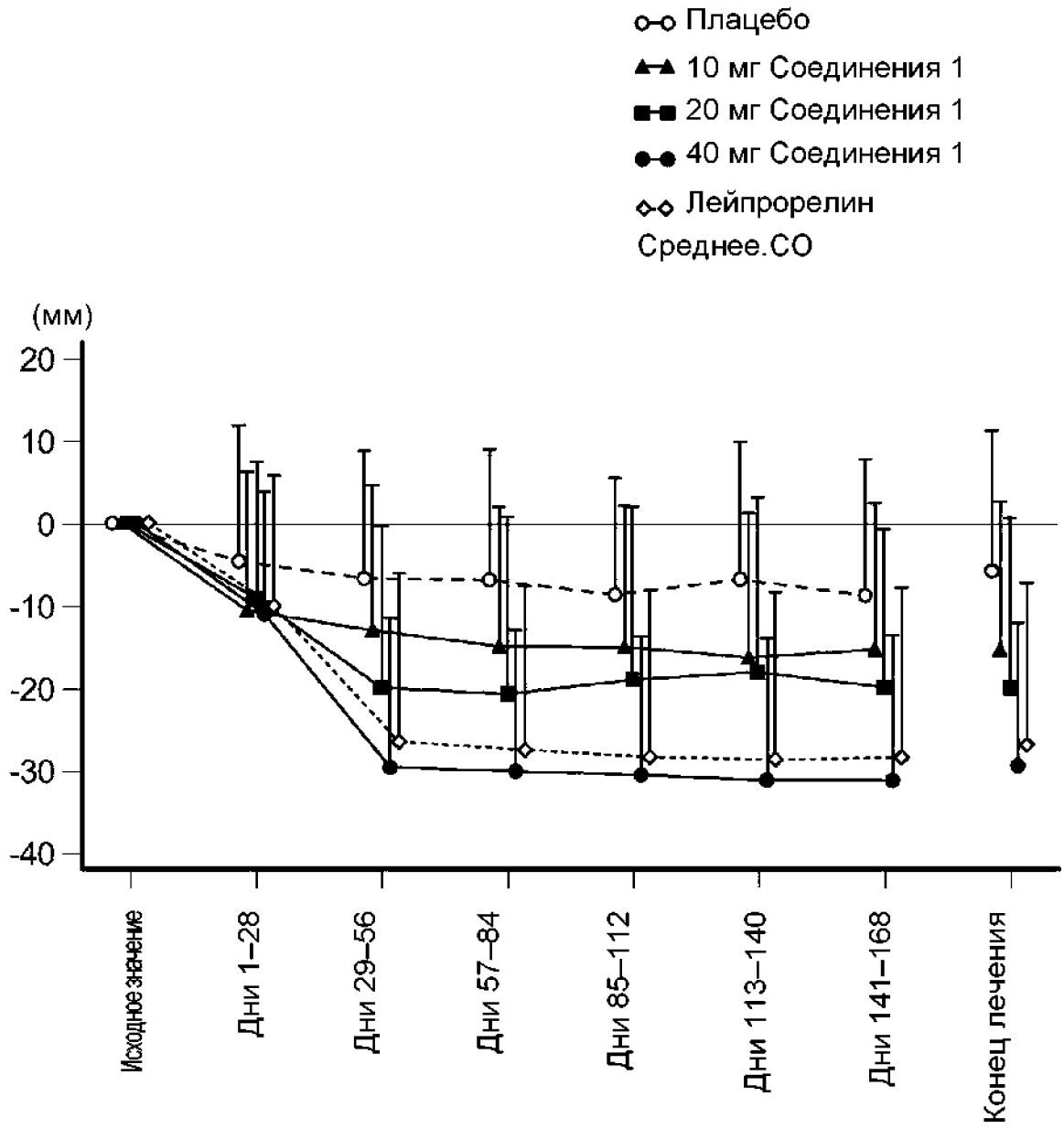
ФИГ. 96


Плацебо
10 мг Соединения 1
20 мг Соединения 1
40 мг Соединения 1
Лейпрорелин
Среднее.СО
(мм)
60
50
40
30
20
10
0
Исходное значение
Дни 1–28
Дни 29–56
Дни 57–84
Дни 85–112
Дни 113–140
Дни 141–168
Конец лечения

ФИГ. 97

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика						95% ДИ	
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.	Нижний	Верхний
Средний показатель VAS для дисменореи (мм)	Исходное значение	Плацебо	97	28,379	16,5910	0,00	24,600	74,50	25,0349	31,7226
		10 мг Соединения 1	103	28,213	17,6370	0,00	25,140	70,67	24,7663	31,6603
		20 мг Соединения 1	100	27,703	18,9350	0,00	25,365	80,00	23,9458	31,4600
		40 мг Соединения 1	103	30,430	17,0426	5,25	30,090	82,00	27,0995	33,7611
		Лейпрорелин	81	27,118	19,7795	0,00	21,500	92,80	22,7448	31,4920
	Дни 1–28	Плацебо	97	23,832	17,8381	0,00	20,250	73,40	20,2367	27,4270
		10 мг Соединения 1	103	17,556	17,0427	0,00	12,250	73,56	14,2256	20,8872
		20 мг Соединения 1	100	18,545	19,2141	0,00	11,875	73,50	14,7323	22,3573
		40 мг Соединения 1	103	19,452	19,1065	0,00	14,500	86,00	15,7176	23,1859
		Лейпрорелин	81	17,133	19,4179	0,00	10,750	86,33	12,8397	21,4270
	Дни 29–56	Плацебо	96	21,718	17,0320	0,00	18,200	82,00	18,2670	25,1690
		10 мг Соединения 1	103	15,394	15,9513	0,00	11,200	72,00	12,2764	18,5114
		20 мг Соединения 1	99	7,433	12,7505	0,00	0,000	63,33	4,8901	9,9762
		40 мг Соединения 1	101	1,032	4,5411	0,00	0,000	29,25	0,1352	1,9281
		Лейпрорелин	79	0,972	6,3180	0,00	0,000	55,00	−0,4430	2,3873
	Дни 57–84	Плацебо	95	21,728	18,3520	0,00	17,170	73,67	17,9891	25,4661
		10 мг Соединения 1	101	13,568	15,5954	0,00	8,000	66,00	10,4690	16,6465
		20 мг Соединения 1	94	6,626	13,5146	0,00	0,000	93,00	3,8581	9,3942
		40 мг Соединения 1	101	0,569	2,5367	0,00	0,000	14,67	0,0679	1,0695
		Лейпрорелин	78	0,000	0,0000	0,00	0,000	0,00	0,0000	0,0000
	Дни 85–112	Плацебо	77	19,419	15,4500	0,00	16,400	70,40	15,9121	22,9256
		10 мг Соединения 1	84	11,943	14,8590	0,00	6,580	62,50	8,7187	15,1679
		20 мг Соединения 1	78	7,616	13,6165	0,00	0,000	66,00	4,5460	10,6861
		40 мг Соединения 1	89	1,039	5,9876	0,00	0,000	51,40	−0,2179	2,2963
		Лейпрорелин	69	0,000	0,0000	0,00	0,000	0,00	0,0000	0,0000
	Дни 113–140	Плацебо	75	21,299	17,3486	0,00	19,170	67,00	17,3071	25,2902
		10 мг Соединения 1	84	10,769	14,0906	0,00	5,300	60,57	7,7110	13,8267
		20 мг Соединения 1	77	8,040	13,8727	0,00	0,000	56,60	4,8912	11,1886
		40 мг Соединения 1	89	0,390	2,0190	0,00	0,000	15,00	−0,0354	0,8152
		Лейпрорелин	68	0,000	0,0000	0,00	0,000	0,00	0,0000	0,0000
	Дни 141–168	Плацебо	71	18,797	14,8825	0,00	16,200	55,20	15,2748	22,3201
		10 мг Соединения 1	80	11,758	15,4431	0,00	4,540	56,83	8,3208	15,1942
		20 мг Соединения 1	77	6,132	13,2012	0,00	0,000	56,50	3,1359	9,1285
		40 мг Соединения 1	88	0,430	2,3141	0,00	0,000	19,67	−0,0604	0,9202
		Лейпрорелин	63	0,000	0,0000	0,00	0,000	0,00	0,0000	0,0000
	Конец периода лечения	Плацебо	97	22,607	17,5557	0,00	19,000	82,00	19,0683	26,1449
		10 мг Соединения 1	103	12,857	15,0429	0,00	7,710	56,83	9,9173	15,7973
		20 мг Соединения 1	100	7,878	14,2406	0,00	0,000	64,06	5,0521	10,7035
		40 мг Соединения 1	103	0,918	4,3438	0,00	0,000	30,00	0,0688	1,7667
		Лейпрорелин	81	0,174	1,1623	0,00	0,000	9,38	−0,0826	0,4315

ФИГ. 98


Плацебо
10 мг Соединения 1
20 мг Соединения 1
40 мг Соединения 1
Лейпрорелин
Среднее.СО
(мм)
20
10
0
-10
-20
-30
-40
Исходное значение
Дни 1–28
Дни 29–56
Дни 57–84
Дни 85–112
Дни 113–140
Дни 141–168
Конец лечения

ФИГ. 99

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика						95% ДИ	
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.	Нижний	Верхний
Изменения по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS для дисменореи (мм)	Дни 1–28	Плацебо	97	–4,547	16,4741	–54,25	–5,120	48,00	–7,8672	–1,2266
		10 мг Соединения 1	103	–10,657	17,0824	–70,67	–9,310	21,86	–13,9955	–7,3183
		20 мг Соединения 1	100	–9,158	16,6375	–80,00	–7,045	29,86	–12,4593	–5,8569
		40 мг Соединения 1	103	–10,979	14,8545	–43,30	–10,600	34,60	–13,8817	–8,0754
		Лейпрорелин	81	–9,985	15,7027	–45,98	–8,420	24,76	–13,4572	–6,5129
	Дни 29–56	Плацебо	96	–6,693	15,5192	–50,00	–5,815	32,70	–9,8378	–3,5488
		10 мг Соединения 1	103	–12,819	17,4978	–58,14	–9,530	18,37	–16,2392	–9,3997
		20 мг Соединения 1	99	–19,880	19,6246	–80,00	–17,310	18,90	–23,7945	–15,9663
		40 мг Соединения 1	101	–29,631	18,1588	–82,00	–30,090	22,25	–33,2154	–26,0458
		Лейпрорелин	79	–26,506	20,3326	–92,80	–21,200	12,00	–31,0601	–21,9516
	Дни 57–84	Плацебо	95	–6,857	15,8099	–46,14	–9,280	36,13	–10,0772	–3,6359
		10 мг Соединения 1	101	–14,747	16,8648	–63,27	–12,250	18,15	–18,0765	–11,4179
		20 мг Соединения 1	94	–20,689	21,4367	–80,00	–17,875	52,00	–25,0805	–16,2984
		40 мг Соединения 1	101	–30,094	17,2623	–82,00	–29,880	–5,25	–33,5014	–26,6858
		Лейпрорелин	78	–27,558	19,9878	–92,80	–23,145	0,00	–32,0650	–23,0519
	Дни 85–112	Плацебо	77	–8,663	14,1539	–38,83	–10,430	34,83	–11,8759	–5,4508
		10 мг Соединения 1	84	–14,917	17,1865	–58,14	–10,035	24,29	–18,6462	–11,1869
		20 мг Соединения 1	78	–19,014	21,1116	–80,00	–14,790	25,63	–23,7738	–14,2539
		40 мг Соединения 1	89	–30,532	16,8634	–82,00	–30,000	–0,11	–34,0848	–26,9802
		Лейпрорелин	69	–28,446	20,3506	–92,80	–24,140	0,00	–33,3344	–23,5569
	Дни 113–140	Плацебо	75	–6,735	16,6093	–44,00	–7,200	45,20	–10,5561	–2,9132
		10 мг Соединения 1	84	–16,091	17,4065	–58,14	–14,080	36,67	–19,8685	–12,3136
		20 мг Соединения 1	77	–17,953	21,0936	–78,67	–15,620	53,86	–22,7404	–13,1651
		40 мг Соединения 1	89	–31,182	17,2889	–82,00	–30,600	1,57	–34,8238	–27,5398
		Лейпрорелин	68	–28,666	20,4184	–92,80	–25,070	0,00	–33,6088	–23,7242
	Дни 141–168	Плацебо	71	–8,676	16,4615	–58,50	–7,110	25,75	–12,5724	–4,7797
		10 мг Соединения 1	80	–15,191	17,6754	–70,33	–14,010	30,69	–19,1245	–11,2575
		20 мг Соединения 1	77	–19,860	19,1617	–80,00	–16,920	14,64	–24,2096	–15,5112
		40 мг Соединения 1	88	–31,210	17,7668	–82,00	–30,750	–5,71	–34,9741	–27,4452
		Лейпрорелин	63	–28,373	20,7287	–92,80	–24,140	0,00	–33,5935	–23,1526
	Конец периода лечения	Плацебо	97	–5,772	17,1295	–58,50	–6,710	45,20	–9,2245	–2,3198
		10 мг Соединения 1	103	–15,356	18,0506	–63,27	–13,820	30,69	–18,8838	–11,8282
		20 мг Соединения 1	100	–19,825	20,4332	–80,00	–16,795	20,53	–23,8795	–15,7707
		40 мг Соединения 1	103	–29,513	17,5379	–82,00	–29,880	–2,86	–32,9401	–26,0849
		Лейпрорелин	81	–26,944	19,9212	–92,80	–21,500	0,00	–31,3489	–22,5390

ФИГ. 100

Переменная/визит			Разн.	95% ДИ	
				Нижний	Верхний
Изменения по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS для дисменореи (мм)	Дни 1–28	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	–0,672	–5,5037	4,1601
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,827	–3,9595	5,6134
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	–0,993	–5,4571	3,4701
	Дни 29–56	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	13,666	8,1446	19,2282
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	6,625	0,6882	12,5626
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	–3,125	–8,7983	2,5488
	Дни 57–84	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	12,811	7,3708	18,2517
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	6,869	0,5820	13,1560
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	–2,535	–8,0376	2,9674
	Дни 85–112	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	13,529	7,5333	19,5250
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	9,432	2,6513	16,2123
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	–2,087	–7,9371	3,7635
	Дни 113–140	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	12,575	6,5120	18,6388
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	10,714	3,8783	17,5492
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	–2,515	–8,4669	3,4363
	Дни 141–168	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	13,182	6,8290	19,5351
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	8,513	1,8344	15,1908
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	–2,837	–9,0508	3,3775
	Конец периода лечения	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	11,588	6,0512	17,1247
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	7,119	1,1585	13,0792
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	–2,569	–8,0255	2,8883

ФИГ. 101

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Средний показатель M-B&B для боли в области таза	Исходное значение	Плацебо	97	0,648	0,4536	0,00	0,620	1,85
		10 мг Соединения 1	103	0,656	0,4615	0,00	0,620	2,14
		20 мг Соединения 1	100	0,626	0,4749	0,00	0,530	1,88
		40 мг Соединения 1	103	0,654	0,4410	0,00	0,630	2,31
		Лейпрорелин	81	0,675	0,5451	0,00	0,570	2,48
	Дни 1–28	Плацебо	97	0,529	0,4418	0,00	0,420	2,00
		10 мг Соединения 1	103	0,527	0,4333	0,00	0,450	1,83
		20 мг Соединения 1	100	0,524	0,5050	0,00	0,390	2,25
		40 мг Соединения 1	102	0,538	0,4747	0,00	0,470	2,24
		Лейпрорелин	80	0,493	0,4920	0,00	0,340	2,58
	Дни 29–56	Плацебо	96	0,495	0,4803	0,00	0,280	2,05
		10 мг Соединения 1	103	0,476	0,4320	0,00	0,360	1,52
		20 мг Соединения 1	99	0,434	0,4457	0,00	0,290	1,57
		40 мг Соединения 1	101	0,400	0,4328	0,00	0,250	1,61
		Лейпрорелин	79	0,378	0,4919	0,00	0,180	2,57
	Дни 57–84	Плацебо	94	0,453	0,4786	0,00	0,290	2,00
		10 мг Соединения 1	101	0,446	0,4511	0,00	0,320	1,64
		20 мг Соединения 1	94	0,381	0,4399	0,00	0,185	1,76
		40 мг Соединения 1	101	0,324	0,4420	0,00	0,070	1,75
		Лейпрорелин	78	0,287	0,4847	0,00	0,040	2,36
	Дни 85–112	Плацебо	77	0,449	0,4816	0,00	0,240	2,09
		10 мг Соединения 1	84	0,418	0,4082	0,00	0,310	1,36
		20 мг Соединения 1	78	0,386	0,4397	0,00	0,185	1,59
		40 мг Соединения 1	89	0253	0,3714	0,00	0,040	1,43
		Лейпрорелин	69	0,230	0,4442	0,00	0,000	2,57
	Дни 113–140	Плацебо	75	0,407	0,4814	0,00	0,200	2,00
		10 мг Соединения 1	84	0,411	0,4148	0,00	0,270	1,33
		20 мг Соединения 1	77	0,341	0,4308	0,00	0,110	1,65
		40 мг Соединения 1	89	0,256	0,4379	0,00	0,000	1,86
		Лейпрорелин	68	0,194	0,3908	0,00	0,000	2,04
	Дни 141–168	Плацебо	71	0,390	0,4729	0,00	0,170	2,00
		10 мг Соединения 1	80	0,354	0,4131	0,00	0,140	1,22
		20 мг Соединения 1	77	0,343	0,4161	0,00	0,120	1,22
		40 мг Соединения 1	88	0,229	0,3597	0,00	0,000	1,21
		Лейпрорелин	63	0,171	0,3444	0,00	0,000	1,32
	Конец периода лечения	Плацебо	97	0,476	0,4820	0,00	0,350	2,00
		10 мг Соединения 1	103	0,396	0,4208	0,00	0,230	1,43
		20 мг Соединения 1	100	0,358	0,4376	0,00	0,180	2,00
		40 мг Соединения 1	103	0,254	0,3767	0,00	0,000	1,29
		Лейпрорелин	80	0,199	0,3632	0,00	0,000	1,36

ФИГ. 102

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Средний показатель M-B&B для дисменореи	Исходное значение	Плацебо	97	1,164	0,4412	0,00	1,170	2,14
		10 мг Соединения 1	103	1,187	0,4739	0,00	1,170	2,33
		20 мг Соединения 1	100	1,174	0,4812	0,00	1,200	2,44
		40 мг Соединения 1	103	1,207	0,4652	0,00	1,220	2,50
		Лейпрорелин	81	1,171	0,4681	0,00	1,140	2,60
	Дни 1–28	Плацебо	97	1,011	0,4948	0,00	1,000	2,33
		10 мг Соединения 1	103	0,872	0,5226	0,00	1,000	2,67
		20 мг Соединения 1	100	0,810	0,5753	0,00	0,830	2,75
		40 мг Соединения 1	103	0,830	0,5809	0,00	1,000	2,29
		Лейпрорелин	81	0,835	0,5893	0,00	1,000	2,11
	Дни 29–56	Плацебо	96	0,982	0,5027	0,00	1,000	2,25
		10 мг Соединения 1	103	0,760	0,5726	0,00	0,860	2,25
		20 мг Соединения 1	99	0,399	0,5611	0,00	0,000	2,50
		40 мг Соединения 1	101	0,055	0,2209	0,00	0,000	1,38
		Лейпрорелин	79	0,033	0,1886	0,00	0,000	1,50
	Дни 57–84	Плацебо	95	0,943	0,5684	0,00	1,000	2,38
		10 мг Соединения 1	101	0,679	0,6044	0,00	0,710	2,00
		20 мг Соединения 1	94	0,339	05354	0,00	0,000	2,57
		40 мг Соединения 1	101	0,040	0,1669	0,00	0,000	1,00
		Лейпрорелин	78	0,000	0,0000	0,00	0,000	0,00
	Дни 85–112	Плацебо	77	0,905	0,4661	0,00	0,900	2,00
		10 мг Соединения 1	84	0,624	0,5699	0,00	0,670	2,00
		20 мг Соединения 1	78	0,420	0,5583	0,00	0,000	1,83
		40 мг Соединения 1	89	0,049	0,2486	0,00	0,000	2,00
		Лейпрорелин	69	0,000	0,0000	0,00	0,000	0,00
	Дни 113–140	Плацебо	75	0,945	0,5395	0,00	1,000	2,10
		10 мг Соединения 1	84	0,581	0,5570	0,00	0,500	2,00
		20 мг Соединения 1	77	0,404	0,5358	0,00	0,000	1,80
		40 мг Соединения 1	89	0,033	0,1564	0,00	0,000	1,00
		Лейпрорелин	68	0,000	0,0000	0,00	0,000	0,00
	Дни 141–168	Плацебо	71	0,907	0,5197	0,00	0,860	2,17
		10 мг Соединения 1	80	0,622	0,6103	0,00	0,470	2,20
		20 мг Соединения 1	77	0,298	0,5433	0,00	0,000	2,00
		40 мг Соединения 1	88	0,047	0,2070	0,00	0,000	1,17
		Лейпрорелин	63	0,000	0,0000	0,00	0,000	0,00
	Конец периода лечения	Плацебо	97	0,979	0,5462	0,00	1,000	2,14
		10 мг Соединения 1	103	0,679	0,5781	0,00	0,600	2,20
		20 мг Соединения 1	100	0,380	0,5660	0,00	0,000	2,11
		40 мг Соединения 1	103	0,063	0,2525	0,00	0,000	1,50
		Лейпрорелин	81	0,011	0,0750	0,00	0,000	0,63

ФИГ. 103

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Средний показатель M-B&B для глубокой диспареунии	Исходное значение	Плацебо	41	0,554	0,4475	0,00	0,670	1,00
		10 мг Соединения 1	46	0,562	0,6029	0,00	0,330	2,00
		20 мг Соединения 1	47	0,636	0,5483	0,00	0,670	2,00
		40 мг Соединения 1	44	0,546	0,4836	0,00	0,500	1,33
		Лейпрорелин	26	0,596	0,4502	0,00	0,835	1,00
	Дни 1–28	Плацебо	44	0,514	0,5123	0,00	0,415	2,00
		10 мг Соединения 1	50	0,565	0,5236	0,00	0,515	2,00
		20 мг Соединения 1	44	0,607	0,5606	0,00	0,535	2,00
		40 мг Соединения 1	42	0,573	0,6264	0,00	0,500	2,00
		Лейпрорелин	25	0,405	0,5533	0,00	0,000	2,00
	Дни 29–56	Плацебо	38	0,594	0,4779	0,00	0,750	1,60
		10 мг Соединения 1	48	0,524	0,6284	0,00	0,125	2,00
		20 мг Соединения 1	49	0,641	0,6839	0,00	0,500	2,00
		40 мг Соединения 1	39	0,440	0,5178	0,00	0,130	2,00
		Лейпрорелин	24	0,318	0,4556	0,00	0,000	1,00
	Дни 57–84	Плацебо	36	0,647	0,6063	0,00	0,930	2,00
		10 мг Соединения 1	50	0,527	0,5964	0,00	0,270	2,00
		20 мг Соединения 1	35	0,453	0,5538	0,00	0,000	2,00
		40 мг Соединения 1	40	0,360	0,4517	0,00	0,000	1,33
		Лейпрорелин	24	0,357	0,4568	0,00	0,000	1,00
	Дни 85–112	Плацебо	27	0,526	0,5729	0,00	0,330	2,00
		10 мг Соединения 1	35	0,315	0,4306	0,00	0,000	1,00
		20 мг Соединения 1	31	0,494	0,6231	0,00	0,000	2,00
		40 мг Соединения 1	31	0,556	0,7068	0,00	0,250	3,00
		Лейпрорелин	23	0,333	0,4715	0,00	0,000	1,00
	Дни 113–140	Плацебо	33	0,509	0,4825	0,00	0,500	1,17
		10 мг Соединения 1	38	0,325	0,4415	0,00	0,000	1,20
		20 мг Соединения 1	30	0,436	0,5664	0,00	0,065	2,00
		40 мг Соединения 1	34	0,314	0,4404	0,00	0,000	1,15
		Лейпрорелин	15	0,311	0,4492	0,00	0,000	1,00
	Дни 141–168	Плацебо	20	0,513	0,5185	0,00	0,460	1,33
		10 мг Соединения 1	36	0,320	0,4626	0,00	0,000	1,40
		20 мг Соединения 1	29	0,337	0,5127	0,00	0,000	2,00
		40 мг Соединения 1	31	0,287	0,4126	0,00	0,000	1,00
		Лейпрорелин	18	0,407	0,6913	0,00	0,000	2,00
	Конец периода лечения	Плацебо	36	0,591	0,5682	0,00	0,585	2,00
		10 мг Соединения 1	50	0,368	0,4740	0,00	0,000	1,40
		20 мг Соединения 1	40	0,378	0,5079	0,00	0,000	2,00
		40 мг Соединения 1	39	0,366	0,4503	0,00	0,000	1,00
		Лейпрорелин	23	0,388	0,5457	0,00	0,000	2,00

ФИГ. 104

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя M-B&B для боли в области таза	Дни 1–28	Плацебо	97	–0,119	0,3283	–1,03	–0,070	0,77
		10 мг Соединения 1	103	–0,130	0,2526	–0,90	–0,120	0,48
		20 мг Соединения 1	100	–0,101	0,3347	–1,27	–0,050	0,66
		40 мг Соединения 1	102	–0,122	0,2962	–1,11	–0,095	0,89
		Лейпрорелин	80	–0,189	0,3365	–1,32	–0,105	0,38
	Дни 29–56	Плацебо	96	–0,152	0,3785	–1,19	–0,125	1,43
		10 мг Соединения 1	103	–0,181	0,3111	–1,56	–0,150	0,53
		20 мг Соединения 1	99	–0,178	0,3540	–1,30	–0,120	0,74
		40 мг Соединения 1	101	–0,256	0,3457	–1,31	–0,240	0,61
		Лейпрорелин	79	–0,312	0,4436	–1,50	–0,170	1,09
	Дни 57–84	Плацебо	94	–0,187	0,3512	–1,27	–0,150	0,94
		10 мг Соединения 1	101	–0,218	0,3014	–1,09	–0,170	0,47
		20 мг Соединения 1	94	–0,239	0,4548	–1,52	–0,195	0,76
		40 мг Соединения 1	101	–0,332	0,4026	–1,36	–0,270	0,71
		Лейпрорелин	78	–0,399	0,4625	–1,67	–0,285	0,67
	Дни 85–112	Плацебо	77	–0,170	0,3957	–1,28	–0,160	1,54
		10 мг Соединения 1	84	–0,239	0,3380	–1,40	–0,175	0,45
		20 мг Соединения 1	78	–0,237	0,4251	–1,52	–0,210	0,75
		40 мг Соединения 1	89	–0,420	0,3867	–1,45	–0,350	0,39
		Лейпрорелин	69	–0,485	0,4304	–1,77	–0,350	0,24
	Дни 113–140	Плацебо	75	–0,213	0,3819	–1,37	–0,190	1,20
		10 мг Соединения 1	84	–0,245	0,3647	–1,41	–0,190	0,42
		20 мг Соединения 1	77	–0,272	0,3845	–1,38	–0,210	0,59
		40 мг Соединения 1	89	–0,418	0,4921	–2,31	–0,360	1,70
		Лейпрорелин	68	–0,524	0,4510	–1,81	–0,395	0,28
	Дни 141–168	Плацебо	71	–0,235	0,3632	–1,37	–0,190	0,85
		10 мг Соединения 1	80	–0,314	0,3654	–1,45	–0,195	0,37
		20 мг Соединения 1	77	–0,269	0,3918	–1,38	–0,210	0,74
		40 мг Соединения 1	88	–0,448	0,4511	–2,31	–0,390	0,45
		Лейпрорелин	63	–0,537	0,4599	–1,81	–0,360	0,00
	Конец периода лечения	Плацебо	97	–0,172	0,3851	–1,37	–0,150	1,40
		10 мг Соединения 1	103	–0,260	0,3624	–1,45	–0,170	0,53
		20 мг Соединения 1	100	–0,268	0,3913	–1,52	–0,180	0,73
		40 мг Соединения 1	103	–0,400	0,4491	–2,31	–0,340	0,57
		Лейпрорелин	80	–0,483	0,4860	–1,81	–0,340	0,64

ФИГ. 105

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя M-B&B для дисменореи	Дни 1–28	Плацебо	97	–0,153	0,4546	–1,40	–0,170	1,14
		10 мг Соединения 1	103	–0,315	0,5008	–2,33	–0,400	0,89
		20 мг Соединения 1	100	–0,365	0,5306	–1,63	–0,400	1,25
		40 мг Соединения 1	103	–0,378	0,5247	–1,50	–0,430	1,20
		Лейпрорелин	81	–0,336	0,5442	–1,67	–0,350	0,87
	Дни 29–56	Плацебо	96	–0,181	0,4806	–1,43	–0,215	1,00
		10 мг Соединения 1	103	–0,427	0,6105	–2,25	–0,380	1,20
		20 мг Соединения 1	99	–0,770	0,6751	–2,10	–0,770	1,00
		40 мг Соединения 1	101	–1,157	0,5022	–2,50	–1,200	0,38
		Лейпрорелин	79	–1,147	0,5106	–2,60	–1,170	0,36
	Дни 57–84	Плацебо	94	–0,220	0,4977	–1,83	–0,200	0,85
		10 мг Соединения 1	101	–0,518	0,6568	–2,25	–0,430	1,00
		20 мг Соединения 1	94	–0,830	0,6575	–2,44	–0,900	1,10
		40 мг Соединения 1	101	–1,172	0,4778	–2,50	–1,200	0,00
		Лейпрорелин	78	–1,179	0,4732	–2,60	–1,155	0,00
	Дни 85–112	Плацебо	77	–0,243	0,5029	–1,83	–0,250	1,14
		10 мг Соединения 1	84	–0,515	0,6519	–2,25	–0,440	1,00
		20 мг Соединения 1	78	–0,735	0,6649	–2,44	–0,640	0,71
		40 мг Соединения 1	89	–1,189	0,4690	–2,50	–1,220	0,00
		Лейпрорелин	69	–1,209	0,4800	–2,60	–1,170	0,00
	Дни 113–140	Плацебо	75	–0,196	0,5257	–1,50	–0,220	1,20
		10 мг Соединения 1	84	–0,559	0,6840	–2,25	–0,555	1,50
		20 мг Соединения 1	77	–0,738	0,6426	–2,44	–0,700	1,25
		40 мг Соединения 1	89	–1,205	0,4542	–2,50	–1,250	0,00
		Лейпрорелин	68	–1,214	0,4817	–2,60	–1,170	0,00
	Дни 141–168	Плацебо	71	–0,217	0,5172	–1,43	–0,210	0,83
		10 мг Соединения 1	80	–0,525	0,6922	–2,33	–0,500	1,49
		20 мг Соединения 1	77	–0,844	0,6089	–2,00	–1,000	0,83
		40 мг Соединения 1	88	–1,198	0,4754	–2,50	–1,220	0,00
		Лейпрорелин	63	–1,210	0,4946	–2,60	–1,170	0,00
	Конец периода лечения	Плацебо	97	–0,185	0,5491	–1,83	–0,200	1,20
		10 мг Соединения 1	103	–0,509	0,6675	–2,25	–0,430	1,49
		20 мг Соединения 1	100	–0,795	0,6490	–2,10	–0,750	1,10
		40 мг Соединения 1	103	–1,144	0,5014	–2,50	–1,200	0,14
		Лейпрорелин	81	–1,160	0,4802	–2,60	–1,140	0,00

ФИГ. 106

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя M-B&B для глубокой диспареунии	Дни 1–28	Плацебо	37	–0,056	0,3395	–1,00	0,000	1,00
		10 мг Соединения 1	39	0,062	0,4084	–1,00	0,000	1,00
		20 мг Соединения 1	39	0,064	0,5602	–1,00	0,000	2,00
		40 мг Соединения 1	33	0,053	0,4618	–1,00	0,000	1,00
		Лейпрорелин	21	–0,209	0,6311	–1,00	0,000	1,33
	Дни 29–56	Плацебо	31	–0,101	0,4087	–1,00	0,000	0,85
		10 мг Соединения 1	40	0,021	0,5106	–1,00	0,000	1,75
		20 мг Соединения 1	40	–0,027	0,6317	–1,19	0,000	2,00
		40 мг Соединения 1	32	–0,072	0,4321	–1,00	0,000	1,00
		Лейпрорелин	17	–0,199	0,4568	–1,00	0,000	0,50
	Дни 57–84	Плацебо	30	–0,075	0,3370	–1,00	0,000	0,50
		10 мг Соединения 1	41	–0,077	0,4927	–1,50	0,000	1,00
		20 мг Соединения 1	33	–0,079	0,5723	–1,33	0,000	1,00
		40 мг Соединения 1	33	–0,098	0,5080	–1,00	0,000	1,00
		Лейпрорелин	18	–0,339	0,5202	–1,00	–0,165	0,50
	Дни 85–112	Плацебо	22	–0,007	0,4329	–1,00	0,000	1,00
		10 мг Соединения 1	28	–0,178	0,3531	–1,00	0,000	0,45
		20 мг Соединения 1	28	–0,208	0,5875	–1,33	–0,225	1,40
		40 мг Соединения 1	22	–0,051	0,5484	–0,80	0,000	2,00
		Лейпрорелин	19	–0,202	0,4500	–1,00	0,000	0,50
	Дни 113–140	Плацебо	26	–0,109	0,3042	–1,00	0,000	0,36
		10 мг Соединения 1	28	–0,191	0,4146	–1,00	0,000	0,50
		20 мг Соединения 1	26	–0,194	0,5121	–1,20	–0,015	1,00
		40 мг Соединения 1	25	–0,204	0,3203	–1,00	0,000	0,17
		Лейпрорелин	13	–0,256	0,5118	–1,00	0,000	0,50
	Дни 141–168	Плацебо	16	–0,038	0,4199	–1,00	0,000	0,58
		10 мг Соединения 1	28	–0,204	0,4235	–1,00	0,000	0,40
		20 мг Соединения 1	26	–0,222	0,5360	–1,13	–0,100	1,00
		40 мг Соединения 1	22	–0,171	0,3178	–1,00	0,000	0,20
		Лейпрорелин	14	–0,191	0,5545	–1,00	0,000	1,00
	Конец периода лечения	Плацебо	29	0,003	0,3796	–1,00	0,000	0,58
		10 мг Соединения 1	40	–0,171	0,4683	–1,00	0,000	1,08
		20 мг Соединения 1	34	–0,210	0,4936	–1,13	–0,015	1,00
		40 мг Соединения 1	31	–0,097	0,4325	–1,00	0,000	1,00
		Лейпрорелин	18	–0,208	0,5604	–1,00	0,000	1,00

ФИГ. 107

Переменная/визит			Разн.	95% ДИ	
				Нижний	Верхний
Изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя M-B&B для боли в области таза	Дни 1–28	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,059	−0,0269	0,1449
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,087	−0,0120	0,1866
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,066	−0,0267	0,1588
	Дни 29–56	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,131	0,0206	0,2415
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,133	0,0153	0,2512
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,056	−0,0605	0,1717
	Дни 57–84	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,181	0,0675	0,2936
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,150	0,0214	0,2985
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,067	−0,0612	0,1944
	Дни 85–112	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,247	0,1238	0,3693
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,248	0,1081	0,3875
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,065	−0,0635	0,1940
	Дни 113–140	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,279	0,1482	0,4096
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,252	0,1150	0,3893
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,106	−0,0452	0,2569
	Дни 141–168	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,224	0,0872	0,3600
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,268	0,1255	0,4101
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,089	−0,0590	0,2376
	Конец периода лечения	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,223	0,0989	0,3464
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,215	0,0859	0,3440
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,083	−0,0543	0,2195

ФИГ. 108

Переменная/визит			Разн.	95% ДИ	
				Нижний	Верхний
Изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя M-B&B для дисменореи	Дни 1–28	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,021	–0,1317	0,1733
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	–0,028	–0,1868	0,1299
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	–0,042	–0,1981	0,1145
	Дни 29–56	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,720	0,5520	0,8881
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,377	0,1960	0,5579
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	–0,010	–0,1604	0,1395
	Дни 57–84	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,661	0,4875	0,8350
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,349	0,1733	0,5249
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,007	–0,1347	0,1484
	Дни 85–112	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,694	0,5072	0,8801
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,474	0,2830	0,6655
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,020	–0,1299	0,1704
	Дни 113–140	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,656	0,4615	0,8496
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,476	0,2878	0,6646
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,009	–0,1392	0,1575
	Дни 141–168	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,685	0,4811	0,8895
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,366	0,1778	0,5543
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,013	–0,1450	0,1704
	Конец периода лечения	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,651	0,4777	0,8250
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,366	0,1945	0,5365
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,016	–0,1283	0,1601

ФИГ. 109

Переменная/визит			Разн.	95% ДИ	
				Нижний	Верхний
Изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя M-B&B для глубокой диспареунии	Дни 1–28	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,271	0,0016	0,5397
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,273	–0,0446	0,5899
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,262	–0,0368	0,5607
	Дни 29–56	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,220	–0,0680	0,5071
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,172	–0,1680	0,5122
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,127	–0,1394	0,3927
	Дни 57–84	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,262	–0,0214	0,5460
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,260	–0,0666	0,5868
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,241	–0,0603	0,5430
	Дни 85–112	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,024	–0,2122	0,2604
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	–0,007	–0,3280	0,3147
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,150	–0,1699	0,4704
	Дни 113–140	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,065	–0,2386	0,3680
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,062	–0,2905	0,4143
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,052	–0,2219	0,3254
	Дни 141–168	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	–0,013	–0,3242	0,2978
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	–0,031	–0,3952	0,3328
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,019	–0,2754	0,3141
	Конец периода лечения	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,037	–0,2459	0,3205
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	–0,001	–0,3042	0,3015
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,111	–0,1768	0,3987

ФИГ. 110

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Показатель B&B для дисменореи	Исходное значение	Плацебо	97	2,0	0,37	1	2,0	3
		10 мг Соединения 1	103	2,1	0,48	1	2,0	3
		20 мг Соединения 1	100	2,1	0,43	1	2,0	3
		40 мг Соединения 1	103	2,1	0,47	1	2,0	3
		Лейпрорелин	81	2,1	0,49	1	2,0	3
	Неделя 4	Плацебо	96	1,7	0,70	0	2,0	3
		10 мг Соединения 1	103	1,4	0,82	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	99	1,3	0,80	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	102	1,3	0,90	0	1,0	3
		Лейпрорелин	81	1,1	0,80	0	1,0	3
	Неделя 8	Плацебо	95	1,6	0,75	0	2,0	3
		10 мг Соединения 1	103	1,1	0,88	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	96	0,6	0,79	0	0,0	2
		40 мг Соединения 1	101	0,1	0,44	0	0,0	2
		Лейпрорелин	79	0,0	0,19	0	0,0	1
	Неделя 12	Плацебо	93	1,6	0,76	0	2,0	3
		10 мг Соединения 1	101	1,1	0,86	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	92	0,6	0,81	0	0,0	3
		40 мг Соединения 1	101	0,1	0,24	0	0,0	1
		Лейпрорелин	76	0,0	0,00	0	0,0	0
	Неделя 16	Плацебо	75	1,5	0,66	0	2,0	3
		10 мг Соединения 1	84	0,9	0,81	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	78	0,5	0,75	0	0,0	3
		40 мг Соединения 1	89	0,1	0,38	0	0,0	3
		Лейпрорелин	69	0,0	0,00	0	0,0	0
	Неделя 20	Плацебо	74	1,6	0,80	0	2,0	3
		10 мг Соединения 1	81	1,0	0,85	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	77	0,7	0,83	0	0,0	2
		40 мг Соединения 1	87	0,1	0,33	0	0,0	2
		Лейпрорелин	64	0,0	0,00	0	0,0	0
	Неделя 24	Плацебо	68	1,7	0,62	0	2,0	3
		10 мг Соединения 1	79	1,0	0,80	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	74	0,5	0,81	0	0,0	3
		40 мг Соединения 1	87	0,1	0,39	0	0,0	2
		Лейпрорелин	61	0,0	0,00	0	0,0	0

ФИГ. 111

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Показатель B&B для диспареунии	Исходное значение	Плацебо	41	0,9	0,73	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	47	0,7	0,71	0	1,0	2
		20 мг Соединения 1	49	0,9	0,72	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	44	0,7	0,61	0	1,0	2
		Лейпрорелин	26	0,8	0,73	0	1,0	3
	Неделя 4	Плацебо	43	0,7	0,67	0	1,0	2
		10 мг Соединения 1	50	0,7	0,69	0	1,0	2
		20 мг Соединения 1	43	0,8	0,59	0	1,0	2
		40 мг Соединения 1	42	0,6	0,66	0	1,0	2
		Лейпрорелин	27	0,5	0,75	0	0,0	3
	Неделя 8	Плацебо	37	0,8	0,63	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	46	0,6	0,65	0	0,0	2
		20 мг Соединения 1	49	0,7	0,71	0	1,0	2
		40 мг Соединения 1	38	0,6	0,60	0	0,5	2
		Лейпрорелин	24	0,4	0,58	0	0,0	2
	Неделя 12	Плацебо	37	0,8	0,65	0	1,0	2
		10 мг Соединения 1	50	0,6	0,72	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	37	0,6	0,69	0	0,0	2
		40 мг Соединения 1	40	0,5	0,55	0	0,0	2
		Лейпрорелин	24	0,3	0,56	0	0,0	2
	Неделя 16	Плацебо	28	0,8	0,86	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	37	0,4	0,50	0	0,0	1
		20 мг Соединения 1	33	0,6	0,70	0	0,0	2
		40 мг Соединения 1	32	0,6	0,71	0	0,5	3
		Лейпрорелин	23	0,3	0,49	0	0,0	1
	Неделя 20	Плацебо	32	0,7	0,59	0	1,0	2
		10 мг Соединения 1	36	0,4	0,60	0	0,0	2
		20 мг Соединения 1	30	0,5	0,57	0	0,0	2
		40 мг Соединения 1	33	0,5	0,56	0	0,0	2
		Лейпрорелин	17	0,3	0,47	0	0,0	1
	Неделя 24	Плацебо	21	0,7	0,66	0	1,0	2
		10 мг Соединения 1	36	0,4	0,55	0	0,0	2
		20 мг Соединения 1	28	0,5	0,58	0	0,0	2
		40 мг Соединения 1	30	0,4	0,50	0	0,0	1
		Лейпрорелин	17	0,4	0,71	0	0,0	2

ФИГ. 112

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Показатель B&B для боли в области таза	Исходное значение	Плацебо	97	1,5	0,54	1	2,0	3
		10 мг Соединения 1	103	1,7	0,67	1	2,0	3
		20 мг Соединения 1	100	1,6	0,62	1	2,0	3
		40 мг Соединения 1	103	1,5	0,61	1	1,0	3
		Лейпрорелин	81	1,6	0,56	1	2,0	3
	Неделя 4	Плацебо	95	1,2	0,69	0	1,0	2
		10 мг Соединения 1	103	1,2	0,61	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	99	1,1	0,69	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	102	1,0	0,65	0	1,0	3
		Лейпрорелин	81	1,0	0,61	0	1,0	2
	Неделя 8	Плацебо	95	1,1	0,62	0	1,0	2
		10 мг Соединения 1	103	1,0	0,75	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	96	1,0	0,68	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	101	0,9	0,65	0	1,0	3
		Лейпрорелин	79	0,8	0,67	0	1,0	2
	Неделя 12	Плацебо	93	1,1	0,64	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	101	1,0	0,77	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	92	0,8	0,73	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	101	0,6	0,60	0	1,0	2
		Лейпрорелин	76	0,5	0,62	0	0,0	2
	Неделя 16	Плацебо	75	1,0	0,71	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	84	1,0	0,77	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	78	0,7	0,63	0	1,0	2
		40 мг Соединения 1	89	0,5	0,60	0	0,0	2
		Лейпрорелин	69	0,4	0,55	0	0,0	2
	Неделя 20	Плацебо	74	1,0	0,80	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	81	0,9	0,68	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	77	0,8	0,71	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	87	0,5	0,64	0	0,0	3
		Лейпрорелин	64	0,4	0,59	0	0,0	2
	Неделя 24	Плацебо	68	1,0	0,80	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	79	0,8	0,67	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	74	0,7	0,65	0	1,0	2
		40 мг Соединения 1	87	0,5	0,64	0	0,0	3
		Лейпрорелин	61	0,4	0,58	0	0,0	2

ФИГ. 113

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Показатель B&B для чувствительности таза	Исходное значение	Плацебо	97	1,6	0,71	0	2,0	3
		10 мг Соединения 1	103	1,5	0,80	0	2,0	3
		20 мг Соединения 1	100	1,5	0,78	0	2,0	3
		40 мг Соединения 1	103	1,6	0,81	0	2,0	3
		Лейпрорелин	81	1,4	0,72	0	2,0	3
	Неделя 4	Плацебо	96	1,3	0,82	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	103	1,2	0,83	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	99	1,1	0,85	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	102	1,2	0,80	0	1,0	3
		Лейпрорелин	81	1,0	0,76	0	1,0	2
	Неделя 8	Плацебо	95	1,2	0,82	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	103	1,1	0,79	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	96	0,9	0,74	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	101	0,9	0,69	0	1,0	3
		Лейпрорелин	79	0,7	0,63	0	1,0	2
	Неделя 12	Плацебо	93	1,2	0,85	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	101	1,0	0,81	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	92	0,8	0,75	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	101	0,7	0,67	0	1,0	3
		Лейпрорелин	76	0,7	0,70	0	1,0	3
	Неделя 16	Плацебо	75	1,1	0,79	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	84	0,8	0,79	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	78	0,9	0,76	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	89	0,7	0,69	0	1,0	3
		Лейпрорелин	69	0,4	0,61	0	0,0	2
	Неделя 20	Плацебо	74	1,0	0,78	0	1,0	2
		10 мг Соединения 1	81	0,8	0,75	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	77	0,8	0,74	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	87	0,5	0,66	0	0,0	3
		Лейпрорелин	64	0,4	0,61	0	0,0	2
	Неделя 24	Плацебо	68	1,0	0,82	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	79	0,8	0,74	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	74	0,8	0,74	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	87	0,5	0,66	0	0,0	3
		Лейпрорелин	61	0,3	0,50	0	0,0	2

ФИГ. 114

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Показатель B&B для индурации	Исходное значение	Плацебо	97	1,4	0,72	0	2,0	3
		10 мг Соединения 1	103	1,2	0,92	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	100	1,4	0,83	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	103	1,3	0,86	0	2,0	3
		Лейпрорелин	81	1,1	0,85	0	1,0	3
	Неделя 4	Плацебо	96	1,3	0,77	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	103	1,0	0,88	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	99	0,9	0,77	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	102	1,1	0,85	0	1,0	3
		Лейпрорелин	81	0,9	0,79	0	1,0	2
	Неделя 8	Плацебо	95	1,2	0,81	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	103	0,8	0,78	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	96	0,9	0,79	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	101	0,8	0,73	0	1,0	3
		Лейпрорелин	79	0,6	0,67	0	1,0	2
	Неделя 12	Плацебо	93	1,0	0,78	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	101	0,7	0,74	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	92	0,8	0,76	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	101	0,7	0,68	0	1,0	2
		Лейпрорелин	76	0,4	0,62	0	0,0	2
	Неделя 16	Плацебо	75	1,0	0,73	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	84	0,7	0,72	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	78	0,8	0,78	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	89	0,6	0,71	0	1,0	3
		Лейпрорелин	69	0,3	0,56	0	0,0	2
	Неделя 20	Плацебо	74	1,0	0,83	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	81	0,6	0,69	0	1,0	3
		20 мг Соединения 1	77	0,7	0,78	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	87	0,5	0,68	0	0,0	3
		Лейпрорелин	64	0,3	0,50	0	0,0	2
	Неделя 24	Плацебо	68	0,9	0,86	0	1,0	3
		10 мг Соединения 1	79	0,6	0,79	0	0,0	3
		20 мг Соединения 1	74	0,7	0,78	0	1,0	3
		40 мг Соединения 1	87	0,5	0,68	0	0,0	3
		Лейпрорелин	61	0,3	0,56	0	0,0	2

ФИГ. 115

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Изменение по сравнению с исходным значением показателя B&B для дисменореи	Неделя 4	Плацебо	96	−0,3	0,64	−2	0,0	1
		10 мг Соединения 1	103	−0,7	0,85	−3	−1,0	1
		20 мг Соединения 1	99	−0,8	0,86	−3	−1,0	1
		40 мг Соединения 1	102	−0,7	0,90	−3	−1,0	1
		Лейпрорелин	81	−1,0	0,84	−3	−1,0	1
	Неделя 8	Плацебо	95	−0,4	0,71	−2	0,0	1
		10 мг Соединения 1	103	−1,0	0,92	−3	−1,0	1
		20 мг Соединения 1	96	−1,5	0,87	−3	−2,0	0
		40 мг Соединения 1	101	−2,0	0,64	−3	−2,0	0
		Лейпрорелин	79	−2,0	0,56	−3	−2,0	0
	Неделя 12	Плацебо	93	−0,4	0,76	−2	0,0	1
		10 мг Соединения 1	101	−1,0	0,93	−3	−1,0	1
		20 мг Соединения 1	92	−1,5	0,91	−3	−2,0	1
		40 мг Соединения 1	101	−2,0	0,51	−3	−2,0	−1
		Лейпрорелин	76	−2,1	0,49	−3	−2,0	−1
	Неделя 16	Плацебо	75	−0,4	0,70	−2	0,0	1
		10 мг Соединения 1	84	−1,1	0,90	−3	−1,0	0
		20 мг Соединения 1	78	−1,5	0,91	−3	−2,0	1
		40 мг Соединения 1	89	−2,0	0,54	−3	−2,0	0
		Лейпрорелин	69	−2,1	0,48	−3	−2,0	−1
	Неделя 20	Плацебо	74	−0,4	0,82	−3	0,0	1
		10 мг Соединения 1	81	−1,1	0,91	−3	−1,0	1
		20 мг Соединения 1	77	−1,4	0,94	−3	−2,0	1
		40 мг Соединения 1	87	−2,0	0,56	−3	−2,0	0
		Лейпрорелин	64	−2,1	0,48	−3	−2,0	−1
	Неделя 24	Плацебо	68	−0,3	0,64	−2	0,0	1
		10 мг Соединения 1	79	−1,0	0,87	−3	−1,0	1
		20 мг Соединения 1	74	−1,5	0,94	−3	−2,0	1
		40 мг Соединения 1	87	−2,0	0,61	−3	−2,0	0
		Лейпрорелин	61	−2,1	0,49	−3	−2,0	−1

ФИГ. 116

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Изменение по сравнению с исходным значением показателя B&B для диспареунии	Неделя 4	Плацебо	36	–0,2	0,71	–3	0,0	1
		10 мг Соединения 1	39	0,1	0,65	–2	0,0	1
		20 мг Соединения 1	38	0,0	0,68	–1	0,0	2
		40 мг Соединения 1	33	0,0	0,53	–1	0,0	1
		Лейпрорелин	22	–0,5	0,86	–2	0,0	1
	Неделя 8	Плацебо	30	–0,3	0,69	–2	0,0	2
		10 мг Соединения 1	39	–0,1	0,70	–1	0,0	2
		20 мг Соединения 1	41	–0,2	0,77	–2	0,0	2
		40 мг Соединения 1	31	0,0	0,60	–1	0,0	2
		Лейпрорелин	17	–0,5	0,87	–2	0,0	1
	Неделя 12	Плацебо	31	–0,2	0,72	–3	0,0	1
		10 мг Соединения 1	41	–0,2	0,68	–2	0,0	1
		20 мг Соединения 1	35	–0,2	0,81	–2	0,0	1
		40 мг Соединения 1	33	–0,1	0,60	–1	0,0	1
		Лейпрорелин	19	–0,6	0,68	–2	–1,0	0
	Неделя 16	Плацебо	23	0,0	0,60	–1	0,0	1
		10 мг Соединения 1	30	–0,2	0,57	–2	0,0	1
		20 мг Соединения 1	29	–0,4	0,68	–2	0,0	1
		40 мг Соединения 1	23	–0,1	0,67	–1	0,0	2
		Лейпрорелин	19	–0,5	0,77	–2	0,0	0
	Неделя 20	Плацебо	25	–0,2	0,72	–3	0,0	1
		10 мг Соединения 1	27	–0,3	0,66	–2	0,0	1
		20 мг Соединения 1	26	–0,5	0,58	–1	–0,5	1
		40 мг Соединения 1	25	–0,2	0,55	–1	0,0	1
		Лейпрорелин	14	–0,6	0,65	–2	–0,5	0
	Неделя 24	Плацебо	17	–0,2	0,83	–2	0,0	1
		10 мг Соединения 1	28	–0,3	0,67	–2	0,0	1
		20 мг Соединения 1	25	–0,4	0,70	–2	0,0	1
		40 мг Соединения 1	22	–0,1	0,43	–1	0,0	1
		Лейпрорелин	13	–0,5	0,88	–2	0,0	1

ФИГ. 117

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Изменение по сравнению с исходным значением показателя B&B для боли в области таза	Неделя 4	Плацебо	96	–0,3	0,79	–2	0,0	1
		10 мг Соединения 1	103	–0,5	0,79	–3	0,0	2
		20 мг Соединения 1	99	–0,5	0,84	–3	0,0	2
		40 мг Соединения 1	102	–0,5	0,78	–3	0,0	1
		Лейпрорелин	81	–0,7	0,76	–2	–1,0	1
	Неделя 8	Плацебо	95	–0,5	0,78	–2	–1,0	1
		10 мг Соединения 1	103	–0,6	0,88	–3	–1,0	2
		20 мг Соединения 1	96	–0,6	0,84	–3	–1,0	1
		40 мг Соединения 1	101	–0,7	0,88	–3	–1,0	2
		Лейпрорелин	79	–0,8	0,81	–2	–1,0	1
	Неделя 12	Плацебо	93	–0,5	0,75	–2	–1,0	2
		10 мг Соединения 1	101	–0,6	0,76	–3	–1,0	1
		20 мг Соединения 1	92	–0,8	0,94	–3	–1,0	2
		40 мг Соединения 1	101	–0,9	0,84	–3	–1,0	1
		Лейпрорелин	76	–1,1	0,73	–3	–1,0	1
	Неделя 16	Плацебо	75	–0,6	0,78	–2	–1,0	2
		10 мг Соединения 1	84	–0,7	0,83	–3	–1,0	1
		20 мг Соединения 1	78	–0,9	0,80	–3	–1,0	1
		40 мг Соединения 1	89	–1,0	0,78	–3	–1,0	0
		Лейпрорелин	69	–1,2	0,71	–3	–1,0	0
	Неделя 20	Плацебо	74	–0,6	0,81	–2	–1,0	2
		10 мг Соединения 1	81	–0,7	0,78	–3	–1,0	1
		20 мг Соединения 1	77	–0,8	0,83	–3	–1,0	1
		40 мг Соединения 1	87	–1,0	0,84	–3	–1,0	2
		Лейпрорелин	64	–1,2	0,69	–3	–1,0	0
	Неделя 24	Плацебо	68	–0,6	0,85	–2	–1,0	1
		10 мг Соединения 1	79	–0,8	0,79	–3	–1,0	1
		20 мг Соединения 1	74	–0,9	0,85	–3	–1,0	1
		40 мг Соединения 1	87	–1,0	0,86	–3	–1,0	2
		Лейпрорелин	61	–1,2	0,72	–3	–1,0	0

ФИГ. 118

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Изменение по сравнению с исходным значением показателя B&B для чувствительности таза	Неделя 4	Плацебо	96	−0,3	0,63	−2	0,0	1
		10 мг Соединения 1	103	−0,3	0,74	−2	0,0	2
		20 мг Соединения 1	99	−0,4	0,77	−3	0,0	2
		40 мг Соединения 1	102	−0,4	0,69	−3	0,0	1
		Лейпрорелин	81	−0,5	0,74	−2	0,0	2
	Неделя 8	Плацебо	95	−0,4	0,69	−2	0,0	1
		10 мг Соединения 1	103	−0,4	0,75	−2	0,0	1
		20 мг Соединения 1	96	−0,6	0,78	−3	−1,0	1
		40 мг Соединения 1	101	−0,7	0,81	−3	−1,0	1
		Лейпрорелин	79	−0,7	0,67	−2	−1,0	1
	Неделя 12	Плацебо	93	−0,5	0,80	−3	0,0	2
		10 мг Соединения 1	101	−0,5	0,73	−2	0,0	1
		20 мг Соединения 1	92	−0,7	0,79	−3	−1,0	1
		40 мг Соединения 1	101	−0,9	0,89	−3	−1,0	1
		Лейпрорелин	76	−0,8	0,77	−2	−1,0	1
	Неделя 16	Плацебо	75	−0,5	0,68	−2	0,0	1
		10 мг Соединения 1	84	−0,6	0,83	−2	−1,0	1
		20 мг Соединения 1	78	−0,7	0,84	−3	−1,0	1
		40 мг Соединения 1	89	−0,8	0,78	−3	−1,0	1
		Лейпрорелин	69	−1,0	0,80	−3	−1,0	1
	Неделя 20	Плацебо	74	−0,6	0,78	−3	−0,5	1
		10 мг Соединения 1	81	−0,6	0,83	−3	−1,0	1
		20 мг Соединения 1	77	−0,8	0,83	−3	−1,0	1
		40 мг Соединения 1	87	−1,0	0,87	−3	−1,0	1
		Лейпрорелин	64	−1,0	0,82	−2	−1,0	1
	Неделя 24	Плацебо	68	−0,6	0,74	−2	−1,0	1
		10 мг Соединения 1	79	−0,7	0,83	−2	−1,0	1
		20 мг Соединения 1	74	−0,8	0,79	−3	−1,0	1
		40 мг Соединения 1	87	−1,0	0,92	−3	−1,0	1
		Лейпрорелин	61	−1,1	0,78	−3	−1,0	0

ФИГ. 119

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Изменение по сравнению с исходным значением показателя B&B для индурации	Неделя 4	Плацебо	96	–0,2	0,50	–2	0,0	1
		10 мг Соединения 1	103	–0,2	0,66	–2	0,0	1
		20 мг Соединения 1	99	–0,4	0,72	–3	0,0	1
		40 мг Соединения 1	102	–0,2	0,63	–2	0,0	2
		Лейпрорелин	81	–0,2	0,56	–2	0,0	1
	Неделя 8	Плацебо	95	–0,3	0,56	–2	0,0	1
		10 мг Соединения 1	103	–0,4	0,64	–2	0,0	1
		20 мг Соединения 1	96	–0,6	0,81	–3	0,0	1
		40 мг Соединения 1	101	–0,6	0,80	–3	–1,0	2
		Лейпрорелин	79	–0,5	0,78	–2	0,0	1
	Неделя 12	Плацебо	93	–0,4	0,65	–2	0,0	1
		10 мг Соединения 1	101	–0,5	0,69	–2	0,0	1
		20 мг Соединения 1	92	–0,6	0,79	–3	–0,5	1
		40 мг Соединения 1	101	–0,7	0,82	–3	–1,0	2
		Лейпрорелин	76	–0,7	0,82	–3	–1,0	1
	Неделя 16	Плацебо	75	–0,5	0,60	–2	0,0	1
		10 мг Соединения 1	84	–0,6	0,78	–2	–1,0	1
		20 мг Соединения 1	78	–0,7	0,81	–3	–1,0	1
		40 мг Соединения 1	89	–0,7	0,82	–3	–1,0	2
		Лейпрорелин	69	–0,8	0,79	–3	–1,0	0
	Неделя 20	Плацебо	74	–0,4	0,72	–2	0,0	1
		10 мг Соединения 1	81	–0,6	0,77	–2	–1,0	1
		20 мг Соединения 1	77	–0,7	0,86	–3	–1,0	1
		40 мг Соединения 1	87	–0,8	0,82	–3	–1,0	1
		Лейпрорелин	64	–0,8	0,80	–3	–1,0	0
	Неделя 24	Плацебо	68	–0,5	0,72	–2	–1,0	1
		10 мг Соединения 1	79	–0,6	0,81	–3	–1,0	1
		20 мг Соединения 1	74	–0,7	0,85	–3	–1,0	2
		40 мг Соединения 1	87	–0,8	0,81	–3	–1,0	1
		Лейпрорелин	61	–0,8	0,82	–3	–1,0	1

ФИГ. 120

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Доля дней с применением болеутоляющего средства (%)	Исходное значение	Плацебо	97	10,02	11,549	0,0	7,10	57,1
		10 мг Соединения 1	103	12,52	12,323	0,0	8,60	50,0
		20 мг Соединения 1	100	13,25	16,426	0,0	8,00	76,9
		40 мг Соединения 1	103	11,98	14,528	0,0	8,00	67,5
		Лейпрорелин	81	11,61	13,636	0,0	8,00	85,7
	Дни 1–28	Плацебо	97	8,95	11,842	0,0	7,10	64,3
		10 мг Соединения 1	103	8,03	9,026	0,0	3,60	46,4
		20 мг Соединения 1	100	8,86	14,744	0,0	3,60	75,0
		40 мг Соединения 1	103	7,14	12,612	0,0	3,60	75,0
		Лейпрорелин	81	7,72	14,086	0,0	3,60	82,1
	Дни 29–56	Плацебо	96	8,59	11,170	0,0	7,10	78,6
		10 мг Соединения 1	103	6,56	9,748	0,0	3,60	60,7
		20 мг Соединения 1	99	5,93	12,661	0,0	0,00	81,8
		40 мг Соединения 1	101	1,94	5,585	0,0	0,00	32,1
		Лейпрорелин	79	4,21	14,812	0,0	0,00	89,3
	Дни 57–84	Плацебо	95	7,97	9,569	0,0	7,10	50,0
		10 мг Соединения 1	101	5,82	9,143	0,0	3,60	60,7
		20 мг Соединения 1	94	5,90	12,963	0,0	0,00	60,7
		40 мг Соединения 1	101	1,96	7,145	0,0	0,00	53,6
		Лейпрорелин	78	3,72	15,744	0,0	0,00	100,0
	Дни 85–112	Плацебо	77	8,86	12,037	0,0	3,60	53,6
		10 мг Соединения 1	84	5,82	7,869	0,0	3,60	46,4
		20 мг Соединения 1	78	5,13	12,149	0,0	0,00	64,3
		40 мг Соединения 1	89	1,29	3,742	0,0	0,00	17,9
		Лейпрорелин	69	2,23	13,379	0,0	0,00	100,0
	Дни 113–140	Плацебо	75	8,79	11,461	0,0	7,10	57,1
		10 мг Соединения 1	84	6,04	8,033	0,0	3,60	46,4
		20 мг Соединения 1	77	5,52	13,289	0,0	0,00	82,1
		40 мг Соединения 1	89	2,17	9,335	0,0	0,00	75,0
		Лейпрорелин	68	2,38	12,641	0,0	0,00	92,9
	Дни 141–168	Плацебо	71	9,21	12,620	0,0	7,10	71,4
		10 мг Соединения 1	80	5,72	8,630	0,0	1,80	46,4
		20 мг Соединения 1	77	5,11	15,208	0,0	0,00	89,3
		40 мг Соединения 1	88	1,83	8,001	0,0	0,00	59,3
		Лейпрорелин	63	1,08	5,470	0,0	0,00	39,3
	Конец периода лечения	Плацебо	97	9,42	11,614	0,0	7,10	71,4
		10 мг Соединения 1	103	6,20	8,786	0,0	3,60	46,4
		20 мг Соединения 1	100	5,89	14,644	0,0	0,00	89,3
		40 мг Соединения 1	103	2,03	7,791	0,0	0,00	60,7
		Лейпрорелин	81	1,55	6,539	0,0	0,00	39,3

ФИГ. 121

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Изменение относительно исходного уровня доли дней с применением болеутоляющего средства (%)	Дни 1–28	Плацебо	97	–1,07	10,313	–41,7	0,00	42,2
		10 мг Соединения 1	103	–6,49	9,041	–32,9	–4,10	14,3
		20 мг Соединения 1	100	–4,40	10,721	–39,1	–3,15	28,2
		40 мг Соединения 1	103	–4,84	11,803	–54,7	–3,60	50,0
		Лейпрорелин	81	–3,89	9,637	–33,7	–3,50	32,4
	Дни 29–56	Плацебо	96	–1,49	12,885	–39,3	0,00	89,5
		10 мг Соединения 1	103	–5,97	10,516	–46,4	–3,50	17,7
		20 мг Соединения 1	99	–7,46	12,299	–62,6	–3,80	18,6
		40 мг Соединения 1	101	–10,27	12,569	–58,3	–6,90	10,7
		Лейпрорелин	79	–7,61	12,404	–52,0	–7,70	39,5
	Дни 57–84	Плацебо	95	–2,22	10,670	–50,0	0,00	32,1
		10 мг Соединения 1	101	–6,81	11,102	–46,4	–3,80	21,3
		20 мг Соединения 1	94	–7,16	14,939	–76,9	–3,85	24,5
		40 мг Соединения 1	101	–10,26	13,483	–64,3	–6,90	23,8
		Лейпрорелин	78	–8,24	13,636	–52,0	–7,85	53,8
	Дни 85–112	Плацебо	77	–1,85	12,678	–35,7	–1,80	45,8
		10 мг Соединения 1	84	–6,69	11,923	–50,0	–3,50	21,4
		20 мг Соединения 1	78	–7,91	13,836	–66,2	–4,20	35,2
		40 мг Соединения 1	89	–11,35	14,427	–67,5	–7,40	6,0
		Лейпрорелин	69	–10,20	11,376	–52,0	–8,00	14,3
	Дни 113–140	Плацебо	75	–1,83	12,356	–46,4	–1,20	32,1
		10 мг Соединения 1	84	–6,47	11,210	–39,3	–3,50	13,7
		20 мг Соединения 1	77	–7,39	13,625	–76,9	–3,90	15,8
		40 мг Соединения 1	89	–10,47	15,980	–67,5	–7,10	80,7
		Лейпрорелин	68	–10,06	12,997	–52,0	–7,70	37,1
	Дни 141–168	Плацебо	71	–1,45	10,920	–46,4	0,00	25,0
		10 мг Соединения 1	80	–6,92	10,391	–42,8	–4,40	12,5
		20 мг Соединения 1	77	–7,80	15,187	–76,9	–5,40	46,4
		40 мг Соединения 1	88	–10,82	14,941	–67,5	–7,25	25,0
		Лейпрорелин	63	–11,94	13,331	–67,8	–8,30	7,1
	Конец периода лечения	Плацебо	97	–0,60	10,251	–50,0	0,00	37,3
		10 мг Соединения 1	103	–6,32	9,817	–42,8	–3,60	13,7
		20 мг Соединения 1	100	–7,36	14,585	–76,9	–4,00	28,5
		40 мг Соединения 1	103	–9,95	14,214	–67,5	–6,50	21,4
		Лейпрорелин	81	–10,06	13,063	–67,8	–7,70	28,6

ФИГ. 122

Переменная/визит			Разн.	95% ДИ	
				Нижний	Верхний
Изменение относительно исходного уровня доли дней с применением болеутоляющего средства (%)	Дни 1–28	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–2,60	–5,326	0,128
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,51	–3,532	2,515
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,96	–4,152	2,238
	Дни 29–56	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,64	–1,713	4,999
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,15	–3,527	3,824
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–2,67	–6,369	1,039
	Дни 57–84	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,43	–2,221	5,079
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,08	–3,267	5,419
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–2,02	–6,048	2,013
	Дни 85–112	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	3,51	–0,235	7,264
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	2,29	–1,868	6,456
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–1,15	–5,323	3,032
	Дни 113–140	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	3,59	–0,291	7,471
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	2,67	–1,713	7,060
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,40	–5,103	4,293
	Дни 141–168	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	5,03	1,105	8,947
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	4,15	–0,686	8,977
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,12	–3,540	5,782
	Конец периода лечения	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	3,75	0,419	7,076
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	2,70	–1,403	6,812
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,12	–3,904	4,137

ФИГ. 123

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Среднее значение количества крови при кровотечении	Исходное значение	Плацебо	97	2,286	0,5371	1,00	2,330	3,33
		10 мг Соединения 1	103	2,296	0,5265	1,00	2,380	3,60
		20 мг Соединения 1	100	2,310	0,5541	1,00	2,310	4,50
		40 мг Соединения 1	103	2,407	0,5405	1,00	2,400	4,50
		Лейпрорелин	81	2,371	0,5723	1,00	2,380	4,00
	Дни 1–28	Плацебо	97	2,170	0,5485	0,00	2,170	3,75
		10 мг Соединения 1	103	1,846	0,6232	0,00	2,000	3,67
		20 мг Соединения 1	100	1,781	0,6576	0,00	1,730	3,50
		40 мг Соединения 1	103	1,828	0,6987	0,00	1,710	4,00
		Лейпрорелин	81	1,859	0,7876	0,00	1,750	4,11
	Дни 29–56	Плацебо	96	2,216	0,6140	0,00	2,250	4,25
		10 мг Соединения 1	103	1,860	1,0702	0,00	2,140	4,00
		20 мг Соединения 1	99	1,012	1,1788	0,00	0,000	3,75
		40 мг Соединения 1	101	0,181	0,5754	0,00	0,000	2,60
		Лейпрорелин	79	0,176	0,4935	0,00	0,000	3,33
	Дни 57–84	Плацебо	95	2,259	0,6244	0,00	2,330	3,80
		10 мг Соединения 1	101	1,638	1,1519	0,00	2,000	4,00
		20 мг Соединения 1	94	0,904	1,1664	0,00	0,000	3,50
		40 мг Соединения 1	101	0,139	0,5740	0,00	0,000	3,50
		Лейпрорелин	78	0,000	0,0000	0,00	0,000	0,00
	Дни 85–112	Плацебо	77	2,184	0,5654	0,00	2,200	3,17
		10 мг Соединения 1	84	1,700	1,1043	0,00	2,000	3,57
		20 мг Соединения 1	78	1,071	1,2284	0,00	0,000	3,33
		40 мг Соединения 1	89	0,151	0,5872	0,00	0,000	3,18
		Лейпрорелин	69	0,000	0,0000	0,00	0,000	0,00
	Дни 113–140	Плацебо	75	2,295	0,5682	0,00	2,330	3,50
		10 мг Соединения 1	84	1,540	1,1674	0,00	2,000	4,50
		20 мг Соединения 1	77	1,226	1,3331	0,00	0,000	4,00
		40 мг Соединения 1	89	0,137	0,5491	0,00	0,000	2,88
		Лейпрорелин	68	0,000	0,0000	0,00	0,000	0,00
	Дни 141–168	Плацебо	71	2,198	0,6388	0,00	2,290	3,50
		10 мг Соединения 1	80	1,639	1,1442	0,00	2,000	3,50
		20 мг Соединения 1	77	0,873	1,1696	0,00	0,000	3,50
		40 мг Соединения 1	88	0,172	0,6585	0,00	0,000	3,50
		Лейпрорелин	63	0,000	0,0000	0,00	0,000	0,00
	Конец периода лечения	Плацебо	97	2,230	0,6437	0,00	2,290	4,25
		10 мг Соединения 1	103	1,767	1,0709	0,00	2,110	3,75
		20 мг Соединения 1	100	1,046	1,2174	0,00	0,000	3,50
		40 мг Соединения 1	103	0,200	0,6837	0,00	0,000	3,41
		Лейпрорелин	81	0,051	0,3297	0,00	0,000	2,50

ФИГ. 124

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Изменение по сравнению с исходным значением среднего количества крови при кровотечении	Дни 1–28	Плацебо	97	−0,116	0,6741	−2,00	−0,100	1,64
		10 мг Соединения 1	103	−0,450	0,8425	−3,00	−0,450	1,75
		20 мг Соединения 1	100	−0,528	0,8755	−3,17	−0,500	1,57
		40 мг Соединения 1	103	−0,580	0,7151	−2,00	−0,620	1,64
		Лейпрорелин	81	−0,512	0,7953	−2,83	−0,580	1,50
	Дни 29–56	Плацебо	96	−0,076	0,7273	−1,60	−0,155	2,65
		10 мг Соединения 1	103	−0,436	1,1223	−3,60	−0,190	1,60
		20 мг Соединения 1	99	−1,291	1,2438	−3,40	−1,690	2,00
		40 мг Соединения 1	101	−2,242	0,7077	−4,50	−2,300	−0,07
		Лейпрорелин	79	−2,215	0,6799	−4,00	−2,250	0,47
	Дни 57–84	Плацебо	95	−0,038	0,7185	−1,83	−0,130	2,42
		10 мг Соединения 1	101	−0,661	1,2117	−3,43	−0,330	1,50
		20 мг Соединения 1	94	−1,405	1,1435	−3,25	−1,800	1,21
		40 мг Соединения 1	101	−2,284	0,6812	−4,50	−2,330	−0,07
		Лейпрорелин	78	−2,393	0,5608	−4,00	−2,415	−1,00
	Дни 85–112	Плацебо	77	−0,099	0,6799	−2,38	−0,140	1,80
		10 мг Соединения 1	84	−0,551	1,1531	−2,86	−0,310	1,64
		20 мг Соединения 1	78	−1,219	1,2592	−3,00	−1,585	1,58
		40 мг Соединения 1	89	−2,270	0,7254	−4,50	−2,330	0,20
		Лейпрорелин	69	−2,392	0,5862	−4,00	−2,430	−1,00
	Дни 113–140	Плацебо	75	−0,007	0,6710	−1,60	0,000	1,50
		10 мг Соединения 1	84	−0,710	1,2643	−3,60	−0,465	2,12
		20 мг Соединения 1	77	−1,055	1,3914	−3,00	−1,500	2,37
		40 мг Соединения 1	89	−2,284	0,6952	−4,50	−2,330	0,28
		Лейпрорелин	68	−2,388	0,5893	−4,00	−2,415	−1,00
	Дни 141–168	Плацебо	71	−0,102	0,7294	−2,50	−0,130	1,37
		10 мг Соединения 1	80	−0,587	1,2463	−3,20	−0,225	2,00
		20 мг Соединения 1	77	−1,408	1,2903	−3,50	−1,830	2,10
		40 мг Соединения 1	88	−2,251	0,7503	−4,50	−2,330	0,33
		Лейпрорелин	63	−2,395	0,6032	−4,00	−2,430	−1,00
	Конец периода лечения	Плацебо	97	−0,056	0,7274	−2,38	−0,110	2,65
		10 мг Соединения 1	103	−0,529	1,2185	−3,60	−0,210	1,75
		20 мг Соединения 1	100	−1,264	1,3280	−3,50	−1,680	2,10
		40 мг Соединения 1	103	−2,207	0,8149	−4,50	−2,330	0,67
		Лейпрорелин	81	−2,320	0,7281	−4,00	−2,380	1,50

ФИГ. 125

Переменная/визит			Разн.	95% ДИ	
				Нижний	Верхний
Изменение по сравнению с исходным значением среднего количества крови при кровотечении	Дни 1–28	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,062	–0,1793	0,3025
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,016	–0,2643	0,2316
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,068	–0,2880	0,1523
	Дни 29–56	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,779	1,4966	2,0609
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,924	0,6163	1,2312
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,028	–0,2337	0,1787
	Дни 57–84	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,732	1,4400	2,0249
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,989	0,7086	1,2687
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,109	–0,0785	0,2973
	Дни 85–112	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,842	1,5395	2,1437
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,174	0,8464	1,5008
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,123	–0,0891	0,3344
	Дни 113–140	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,677	1,3485	2,0058
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,333	0,9740	1,6922
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,104	–0,1036	0,3110
	Дни 141–168	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,808	1,4698	2,1458
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,987	0,6378	1,3361
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,144	–0,0821	0,3698
	Конец периода печения	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,791	1,4884	2,0932
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,056	0,7313	1,3809
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,113	–0,1149	0,3410

ФИГ. 126

Переменная/визит		Лечение	Да	Нет	Всего
Субъекты, достигшие аменореи (%)	Дни 1–28	Плацебо	1 (1,0)	96 (99,0)	97
		10 мг Соединения 1	2 (1,9)	101 (98,1)	103
		20 мг Соединения 1	2 (2,0)	98 (98,0)	100
		40 мг Соединения 1	1 (1,0)	102 (99,0)	103
		Лейпрорелин	3 (3,7)	78 (96,3)	81
	Дни 29–56	Плацебо	1 (1,0)	95 (99,0)	96
		10 мг Соединения 1	20 (19,4)	83 (80,6)	103
		20 мг Соединения 1	54 (54,5)	45 (45,5)	99
		40 мг Соединения 1	91 (90,1)	10 (9,9)	101
		Лейпрорелин	67 (84,8)	12 (15,2)	79
	Дни 57–84	Плацебо	3 (3,2)	92 (96,8)	95
		10 мг Соединения 1	28 (27,7)	73 (72,3)	101
		20 мг Соединения 1	56 (59,6)	38 (40,4)	94
		40 мг Соединения 1	95 (94,1)	6 (5,9)	101
		Лейпрорелин	78 (100)	0 (0,0)	78
	Дни 85–112	Плацебо	3 (3,9)	74 (96,1)	77
		10 мг Соединения 1	21 (25,0)	63 (75,0)	84
		20 мг Соединения 1	43 (55,1)	35 (44,9)	78
		40 мг Соединения 1	83 (93,3)	6 (6,7)	89
		Лейпрорелин	69 (100)	0 (0,0)	69

ФИГ. 127A

Переменная/визит		Лечение	Да	Нет	Всего
	Дни 113–140	Плацебо	2	73	75
			(2,7)	(97,3)	
		10 мг Соединения 1	26	58	84
			(31,0)	(69,0)	
		20 мг Соединения 1	40	37	77
			(51,9)	(48,1)	
		40 мг Соединения 1	83	6	89
			(93,3)	(6,7)	
		Лейпрорелин	68	0	68
			(100)	(0,0)	
	Дни 141–168	Плацебо	3	68	71
			(4,2)	(95,8)	
		10 мг Соединения 1	23	57	80
			(28,8)	(71,3)	
		20 мг Соединения 1	47	30	77
			(61,0)	(39,0)	
		40 мг Соединения 1	82	6	88
			(93,2)	(6,8)	
		Лейпрорелин	63	0	63
			(100)	(0,0)	
	Конец периода лечения	Плацебо	4	93	97
			(4,1)	(95,9)	
		10 мг Соединения 1	23	80	103
			(22,3)	(77,7)	
		20 мг Соединения 1	54	46	100
			(54,0)	(46,0)	
		40 мг Соединения 1	94	9	103
			(91,3)	(8,7)	
		Лейпрорелин	79	2	81
			(97,5)	(2,5)	

ФИГ. 127B

Переменная			Оценка	95% ДИ	
				Нижний	Верхний
Доля субъектов, достигших аменореи (%)	Дни 1–28	10 мг Соединения 1 — Лейпропрелин	–1,8	–6,663	3,139
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–1,7	–6,648	3,240
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–2,7	–7,261	1,795
	Дни 29–56	10 мг Соединения 1 — Лейпропрелин	–65,4	–76,393	–54,393
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–30,3	–42,868	–17,661
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	5,3	–4,538	15,116
	Дни 57–84	10 мг Соединения 1 — Лейпропрелин	–72,3	–81,007	–63,547
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–40,4	–50,346	–30,505
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–5,9	–10,551	–1,331
	Дни 85–112	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–75,0	–84,260	–65,740
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–44,9	–55,909	–33,834
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–6,7	–11,951	–1,532
	Дни 113–140	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–69,0	–78,934	–59,161
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–48,1	–59,211	–36,892
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–6,7	–11,951	–1,532
	Дни 141–168	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–71,3	–81,168	–61,332
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–39,0	–49,853	–28,069
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–6,8	–12,084	–1,552
	Конец периода лечения	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–75,2	–83,925	–66,477
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–43,5	–53,867	–33,194
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–6,3	–12,684	0,147

ФИГ. 128

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Боль	Исходное значение	Плацебо	97	24,84	20,022	0,0	20,50	97,7
		10 мг Соединения 1	103	28,58	21,806	0,0	22,70	93,2
		20 мг Соединения 1	100	26,73	18,610	0,0	23,85	72,7
		40 мг Соединения 1	103	28,93	20,148	0,0	25,00	75,0
		Лейпрорелин	81	26,52	19,592	0,0	22,70	86,4
	Неделя 4	Плацебо	96	22,99	19,709	0,0	19,35	97,7
		10 мг Соединения 1	103	17,74	19,520	0,0	11,40	90,9
		20 мг Соединения 1	99	15,11	17,042	0,0	9,10	79,5
		40 мг Соединения 1	102	14,44	17,771	0,0	9,10	81,8
		Лейпрорелин	81	16,10	18,740	0,0	9,10	90,9
	Неделя 8	Плацебо	95	19,93	18,735	0,0	15,90	97,7
		10 мг Соединения 1	103	13,83	17,348	0,0	9,10	93,2
		20 мг Соединения 1	96	8,24	11,376	0,0	4,50	52,3
		40 мг Соединения 1	101	4,86	10,129	0,0	0,00	47,7
		Лейпрорелин	79	6,85	11,940	0,0	0,00	52,3
	Неделя 12	Плацебо	93	19,35	21,539	0,0	13,60	88,6
		10 мг Соединения 1	101	10,53	13,845	0,0	4,50	61,4
		20 мг Соединения 1	92	8,99	15,187	0,0	0,00	61,4
		40 мг Соединения 1	101	3,26	9,343	0,0	0,00	47,7
		Лейпрорелин	76	3,83	9,401	0,0	0,00	52,3
	Неделя 16	Плацебо	75	16,79	14,857	0,0	15,90	61,4
		10 мг Соединения 1	84	9,69	12,436	0,0	4,50	56,8
		20 мг Соединения 1	78	7,66	13,069	0,0	0,0	70,5
		40 мг Соединения 1	89	3,12	7,758	0,0	0,0	34,1
		Лейпрорелин	69	3,03	8,204	0,0	0,0	45,5
	Неделя 20	Плацебо	74	19,65	18,911	0,0	13,60	75,0
		10 мг Соединения 1	81	10,38	12,709	0,0	6,80	65,9
		20 мг Соединения 1	77	6,97	11,889	0,0	0,00	50,0
		40 мг Соединения 1	87	3,19	10,918	0,0	0,00	77,3
		Лейпрорелин	64	1,70	5,665	0,0	0,00	29,5
	Неделя 24	Плацебо	68	18,85	18,389	0,0	13,60	77,3
		10 мг Соединения 1	79	10,38	15,386	0,0	4,50	75,0
		20 мг Соединения 1	74	6,42	11,181	0,0	0,00	52,3
		40 мг Соединения 1	87	2,43	6,292	0,0	0,00	29,5
		Лейпрорелин	61	1,23	4,223	0,0	0,00	27,3

ФИГ. 129

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Контроль и бессилие	Исходное значение	Плацебо	97	25,77	20,815	0,0	20,80	91,7
		10 мг Соединения 1	103	27,43	23,010	0,0	20,80	91,7
		20 мг Соединения 1	100	28,63	22,530	0,0	25,00	100,0
		40 мг Соединения 1	103	25,85	21,239	0,0	20,80	91,7
		Лейпрорелин	81	27,83	22,904	0,0	20,80	100,0
	Неделя 4	Плацебо	96	21,18	19,592	0,0	16,70	95,8
		10 мг Соединения 1	103	18,94	19,949	0,0	12,50	91,7
		20 мг Соединения 1	99	20,75	22,674	0,0	12,50	100,0
		40 мг Соединения 1	102	17,48	18,537	0,0	8,30	87,5
		Лейпрорелин	81	18,42	20,687	0,0	12,50	91,7
	Неделя 8	Плацебо	95	18,60	17,984	0,0	12,50	66,7
		10 мг Соединения 1	103	16,43	20,952	0,0	8,30	100,0
		20 мг Соединения 1	96	14,46	17,038	0,0	8,30	66,7
		40 мг Соединения 1	101	9,78	14,515	0,0	4,20	70,8
		Лейпрорелин	79	12,03	17,227	0,0	4,20	79,2
	Неделя 12	Плацебо	93	17,70	18,076	0,0	12,50	79,2
		10 мг Соединения 1	101	13,62	16,733	0,0	8,30	70,8
		20 мг Соединения 1	92	14,54	18,719	0,0	8,30	75,0
		40 мг Соединения 1	101	8,46	14,121	0,0	4,20	75,0
		Лейпрорелин	76	9,10	14,793	0,0	4,20	75,0
	Неделя 16	Плацебо	75	16,06	16,772	0,0	8,30	75,0
		10 мг Соединения 1	84	11,91	15,241	0,0	4,20	75,0
		20 мг Соединения 1	78	11,97	15,622	0,0	4,20	79,2
		40 мг Соединения 1	89	6,32	9,887	0,0	0,00	37,5
		Лейпрорелин	69	9,73	14,618	0,0	4,20	70,8
	Неделя 20	Плацебо	74	20,16	20,495	0,0	12,50	91,7
		10 мг Соединения 1	81	11,94	14,987	0,0	4,20	70,8
		20 мг Соединения 1	77	8,61	12,564	0,0	4,20	66,7
		40 мг Соединения 1	87	6,52	13,063	0,0	0,00	66,7
		Лейпрорелин	64	6,64	10,799	0,0	0,00	50,0
	Неделя 24	Плацебо	68	18,87	20,457	0,0	12,50	75,0
		10 мг Соединения 1	79	11,35	15,428	0,0	4,20	66,7
		20 мг Соединения 1	74	10,53	13,777	0,0	4,20	50,0
		40 мг Соединения 1	87	5,61	9,672	0,0	0,00	41,7
		Лейпрорелин	61	5,60	10,698	0,0	0,00	50,0

ФИГ. 130

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Эмоциональное благополучие	Исходное значение	Плацебо	97	22,98	19,976	0,0	16,70	83,3
		10 мг Соединения 1	103	21,81	20,092	0,0	16,70	87,5
		20 мг Соединения 1	100	23,75	19,336	0,0	20,80	75,0
		40 мг Соединения 1	103	20,39	17,502	0,0	16,70	100,0
		Лейпрорелин	81	21,19	19,056	0,0	16,70	95,8
	Неделя 4	Плацебо	96	21,06	20,584	0,0	16,70	91,7
		10 мг Соединения 1	103	15,54	17,592	0,0	8,30	75,0
		20 мг Соединения 1	99	20,03	19,487	0,0	16,70	87,5
		40 мг Соединения 1	102	15,28	16,338	0,0	12,50	87,5
		Лейпрорелин	81	15,28	17,840	0,0	8,30	91,7
	Неделя 8	Плацебо	95	18,42	20,070	0,0	12,50	87,5
		10 мг Соединения 1	103	14,41	17,245	0,0	8,30	66,7
		20 мг Соединения 1	96	15,54	16,770	0,0	12,50	79,2
		40 мг Соединения 1	101	11,10	14,652	0,0	4,20	58,3
		Лейпрорелин	79	14,25	19,114	0,0	8,30	91,7
	Неделя 12	Плацебо	93	16,40	19,568	0,0	8,30	87,5
		10 мг Соединения 1	101	13,66	16,183	0,0	8,30	62,5
		20 мг Соединения 1	92	15,40	18,695	0,0	8,30	87,5
		40 мг Соединения 1	101	10,23	13,708	0,0	4,20	58,3
		Лейпрорелин	76	12,89	18,744	0,0	4,20	83,3
	Неделя 16	Плацебо	75	16,89	19,884	0,0	8,30	87,5
		10 мг Соединения 1	84	12,00	15,632	0,0	4,20	66,7
		20 мг Соединения 1	78	13,14	16,101	0,0	8,30	83,3
		40 мг Соединения 1	89	8,62	13,218	0,0	0,00	54,2
		Лейпрорелин	69	12,02	17,804	0,0	4,20	91,7
	Неделя 20	Плацебо	74	17,46	20,340	0,0	8,30	91,7
		10 мг Соединения 1	81	12,24	14,438	0,0	8,30	54,2
		20 мг Соединения 1	77	10,34	12,177	0,0	4,20	50,0
		40 мг Соединения 1	87	8,14	12,581	0,0	0,00	54,2
		Лейпрорелин	64	9,05	15,117	0,0	0,00	66,7
	Неделя 24	Плацебо	68	15,93	18,377	0,0	10,40	62,5
		10 мг Соединения 1	79	12,56	16,913	0,0	4,20	58,3
		20 мг Соединения 1	74	10,19	12,900	0,0	4,20	50,0
		40 мг Соединения 1	87	7,86	13,104	0,0	0,00	58,3
		Лейпрорелин	61	9,43	16,316	0,0	0,00	66,7

ФИГ. 131

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Социальная поддержка	Исходное значение	Плацебо	97	17,67	19,993	0,0	12,50	100,0
		10 мг Соединения 1	103	16,52	17,697	0,0	12,50	62,5
		20 мг Соединения 1	100	19,96	20,622	0,0	12,50	81,3
		40 мг Соединения 1	103	15,73	18,689	0,0	12,50	75,0
		Лейпрорелин	81	17,07	20,306	0,0	12,50	81,3
	Неделя 4	Плацебо	96	17,59	20,491	0,0	20,50	75,0
		10 мг Соединения 1	103	12,70	16,129	0,0	6,30	62,5
		20 мг Соединения 1	99	15,61	20,416	0,0	6,30	81,3
		40 мг Соединения 1	102	12,89	17,832	0,0	6,30	93,8
		Лейпрорелин	81	13,98	19,071	0,0	6,30	81,3
	Неделя 8	Плацебо	95	14,75	18,309	0,0	6,30	68,8
		10 мг Соединения 1	103	11,85	17,043	0,0	6,30	81,3
		20 мг Соединения 1	96	13,04	18,654	0,0	0,00	81,3
		40 мг Соединения 1	101	9,91	16,142	0,0	0,00	68,8
		Лейпрорелин	79	13,38	21,156	0,0	0,00	100,0
	Неделя 12	Плацебо	93	14,33	19,740	0,0	6,30	75,0
		10 мг Соединения 1	101	9,67	14,895	0,0	0,00	56,3
		20 мг Соединения 1	92	11,50	18,360	0,0	6,30	93,8
		40 мг Соединения 1	101	8,92	14,297	0,0	0,00	81,3
		Лейпрорелин	76	10,62	17,658	0,0	0,00	68,8
	Неделя 16	Плацебо	75	13,43	19,381	0,0	6,30	75,0
		10 мг Соединения 1	84	8,87	14,438	0,0	0,00	75,0
		20 мг Соединения 1	78	11,79	19,119	0,0	0,00	81,3
		40 мг Соединения 1	89	6,40	12,823	0,0	0,00	62,5
		Лейпрорелин	69	10,43	19,792	0,0	0,00	93,8
	Неделя 20	Плацебо	74	13,19	19,348	0,0	6,30	81,3
		10 мг Соединения 1	81	8,58	14,448	0,0	0,00	68,8
		20 мг Соединения 1	77	9,51	16,344	0,0	0,00	75,0
		40 мг Соединения 1	87	6,12	11,952	0,0	0,00	62,5
		Лейпрорелин	64	8,02	14,507	0,0	0,00	56,3
	Неделя 24	Плацебо	68	15,00	21,532	0,0	6,30	81,3
		10 мг Соединения 1	79	8,79	14,252	0,0	0,00	62,5
		20 мг Соединения 1	74	8,71	14,960	0,0	0,00	68,8
		40 мг Соединения 1	87	5,69	11,472	0,0	0,00	68,8
		Лейпрорелин	61	7,80	15,134	0,0	0,00	56,3

ФИГ. 132

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Самооценка	Исходное значение	Плацебо	97	19,41	22,203	0,0	8,30	100,0
		10 мг Соединения 1	103	15,86	16,690	0,0	16,70	75,0
		20 мг Соединения 1	100	15,66	18,133	0,0	8,30	83,3
		40 мг Соединения 1	103	14,97	18,686	0,0	8,30	75,0
		Лейпрорелин	81	16,25	21,886	0,0	8,30	100,0
	Неделя 4	Плацебо	96	18,75	21,864	0,0	8,30	83,3
		10 мг Соединения 1	103	12,62	15,650	0,0	8,30	66,7
		20 мг Соединения 1	99	11,86	16,838	0,0	8,30	83,3
		40 мг Соединения 1	102	11,76	15,968	0,0	8,30	75,0
		Лейпрорелин	81	13,06	20,324	0,0	8,30	100,0
	Неделя 8	Плацебо	95	15,43	20,306	0,0	8,30	91,7
		10 мг Соединения 1	103	10,60	14,300	0,0	0,00	83,3
		20 мг Соединения 1	96	9,03	15,040	0,0	0,00	91,7
		40 мг Соединения 1	101	8,25	15,609	0,0	0,00	83,3
		Лейпрорелин	79	11,49	19,124	0,0	0,00	100,0
	Неделя 12	Плацебо	93	15,59	20,897	0,0	8,30	91,7
		10 мг Соединения 1	101	10,40	14,502	0,0	0,00	58,3
		20 мг Соединения 1	92	9,87	15,720	0,0	0,00	75,0
		40 мг Соединения 1	101	6,76	13,626	0,0	0,00	83,3
		Лейпрорелин	76	10,74	18,554	0,0	0,00	100,0
	Неделя 16	Плацебо	75	15,22	20,061	0,0	8,30	83,3
		10 мг Соединения 1	84	8,93	12,990	0,0	0,00	50,0
		20 мг Соединения 1	78	9,08	15,329	0,0	0,00	75,0
		40 мг Соединения 1	89	4,68	10,432	0,0	0,00	58,3
		Лейпрорелин	69	9,90	18,813	0,0	0,00	83,3
	Неделя 20	Плацебо	74	15,20	20,243	0,0	8,30	75,0
		10 мг Соединения 1	81	9,26	14,196	0,0	0,00	66,7
		20 мг Соединения 1	77	7,14	12,662	0,0	0,00	50,0
		40 мг Соединения 1	87	5,26	10,639	0,0	0,00	58,3
		Лейпрорелин	64	9,11	19,287	0,0	0,00	100,0
	Неделя 24	Плацебо	68	14,95	19,074	0,0	8,30	75,0
		10 мг Соединения 1	79	9,81	14,045	0,0	0,00	58,3
		20 мг Соединения 1	74	7,21	12,288	0,0	0,00	50,0
		40 мг Соединения 1	87	5,17	11,094	0,0	0,00	58,3
		Лейпрорелин	61	7,92	17,576	0,0	0,00	100,0

ФИГ. 133

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Изменение боли относительно исходного уровня	Неделя 4	Плацебо	96	−1,85	17,661	−63,6	−2,30	47,7
		10 мг Соединения 1	103	−10,83	16,514	−72,8	−9,10	45,4
		20 мг Соединения 1	99	−11,75	17,853	−70,5	−11,40	43,2
		40 мг Соединения 1	102	−14,60	17,987	−68,2	−11,40	31,8
		Лейпрорелин	81	−10,41	16,720	−84,1	−9,10	27,2
	Неделя 8	Плацебо	95	−4,86	16,816	−68,2	−4,50	43,2
		10 мг Соединения 1	103	−14,74	19,705	−75,0	−13,60	27,2
		20 мг Соединения 1	96	−16,18	18,264	−72,7	−15,90	15,9
		40 мг Соединения 1	101	−23,74	20,122	−72,7	−22,70	22,7
		Лейпрорелин	79	−19,91	19,952	−84,1	−15,90	22,8
	Неделя 12	Плацебо	93	−5,58	18,988	−54,5	−6,80	88,6
		10 мг Соединения 1	101	−18,32	19,758	−90,9	−13,70	22,8
		20 мг Соединения 1	92	−17,76	20,355	−72,7	−15,90	45,4
		40 мг Соединения 1	101	−25,34	20,865	−75,0	−22,70	40,9
		Лейпрорелин	76	−23,15	20,410	−86,4	−18,20	9,1
	Неделя 16	Плацебо	75	−7,39	14,857	−36,4	−6,80	34,1
		10 мг Соединения 1	84	−17,64	20,071	−81,8	−14,75	36,4
		20 мг Соединения 1	78	−19,64	18,587	−72,7	−15,90	4,6
		40 мг Соединения 1	89	−25,89	20,561	−72,7	−22,70	18,2
		Лейпрорелин	69	−23,95	20,089	−86,4	−18,20	6,8
	Неделя 20	Плацебо	74	−4,58	21,259	−61,3	−4,60	63,6
		10 мг Соединения 1	81	−16,67	19,786	−75,0	−15,90	25,0
		20 мг Соединения 1	77	−19,77	18,717	−72,7	−18,20	18,2
		40 мг Соединения 1	87	−25,58	22,338	−75,0	−22,70	65,9
		Лейпрорелин	64	−25,32	20,816	−86,4	−19,35	4,5
	Неделя 24	Плацебо	68	−5,41	18,421	−65,9	−6,80	61,4
		10 мг Соединения 1	79	−16,98	20,286	−81,8	−15,90	36,6
		20 мг Соединения 1	74	−20,58	19,650	−72,7	−17,00	25,0
		40 мг Соединения 1	87	−25,94	19,902	−75,0	−22,70	2,3
		Лейпрорелин	61	−26,38	20,341	−86,4	−20,50	0,0

ФИГ. 134

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Изменение контроля и бессилия относительно исходного уровня	Неделя 4	Плацебо	96	−4,60	17,712	−75,0	−4,20	45,9
		10 мг Соединения 1	103	−8,49	14,523	−58,3	−8,30	25,0
		20 мг Соединения 1	99	−8,08	18,647	−70,8	−8,30	50,0
		40 мг Соединения 1	102	−8,54	14,986	−58,3	−4,20	20,8
		Лейпрорелин	81	−9,41	16,384	−95,8	−8,30	25,0
	Неделя 8	Плацебо	95	−7,14	16,600	−54,1	−4,20	54,1
		10 мг Соединения 1	103	−11,00	19,477	−70,8	−8,30	41,7
		20 мг Соединения 1	96	−14,41	21,804	−91,7	−12,50	37,5
		40 мг Соединения 1	101	−15,92	21,883	−83,4	−12,50	29,2
		Лейпрорелин	79	−16,30	24,343	−95,8	−16,70	54,2
	Неделя 12	Плацебо	93	−8,20	18,740	−75,0	−8,30	66,7
		10 мг Соединения 1	101	−13,70	18,709	−87,5	−8,30	20,8
		20 мг Соединения 1	92	−14,58	23,593	−95,8	−10,45	33,3
		40 мг Соединения 1	101	−17,24	22,478	−83,4	−12,50	41,7
		Лейпрорелин	76	−19,58	23,265	−95,8	−16,70	45,9
	Неделя 16	Плацебо	75	−9,28	17,040	−83,4	−8,30	33,4
		10 мг Соединения 1	84	−13,09	17,510	−66,7	−8,40	45,8
		20 мг Соединения 1	78	−16,42	22,581	−91,7	−12,50	33,3
		40 мг Соединения 1	89	−20,27	21,542	−91,7	−12,50	12,5
		Лейпрорелин	69	−19,20	23,100	−95,8	−16,70	41,6
	Неделя 20	Плацебо	74	−5,29	17,976	−50,0	−4,20	41,7
		10 мг Соединения 1	81	−12,96	16,668	−66,7	−8,30	16,6
		20 мг Соединения 1	77	−21,31	21,081	−91,7	−16,70	8,4
		40 мг Соединения 1	87	−20,35	23,908	−83,4	−16,70	66,7
		Лейпрорелин	64	−22,99	21,734	−91,7	−16,70	8,3
	Неделя 24	Плацебо	68	−6,92	15,848	−54,2	−8,30	37,5
		10 мг Соединения 1	79	−13,97	17,502	−66,7	−8,30	29,1
		20 мг Соединения 1	74	−20,04	21,880	−91,7	−14,55	16,7
		40 мг Соединения 1	87	−20,88	21,676	−83,4	−12,50	12,5
		Лейпрорелин	61	−24,80	23,839	−95,8	−16,70	8,3

ФИГ. 135

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Изменение эмоционального благополучия относительно исходного уровня	Неделя 4	Плацебо	96	−1,99	15,074	−37,5	−4,10	75,0
		10 мг Соединения 1	103	−6,27	11,503	−54,2	−4,20	16,7
		20 мг Соединения 1	99	−3,79	14,697	−58,3	−4,10	29,2
		40 мг Соединения 1	102	−5,14	13,415	−62,5	−4,15	29,2
		Лейпрорелин	81	−5,91	14,628	−87,5	−4,20	25,0
	Неделя 8	Плацебо	95	−4,65	13,617	−54,1	−4,10	29,2
		10 мг Соединения 1	103	−7,40	15,725	−54,2	−4,20	50,0
		20 мг Соединения 1	96	−8,55	15,224	−54,1	−8,30	25,0
		40 мг Соединения 1	101	−9,48	17,230	−100,0	−4,20	25,0
		Лейпрорелин	79	−7,33	16,324	−70,8	−4,20	41,7
	Неделя 12	Плацебо	93	−6,27	14,482	−75,0	−4,20	20,9
		10 мг Соединения 1	101	−8,29	16,442	−58,3	−4,20	33,3
		20 мг Соединения 1	92	−8,88	18,620	−58,3	−4,20	41,7
		40 мг Соединения 1	101	−10,35	17,767	−95,8	−8,30	33,3
		Лейпрорелин	76	−8,77	17,253	−83,3	−8,30	45,8
	Неделя 16	Плацебо	75	−5,33	16,004	−54,1	−4,20	45,8
		10 мг Соединения 1	84	−8,68	15,495	−58,3	−4,20	37,5
		20 мг Соединения 1	78	−12,13	18,008	−66,7	−8,30	16,7
		40 мг Соединения 1	89	−12,35	16,716	−83,3	−8,30	12,5
		Лейпрорелин	69	−9,36	15,774	−79,2	−8,30	29,2
	Неделя 20	Плацебо	74	−4,84	16,949	−54,1	−4,20	45,8
		10 мг Соединения 1	81	−8,29	14,396	−50,0	−4,20	29,1
		20 мг Соединения 1	77	−14,34	15,825	−58,3	−8,40	20,8
		40 мг Соединения 1	87	−13,17	16,899	−75,0	−8,30	33,3
		Лейпрорелин	64	−12,18	16,646	−70,8	−8,30	33,3
	Неделя 24	Плацебо	68	−6,74	17,669	−58,4	−4,20	45,8
		10 мг Соединения 1	79	−8,38	15,918	−58,3	−4,20	41,6
		20 мг Соединения 1	74	−15,37	17,858	−66,6	−12,50	20,8
		40 мг Соединения 1	87	−13,26	16,316	−62,5	−8,30	16,7
		Лейпрорелин	61	−12,37	18,332	−87,5	−8,30	29,2

ФИГ. 136

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Изменение социальной поддержки относительно исходного уровня	Неделя 4	Плацебо	96	−0,26	15,253	−50,0	0,00	75,0
		10 мг Соединения 1	103	−3,82	12,010	−37,5	0,00	37,5
		20 мг Соединения 1	99	−4,11	16,006	−62,5	0,00	56,2
		40 мг Соединения 1	102	−2,76	12,273	−37,5	0,00	37,5
		Лейпрорелин	81	−3,09	12,346	−62,5	0,00	31,3
	Неделя 8	Плацебо	95	−3,09	13,426	−56,2	0,00	37,5
		10 мг Соединения 1	103	−4,68	11,640	−37,5	0,00	31,3
		20 мг Соединения 1	96	−6,77	15,255	−43,8	−6,25	43,8
		40 мг Соединения 1	101	−5,82	13,621	−56,3	0,00	18,7
		Лейпрорелин	79	−3,96	17,624	−62,5	0,00	62,5
	Неделя 12	Плацебо	93	−3,23	14,591	−50,0	0,00	43,8
		10 мг Соединения 1	101	−6,57	10,290	−43,7	−6,30	18,8
		20 мг Соединения 1	92	−8,43	16,950	−43,8	−6,30	31,3
		40 мг Соединения 1	101	−6,81	15,189	−56,3	0,00	18,8
		Лейпрорелин	76	−6,75	16,355	−62,5	0,00	25,0
	Неделя 16	Плацебо	75	−3,92	13,587	−50,0	0,00	37,5
		10 мг Соединения 1	84	−7,23	10,829	−37,5	−6,30	25,0
		20 мг Соединения 1	75	−10,02	16,746	−50,0	−6,30	31,3
		40 мг Соединения 1	89	−9,35	17,433	−62,5	−6,20	31,3
		Лейпрорелин	69	−6,44	16,778	−62,5	0,00	25,0
	Неделя 20	Плацебо	74	−4,14	15,603	−62,5	0,00	43,8
		10 мг Соединения 1	81	−7,34	11,304	−37,5	−6,30	18,8
		20 мг Соединения 1	77	−11,94	16,479	−56,3	−6,30	18,7
		40 мг Соединения 1	87	−9,92	15,826	−62,5	−6,20	18,8
		Лейпрорелин	64	−9,38	16,709	−62,5	0,00	6,3
	Неделя 24	Плацебо	68	−3,21	16,612	−62,5	0,00	43,8
		10 мг Соединения 1	79	−7,52	10,840	−43,7	−6,30	12,5
		20 мг Соединения 1	74	−13,44	17,055	−62,5	−6,30	25,0
		40 мг Соединения 1	87	−10,28	17,109	−75,0	−6,20	25,0
		Лейпрорелин	61	−10,46	17,923	−62,5	−6,30	25,0

ФИГ. 137

Переменная/визит		Лечение	Сводная статистика					
			N	Среднее	СО	Мин.	Срединное значение	Макс.
Изменение самооценки относительно исходного уровня	Неделя 4	Плацебо	96	–0,78	14,099	–58,3	0,00	50,0
		10 мг Соединения 1	103	–3,24	11,509	–33,4	0,00	41,7
		20 мг Соединения 1	99	–3,54	11,550	–41,7	0,00	33,3
		40 мг Соединения 1	102	–3,27	12,750	–58,3	0,00	25,0
		Лейпрорелин	81	–3,19	12,940	–50,0	0,00	25,0
	Неделя 8	Плацебо	95	–4,12	14,837	–75,0	0,00	33,4
		10 мг Соединения 1	103	–5,26	10,881	–33,4	0,00	16,7
		20 мг Соединения 1	96	–6,77	13,911	–75,0	0,00	16,7
		40 мг Соединения 1	101	–6,94	17,082	–66,7	0,00	33,3
		Лейпрорелин	79	–5,17	15,113	–58,3	0,00	25,0
	Неделя 12	Плацебо	93	–3,94	16,421	–75,0	0,00	41,7
		10 мг Соединения 1	101	–5,53	11,562	–33,4	0,00	25,0
		20 мг Соединения 1	92	–6,34	14,895	–58,3	4,15	41,7
		40 мг Соединения 1	101	–8,42	16,184	–66,7	0,00	33,3
		Лейпрорелин	76	–6,14	16,350	–58,3	0,00	50,0
	Неделя 16	Плацебо	75	–4,22	14,519	–75,0	0,00	33,3
		10 мг Соединения 1	84	–6,55	11,059	–33,4	0,00	25,0
		20 мг Соединения 1	78	–8,87	16,080	–75,0	–8,30	25,0
		40 мг Соединения 1	89	–10,12	18,098	–66,7	0,00	25,0
		Лейпрорелин	69	–6,40	15,997	–66,7	0,00	33,4
	Неделя 20	Плацебо	74	–4,39	15,674	–83,3	0,00	33,3
		10 мг Соединения 1	81	–6,07	11,933	–33,4	0,00	50,0
		20 мг Соединения 1	77	–10,07	16,017	–75,0	–8,30	16,7
		40 мг Соединения 1	87	–9,87	17,679	–75,0	–8,30	25,0
		Лейпрорелин	64	–7,81	16,659	–75,0	0,00	25,0
	Неделя 24	Плацебо	68	–5,39	15,421	–83,3	0,00	33,3
		10 мг Соединения 1	79	–5,91	12,811	–41,7	0,00	41,6
		20 мг Соединения 1	74	–10,59	15,256	–75,0	–8,30	16,7
		40 мг Соединения 1	87	–9,68	17,744	–75,0	0,00	25,0
		Лейпрорелин	61	–9,42	15,553	–58,3	0,00	25,0

ФИГ. 138

Переменная/визит			Разн.	95% ДИ	
				Нижний	Верхний
Изменение боли относительно исходного уровня	Неделя 4	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	-0,42	-5,286	4,445
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	-1,34	-6,467	3,794
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	-4,18	-9,303	0,939
	Неделя 8	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	5,17	-0,679	11,015
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	1,73	-3,950	7,439
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	-3,83	-9,774	2,110
	Неделя 12	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	4,83	-1,173	10,838
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	5,39	-0,847	11,627
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	-2,19	-8,383	4,007
	Неделя 16	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	6,31	-0,139	12,752
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	4,31	-1,993	1,620
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	-1,94	-8,393	4,506
	Неделя 20	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	8,66	1,962	15,349
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	5,55	-1,0,7	12,138
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	-0,25	-7,317	6,810
	Неделя 24	10 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	9,40	2,557	16,247
		20 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	5,80	-1,024	12,634
		40 мг Соединения 1 — Лейпрорелин	0,44	-6,190	7,067

ФИГ. 139

Переменная/визит			Разн.	95% ДИ	
				Нижний	Верхний
Изменение контроля и бессилия относительно исходного уровня	Неделя 4	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,93	–3,578	5,429
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,33	–3,890	6,556
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,88	–3,709	5,464
	Неделя 8	10 мг Соединения 1 — Лейпролрелин	5,30	–1,114	11,706
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,89	–5,001	8,781
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,38	–6,438	7,192
	Неделя 12	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	5,88	–0,346	12,112
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	5,00	–2,177	12,174
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	2,34	–4,496	9,181
	Неделя 16	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	6,11	–0,382	12,599
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,78	–6,678	8,234
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–1,07	–8,116	5,973
	Неделя 20	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	10,03	3,723	16,329
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,67	–5,477	8,823
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	2,64	–4,852	10,126
	Неделя 24	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	10,83	3,918	17,735
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	4,76	–3,037	12,551
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	3,92	–3,531	11,380

ФИГ. 140

Переменная/визит			Разн.	95% ДИ	
				Нижний	Верхний
Изменение эмоционального благополучия относительно исходного уровня	Неделя 4	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	-0,36	-4,158	3,443
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	2,12	-2,212	6,460
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,77	-3,329	4,872
	Неделя 8	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	-0,08	-4,793	4,643
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	-1,22	-5,937	3,495
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	-2,16	-7,147	2,835
	Неделя 12	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,48	-4,556	5,510
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	-0,11	-5,620	5,407
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	-1,58	-6,843	3,675
	Неделя 16	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,67	-4,341	5,688
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	-2,77	-8,320	2,784
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	-3,00	-8,164	2,172
	Неделя 20	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	3,89	-1,212	8,989
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	-2,16	-7,581	3,256
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	-0,99	-6,457	4,472
	Неделя 24	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	3,98	-1,752	9,713
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	-3,00	-9,187	3,178
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	-0,90	-6,567	4,769

ФИГ. 141

Переменная/визит			Разн.	95% ДИ	
				Нижний	Верхний
Изменение социальной поддержки относительно исходного уровня	Неделя 4	10 мг Соединения 1 — Лейпролрелин	–0,74	–4,298	2,827
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–1,02	–5,298	3,262
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,33	–3,282	3,945
	Неделя 8	10 мг Соединения 1 — Лейпролрелин	–0,72	–5,006	3,575
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–2,81	–7,720	2,094
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–1,86	–6,456	2,734
	Неделя 12	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,18	–3,786	4,147
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–1,68	–6,786	3,426
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,06	–4,769	4,641
	Неделя 16	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,79	–5,228	3,650
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–3,59	–9,062	1,888
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–2,91	–8,345	2,523
	Неделя 20	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	2,04	–2,568	6,653
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–2,56	–8,108	2,984
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,54	–5,813	4,733
	Неделя 24	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	2,93	–1,905	7,772
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–2,98	–8,950	2,989
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,18	–5,581	5,937

ФИГ. 142

Переменная/визит			Разн.	95% ДИ	
				Нижний	Верхний
Изменение самооценки относительно исходного уровня	Неделя 4	10 мг Соединения 1 — Лейпролрелин	–0,05	–3,612	3,513
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,35	–3,953	3,258
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,08	–3,851	3,688
	Неделя 8	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,09	–3,896	3,711
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–1,60	–5,938	2,736
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–1,77	–6,582	3,050
	Неделя 12	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	0,61	–3,532	4,751
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,20	–4,969	4,561
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–2,28	–7,154	2,589
	Неделя 16	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,15	–4,482	4,190
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–2,47	–7,705	2,775
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–3,71	–9,167	1,741
	Неделя 20	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	1,74	–2,957	6,438
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–2,26	–7,712	3,198
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–2,06	–7,674	3,556
	Неделя 24	10 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	3,52	–1,226	8,257
		20 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–1,16	–6,425	4,104
		40 мг Соединения 1 – Лейпрорелин	–0,25	–5,825	5,316

ФИГ. 143

Опросник боли при эндометриозе

Оцените свой уровень боли. Обведите цифру, которая наилучшим образом описывает в **среднем** вашу боль при эндометриозе за последний месяц.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Нет боли

Боль настолько сильная, насколько это только возможно

ФИГ. 144

Модифицированная шкала оценки Biberoglu and Behrman

Для каждого из следующих трех симптомов отметьте кружок около пункта, который наилучшим образом описывает ваши ощущения за прошедшие 24 часа.

		Степень тяжести	Описание
1. Дисменорея	O_3	Сильная	Весь день в кровати, ограниченная дееспособность
	O_2	Средняя	Часть дня в кровати, небольшая потеря эффективности
	O_1	Легкая	Небольшая потеря эффективности
	O_0	Нет боли	Нет боли, связанной с менструацией, в течение предыдущих 24 часов
	O_9	Нет менструации	Менструация отсутствовала в течение предыдущих 4 часов

		Степень тяжести	Описание
2. Боль в области таза	O_3	Сильная	Требует сильных обезболивающих
	O_2	Средняя	Заметная боль в области таза
	O_1	Легкая	Редкая боль в области таза
	O_0	Нет боли	Боль в области таза отсутствовала в течение предыдущих 24 часов

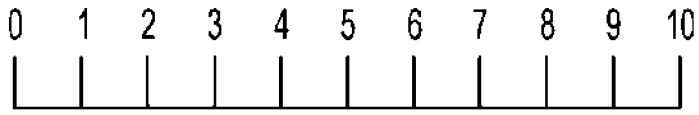
		Степень тяжести	Описание
3. Глубокая диспареуния	O_3	Сильная	Вы избегаете половых контактов из-за боли
	O_2	Средняя	Боль при половом акте, иногда настолько сильная, что акт приходится прерывать.
	O_1	Легкая	Переносимая боль
	O_0	Нет боли	Боль во время половых актов отсутствует
	O_9	Половые контакты отсутствуют	Половые контакты отсутствуют по другим причинам

ФИГ. 145

Шкала симптомов эндометриоза

Для ответа на следующий вопрос обведите число, которое максимально точно соответствует вашей оценке боли в области таза (не связанной с менструацией) за последние 24 часа.

1. Как вы бы оценили боль в области таза за последние 24 часа? Боль в области таза определяется как боль в нижней части живота, не связанная с менструальным циклом.



Нет боли — Боль настолько сильная, насколько это только возможно

2. В последние 24 часа у вас была менструация?

☐ Да ☐ Нет

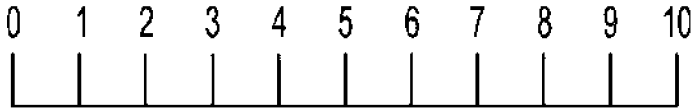
Если ответ на вопрос 2 «НЕТ», перейдите к вопросу 5.

3. Как бы вы описали количество крови при кровотечении за последние 24 часа по сравнению с нормальной менструацией?

☐Пятна ☐ Легкое кровотечение ☐ Умеренное кровотечение ☐ Обильное кровотечение

Для ответа на следующий вопрос обведите число, которое максимально точно соответствует вашей оценке боли в области таза, связанной с менструацией, за последние 24 часа.

4 Как вы бы оценили боль в области таза из-за менструации за последние 24 часа?



Нет боли — Боль настолько сильная, насколько это только возможно

5. За последние 24 часа был ли у вас вагинальный половой акт или попытки такого полового акта?

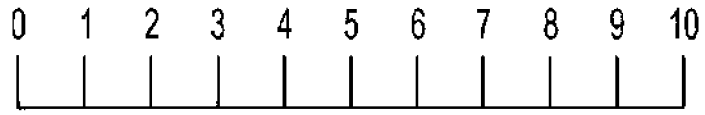
☐ Да ☐ Нет

Если ответ на вопрос 5 «НЕТ», перейдите к вопросу 7.

ФИГ. 146А

Для ответа на следующий вопрос обведите число, которое максимально точно соответствует вашей оценке боли в области таза во время вагинального полового акта.

6. Как бы вы оценили боль в области таза во время вагинального полового акта? Оценивайте только сексуальные контакты за последние 24 часа.



Нет боли — Боль настолько сильная, насколько это только возможно

Пожалуйста, перейдите к вопросу 8.

7. За последние 24 часа избегали ли вы вагинального полового акта, потому что ожидали, что он будет болезненным?

☐ Да ☐ Нет

8. Вы принимали какие-либо лекарства, чтобы облегчить боль из-за эндометриоза за последние 24 часа?

☐ Да ☐ Нет

Если ответ на вопрос 8 «НЕТ», перейдите к вопросу 10.

7. Пожалуйста, запишите лекарства, которые вы принимали для облегчения боли из-за эндометриоза за последние 24 часа. Лекарства могут включать в себя безрецептурные лекарства, растительные лекарственные препараты, витамины или добавки.

_____

_____

_____

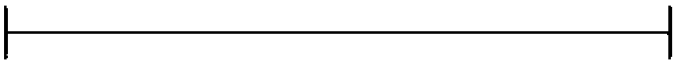
_____

_____

ФИГ. 146B

Для ответа на следующий вопрос поставьте вертикальную отметку на линии на уровне, который максимально точно соответствует вашей оценке боли в области таза (не связанной с менструацией) за последние 24 часа.

10. Как бы вы оценили боль в области таза за последние 24 часа? Боль в области таза определяется как боль в нижней части живота, не связанная с менструальным циклом.

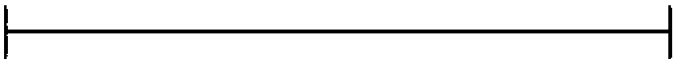


Нет боли

Боль настолько сильная, насколько это только возможно

Для ответа на следующий вопрос поставьте вертикальную отметку на линии на уровне, который максимально точно соответствует вашей оценке боли в области таза, связанной с менструацией, за последние 24 часа.

11. Как бы вы оценили боль в области таза из-за менструации в последние 24 часа?

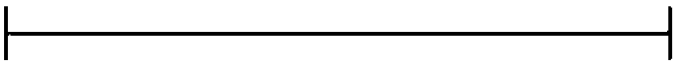


Нет боли

Боль настолько сильная, насколько это только возможно

Для ответа на следующий вопрос поставьте вертикальную отметку на линии на уровне, который максимально точно соответствует вашей оценке боли в области таза во время полового акта (если применимо).

12. Как бы вы оценили боль в области таза во время вагинального полового акта? Оценивайте только сексуальные контакты за последние 24 часа.

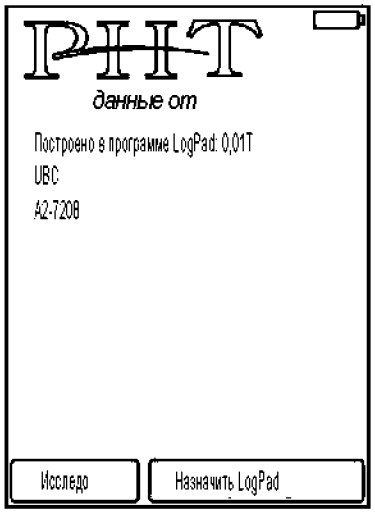


Нет боли

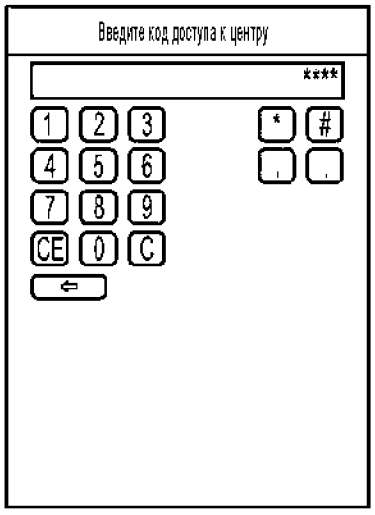
Боль настолько сильная, насколько это только возможно

ФИГ. 146C

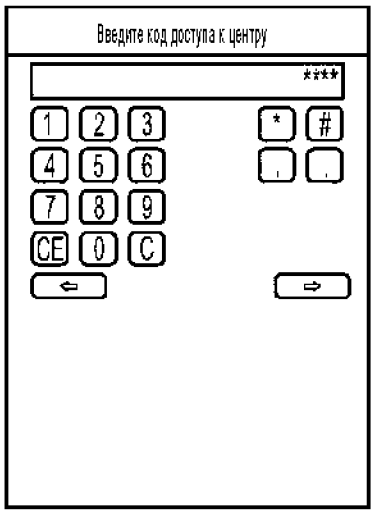
Назначение 1



Назначение 2



Назначение 3

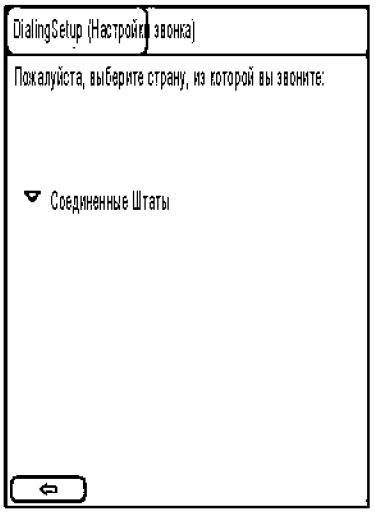


ФИГ. 147 А

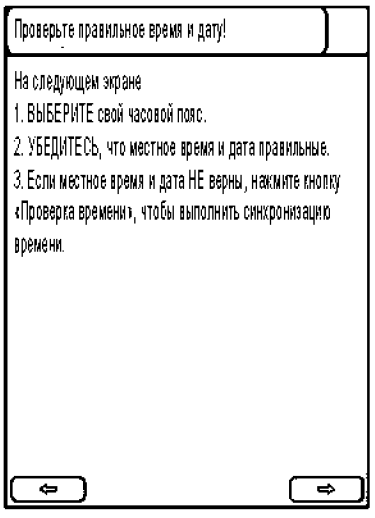
Назначение 4



Назначение 5

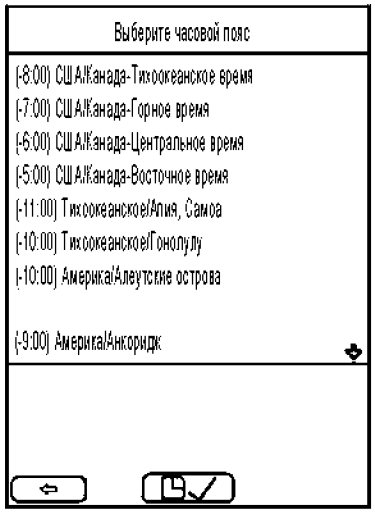


Назначение 6

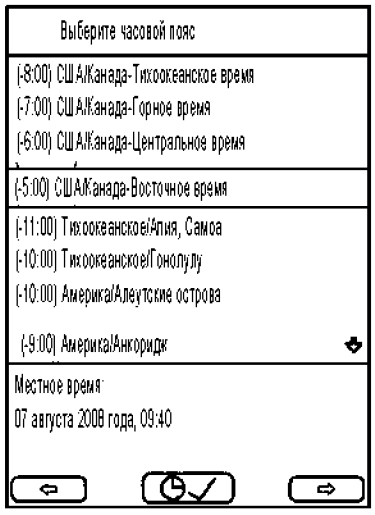


ФИГ. 147В

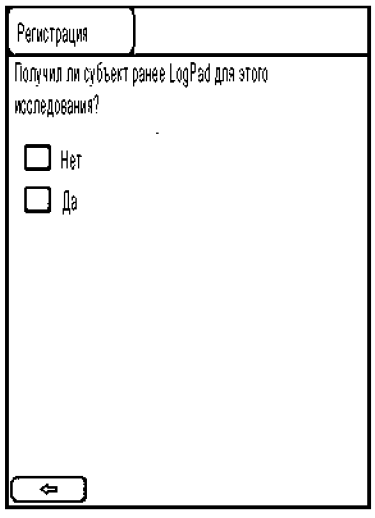
Назначение 7



Назначение 8

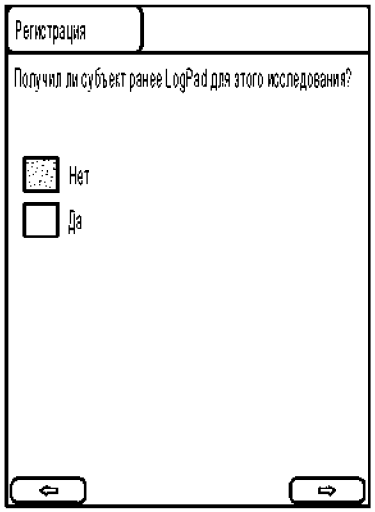


Назначение 9

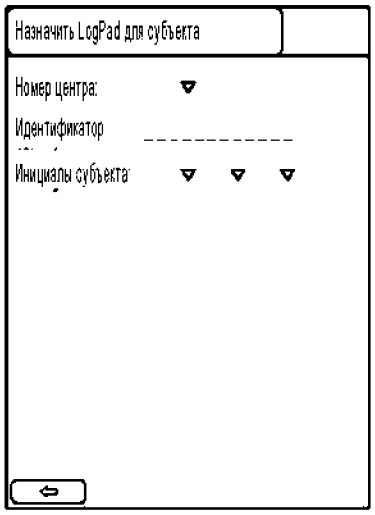


ФИГ. 147С

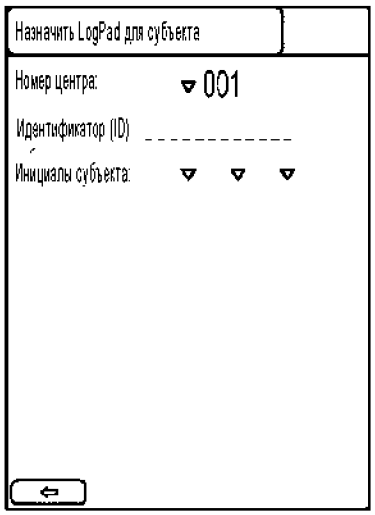
Назначение 10



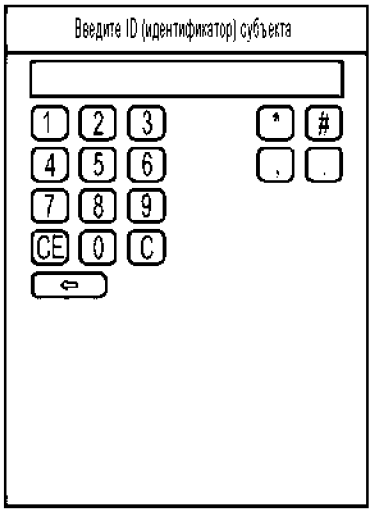
Назначение 11



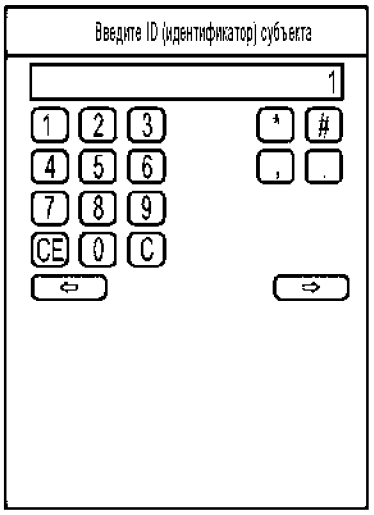
Назначение 12



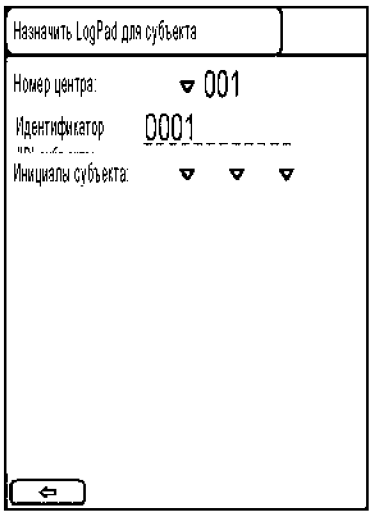
Назначение 13



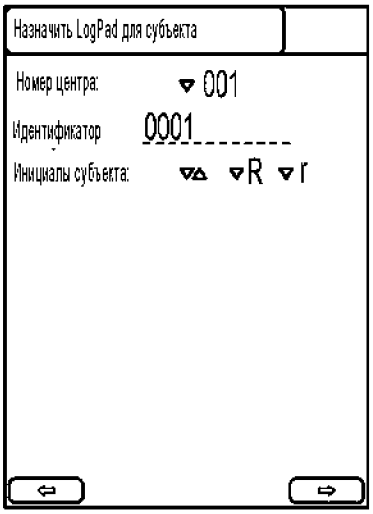
Назначение 14



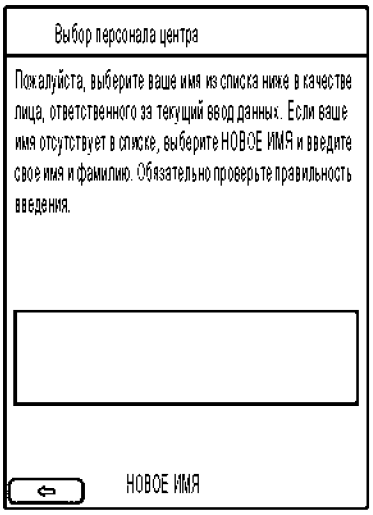
Назначение 15



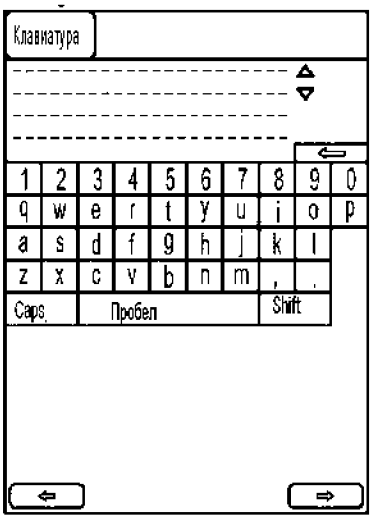
Назначение 16



Назначение 17



Назначение 18

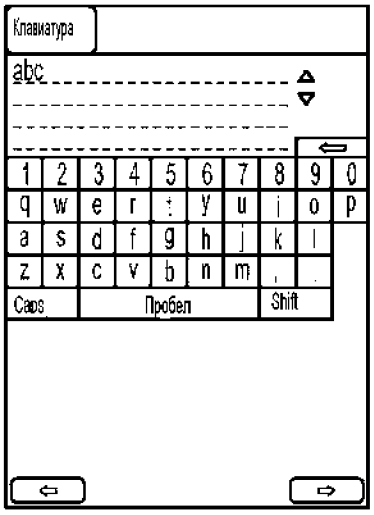


ФИГ. 147D

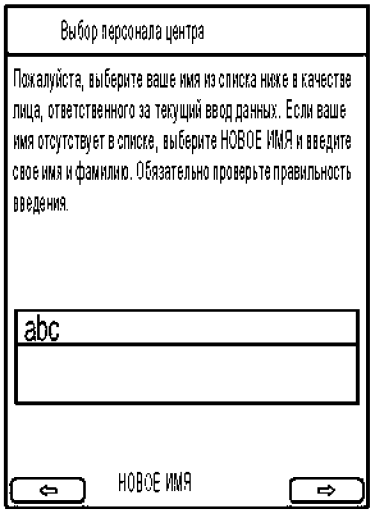
ФИГ. 147E

ФИГ. 147F

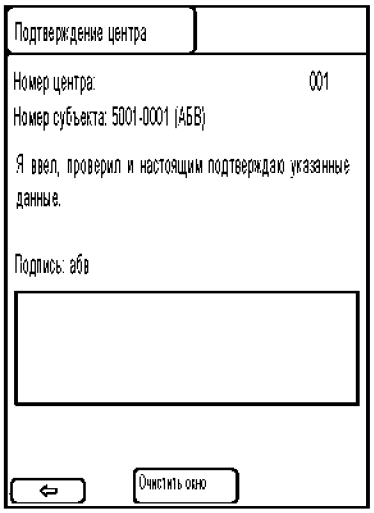
Назначение 19



Назначение 20

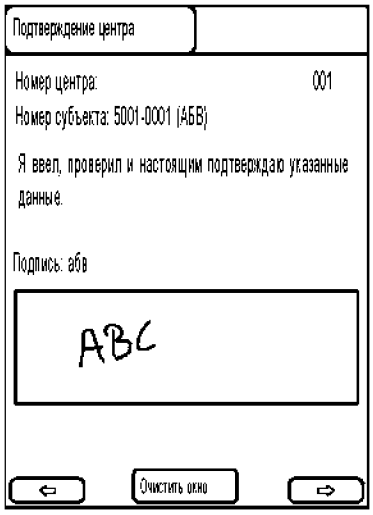


Назначение 21

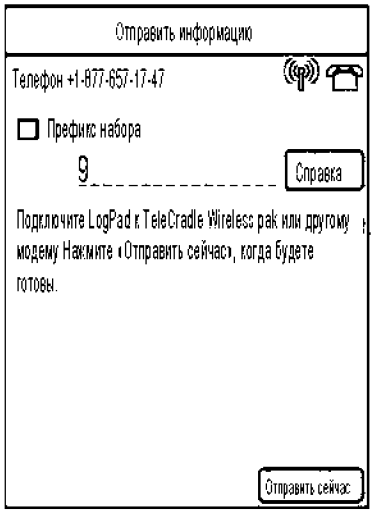


ФИГ. 147G

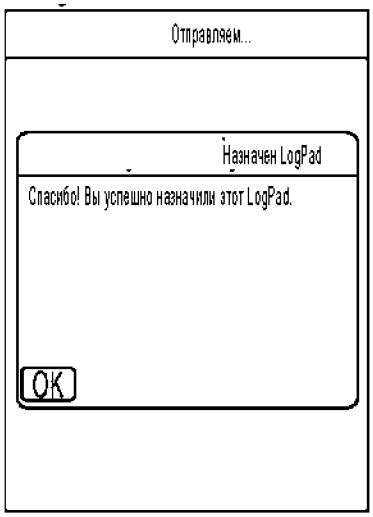
Назначение 22



Назначение 23

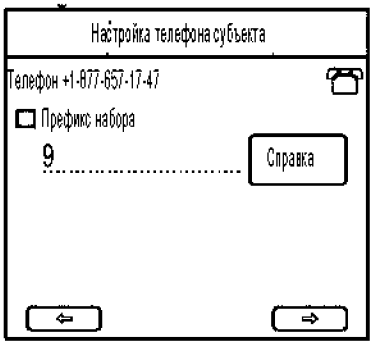


Назначение 24

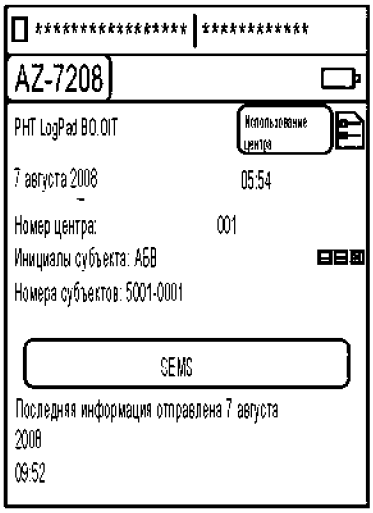


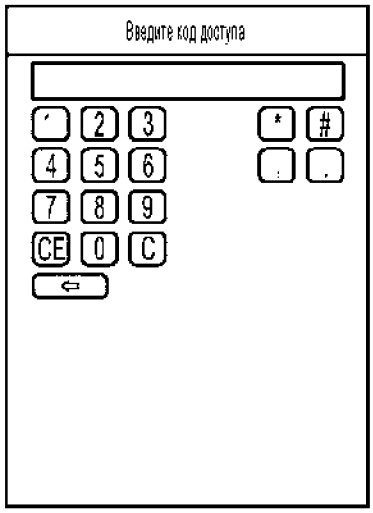
ФИГ. 147H

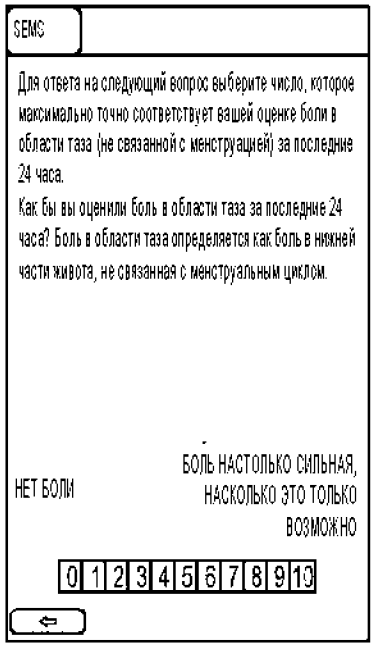
Назначение 25



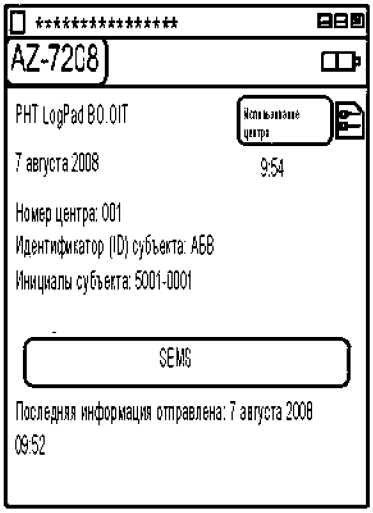
Основной шлюз LogPad / Доступ субъекта к шлюзу / Код SEMS1 (ПРИ выборе SEMS)

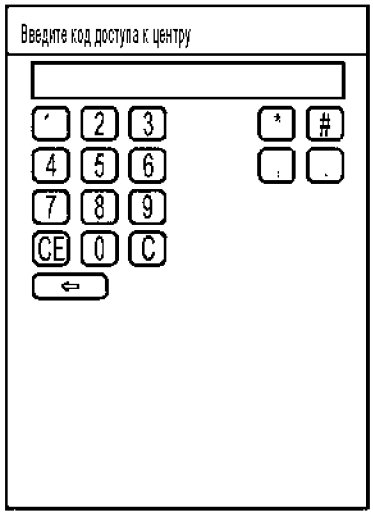


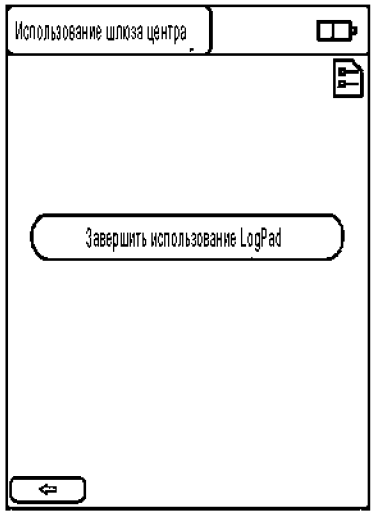




Главный шлюз LogPad / Доступ центра к шлюзу / Завершение использования кода LogPad (если выбрано использование центра)

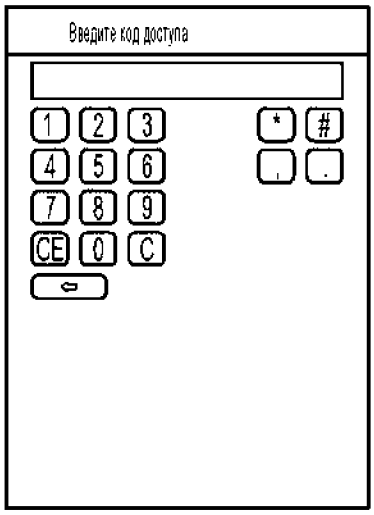




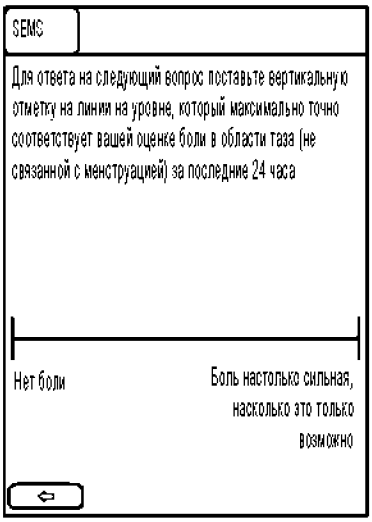


ФИГ. 147I

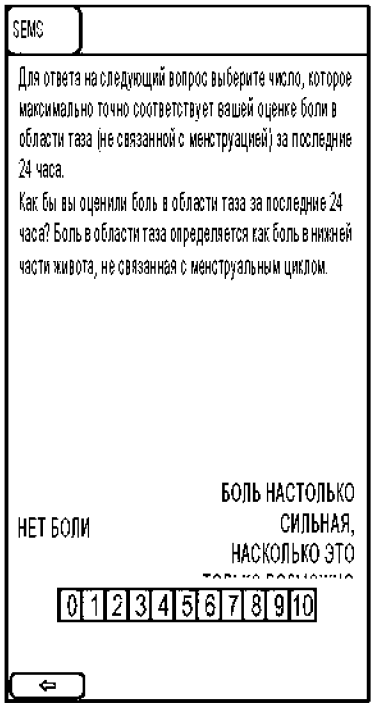
Шлюз 1 субъекта



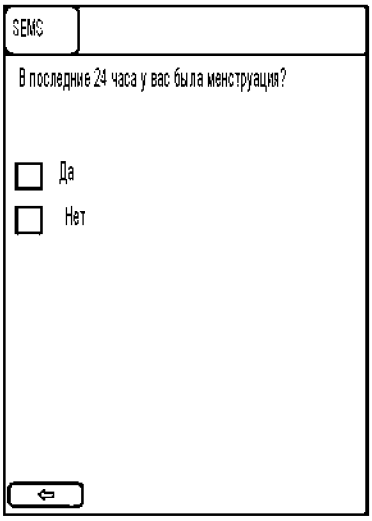
SEMS2



SEMS1

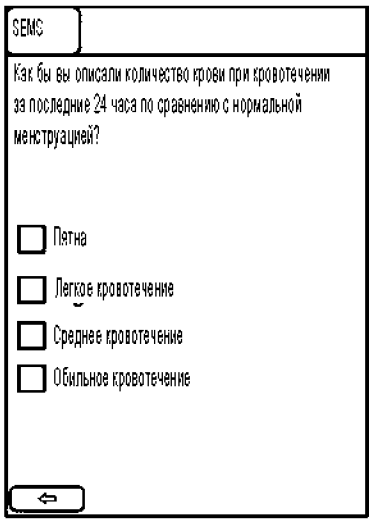


SEMS 3

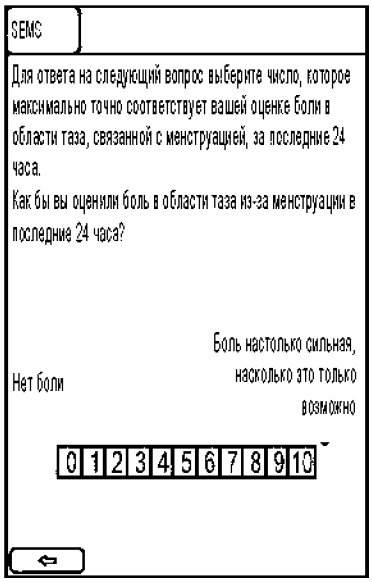


ФИГ. 147J

SEMS 4



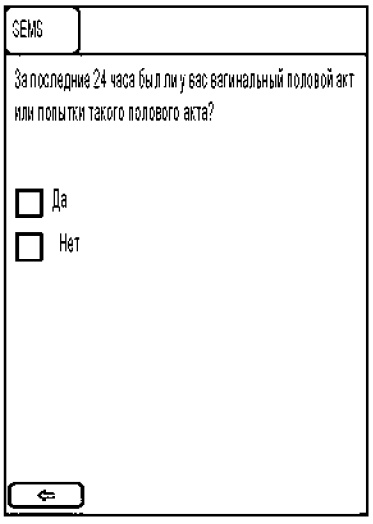
SEMS 5



SEMS 6

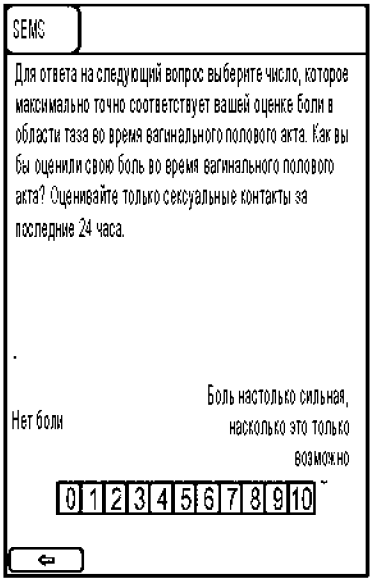


SEMS 7



ФИГ. 147K

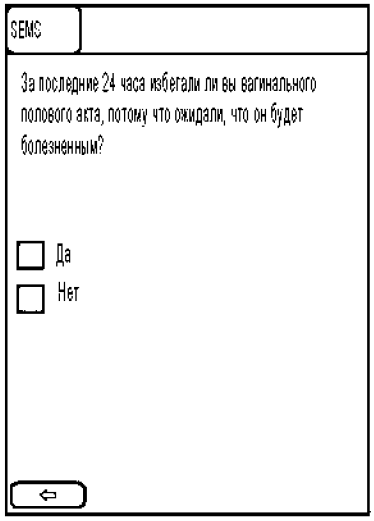
SEMS 8



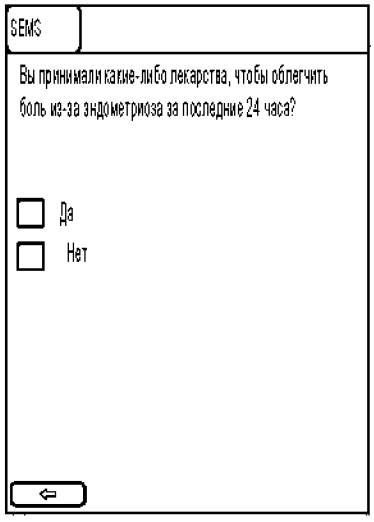
SEMS 9



SEMS 10

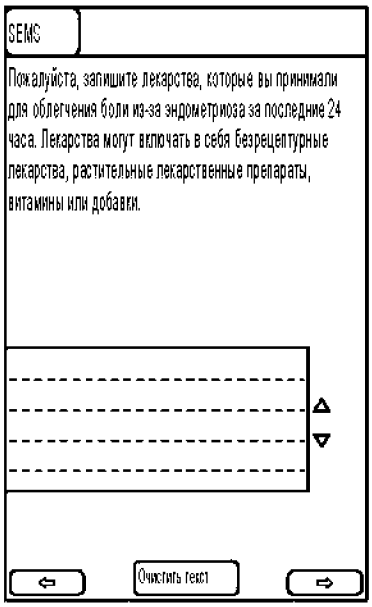


SEMS 11



ФИГ. 147L

SEMS 12



ФИГ. 147M

Краткая форма профиля состояний настроения (POMS)™

Ниже приведен список слов, которые описывают чувства людей. Пожалуйста, внимательно прочтите каждое слово. После чего отметьте крестиком слово, которое наилучшим образом описывает ваши ощущения за **ПОСЛЕДНЮЮ НЕДЕЛЮ.** ВКЛЮЧАЯ СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

	Не испытывала	**Немного**	**Умеренно**	**Сильно**	**Чрезвычайно**
1. Напряженная	☐	☐	☐	☐	☐
2. Сердитая	☐	☐	☐	☐	☐
3. Вымотанная	☐	☐	☐	☐	☐
4. Оживленная	☐	☐	☐	☐	☐
5. Травмированная	☐	☐	☐	☐	☐
6. Неуверенная	☐	☐	☐	☐	☐
7. Печальная	☐	☐	☐	☐	☐
8. Активная	☐	☐	☐	☐	☐
9. Ворчливая	☐	☐	☐	☐	☐
10. Энергичная	☐	☐	☐	☐	☐
11. Недостойная	☐	☐	☐	☐	☐
12. Беспокойная	☐	☐	☐	☐	☐
13. Уставшая	☐	☐	☐	☐	☐

ФИГ. 148А

Краткая форма профиля состояний настроения (POMS)™

Ниже приведен список слов, которые описывают чувства людей. Пожалуйста, внимательно прочтите каждое слово. После чего отметьте крестиком слово, которое наилучшим образом описывает ваши ощущения за **ПОСЛЕДНЮЮ НЕДЕЛЮ.** ВКЛЮЧАЯ СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

	Не испытывала	**Немного**	**Умеренно**	**Сильно**	**Чрезвычайно**
14. Раздраженная	☐	☐	☐	☐	☐
15. Растерянная	☐	☐	☐	☐	☐
16. Нервная	☐	☐	☐	☐	☐
17. Одинокая	☐	☐	☐	☐	☐
18. Запутавшаяся	☐	☐	☐	☐	☐
19. Измученная	☐	☐	☐	☐	☐
20. Тревожная	☐	☐	☐	☐	☐
21. Угрюмая	☐	☐	☐	☐	☐
22. Замедленная	☐	☐	☐	☐	☐
23. Замученная	☐	☐	☐	☐	☐
24. Озадаченная	☐	☐	☐	☐	☐
25. Взбешенная	☐	☐	☐	☐	☐
26. Эффективная	☐	☐	☐	☐	☐

ФИГ. 148B

Краткая форма профиля состояний настроения (POMS)™

Ниже приведен список слов, которые описывают чувства людей. Пожалуйста, внимательно прочтите каждое слово. После чего отметьте крестиком слово, которое наилучшим образом описывает ваши ощущения за **ПОСЛЕДНЮЮ НЕДЕЛЮ.** ВКЛЮЧАЯ СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

	Не испытывала	**Немного**	**Умеренно**	**Сильно**	**Чрезвычайно**
27. Жизнерадостная	☐	☐	☐	☐	☐
28. Раздражительная	☐	☐	☐	☐	☐
29. Забывчивая	☐	☐	☐	☐	☐
30. Бодрая	☐	☐	☐	☐	☐

ФИГ. 148C

Исходный клинический опросник

Пожалуйста, ответьте на следующие вопросы, основанные на записях пациента и клинической оценке состояния их заболевания.

Общая часть	
1. Рост (в дюймах):	☐☐ дюйм(-ов)
2. Вес (в фунтах):	☐☐☐ фунт(-ов)
3. Количество родов (количество фактов рождения ребенка):	☐☐ раз(-а)

Эндометриоз	
4. Дата диагностирования эндометриоза	☐☐ мм ☐☐ дд ☐☐☐☐ гггг
5. Стадия эндометриоза [На основе пересмотренной классификации эндометриоза Американского общества фертильности] (Пожалуйста, отметьте крестиком соответствующую клетку напротив стадии, которая относится к этому пациенту):	
☐ Стадия I ☐ Стадия II ☐ Стадия III ☐ Стадия IV ☐ Стадия неизвестна	
6. Дата указания стадии эндометриоза	☐☐ мм ☐☐ дд ☐☐☐☐ гггг
7. Предыдущее хирургическое вмешательство для уменьшения эндометриоза	☐ Да ☐ Нет ☐ Неизвестно

ФИГ. 149А

Исходный клинический опросник

Сопутствующие заболевания					
8. Отметьте крестиком соответствующую клетку напротив названия сопутствующего заболевания, имеющегося у данного пациента.					
☐ **Отсутствует**	☐ Сердечная недостаточность с застойными явлениями	☐ Острый инфаркт миокарда	☐ Инсульт	☐ Эпилепсия	☐ Болезнь Паркинсона
	☐ Повышенное кровяное давление	☐ Артрит	☐ Тревожное расстройство	☐ Астма	☐ Мигрень
☐ Другие сопутствующие заболевания._____					
☐ Другие сопутствующие заболевания._____					

Обезболивающие препараты, используемые для лечения боли при эндометриозе
9. Отметьте крестиком соответствующую клетку напротив названия обезболивающих препаратов, которые пациент принимал в течение последних 3 месяцев.
☐ **Никаких** ☐ Слабые анальгетики[1] ☐ Умеренные анальгетики [2] ☐ Сильные анальгетики [3]
☐ Другое (указать):_____
☐ Другое (указать):_____

[1] Слабые анальгетики — редкое использование ненаркотических анальгетиков или антипростагландинов либо не использует анальгетики

[2] Умеренные анальгетики — регулярное использование ненаркотических анальгетиков или антипростагландинов

[3] Сильные анальгетики =— требует наркотических анальгетиков

ФИГ. 149B

Исходный клинический опросник

Менструальный цикл			
10. Укажите дату начала последней менструации пациентки	☐☐ мм	☐☐ дд	20☐☐ гг

Амбулаторные визиты		
11. Пожалуйста, укажите количество амбулаторных визитов по поводу эндометриоза за последние 6 месяцев:	☐☐	визит(-ов)

Сексуальная активность		
12. Является ли пациент сексуально активным (в настоящее время имеет вагинальные половые акты)?	☐ Да (не отвечайте дальше на подпункты вопроса 12)	☐ Нет (перейдите к вопросу 12а)
12а Пожалуйста, отметьте крестиком все причины <u>отсутствия сексуальной активности</u> участницы (в настоящее время)	☐ На данный момент не имеет партнера ☐ Воздерживается по личным причинам. ☐ Боль, связанная с эндометриозом, делает сексуальные отношения неприятными. ☐ Имеет физическую проблему, не связанную с эндометриозом, которая делает сексуальные отношения неприятными. ☐ Другое (указать):_____	

ФИГ. 149С

Итоговый клинический опросник

Инструкции. Пожалуйста, ответьте на следующие вопросы, основанные на записях пациента и клинической оценке состояния их заболевания.

Обезболивающие препараты, используемые для лечения боли при эндометриозе
1. Отметьте крестиком соответствующую клетку напротив названия обезболивающих препаратов, которые пациент принимал в течение последних 3 месяцев.
☐ **Никаких** ☐ Слабые анальгетики[1] ☐Умеренные анальгетики[2] ☐ Сильные анальгетики [3] ☐ Другое (указать):_____ ☐ Другое (указать):_____

[1] Слабые анальгетики — редкое использование ненаркотических анальгетиков или антипростагландинов либо не использует анальгетики

[2] Умеренные анальгетики — регулярное использование ненаркотических анальгетиков или антипростагландинов

[3] Сильные анальгетики — требует наркотических анальгетиков

Амбулаторные визиты	
2. Пожалуйста, укажите количество амбулаторных визитов по поводу эндометриоза за последние 6 месяцев:	☐☐ визит(-ов)

ФИГ. 150A

Итоговый клинический опросник

Сексуальная активность	
3. Является ли пациент сексуально активным (в настоящее время имеет вагинальные половые акты)?	☐ Да (не отвечайте дальше на подпункты вопроса 3) ☐ Нет (перейдите к вопросу 3a)
3a. Пожалуйста, отметьте крестиком все причины <u>отсутствия сексуальной</u> активности участницы (в настоящее время)	☐ На данный момент не имеет партнера. ☐ Воздерживается по личным причинам. ☐ Боль, связанная с эндометриозом, делает сексуальные отношения неприятными. ☐ Имеет физическую проблему, не связанную с эндометриозом, которая делает сексуальные отношения неприятными. ☐ Другое (указать):

ФИГ. 150B

Оксфордский университет **Национальное общество эндометриоза**

Опросник состояния здоровья больных эндометриозом (EHP 30)

©Nuffield Кафедра акушерства и гинекологии и научно-исследовательское отделение здравоохранения Оксфордского университета

В сотрудничестве с Национальным обществом эндометриоза

- Этот вопросник был разработан для оценки влияния эндометриоза на качество жизни женщины.
- Пожалуйста, ответьте на все вопросы.
- Мы знаем, что вы могли страдать от эндометриоза в течение длительного времени. Мы также понимаем, что то, что вы чувствуете сейчас, может отличаться от того, что вы чувствовали в прошлом. Поэтому, пожалуйста, при ответах на вопросы оценивайте только влияние эндометриоза на вашу жизнь **за последние 4 недели.**
- В этом опроснике нет правильных или неправильных ответов, выбирайте ответы, которые лучше всего отражают ваши чувства и опыт.
- В данном опроснике встречаются вопросы личного характера. Вы можете не отвечать на такие вопросы.
- Информация и ответы, которые вы дадите, будут рассматриваться с максимальной конфиденциальностью.
- Если у вас возникнут какие-либо проблемы или вам нужна помощь при заполнении этого опросника, обратитесь к xxxxxx за помощью.
- Заполнив опросник, пожалуйста, верните ее в предоставленном предоплаченном конверте.
- Благодарим вас за то, что вы нашли время помочь нам с этим важным исследованием, и с нетерпением ждем ваших ответов.
- Это исследование финансируется за счет образовательного гранта от Pharmacia, США.

ФИГ. 151A

ЧАСТЬ 1: ОСНОВНОЙ ОПРОСНИК

КАК ЧАСТО ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ ВЫ ИЗ-ЗА ЭНДОМЕТРИОЗА ОКАЗЫВАЛИСЬ В СЛЕДУЮЩИХ СИТУАЦИЯХ

	Никогда	**Редко**	**Иногда**	**Часто**	**Постоянно**
1. Не могли пойти на коллективное мероприятия из-за боли.	☐	☐	☐	☐	☐
2. Не могли выполнять работу по дому из-за боли.	☐	☐	☐	☐	☐
3. Тяжело стоять из-за боли.	☐	☐	☐	☐	☐
4. Тяжело сидеть из-за боли.	☐	☐	☐	☐	☐
5. Тяжело ходить из-за боли.	☐	☐	☐	☐	☐
6. Сложно заниматься спортом или заниматься досугом из-за боли.	☐	☐	☐	☐	☐
7. Потеря аппетита и/или невозможность съесть что-нибудь из-за боли.	☐	☐	☐	☐	☐

Пожалуйста, убедитесь, что вы отметили **одну клетку для каждого вопроса**, прежде чем переходить на следующую страницу

ФИГ. 151B

КАК ЧАСТО ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ ВЫ ИЗ-ЗА ЭНДОМЕТРИОЗА ОКАЗЫВАЛИСЬ В СЛЕДУЮЩИХ СИТУАЦИЯХ

	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
8. Не могли нормально спать из-за боли.	☐	☐	☐	☐	☐
9. Вынуждены были прилечь из-за боли.	☐	☐	☐	☐	☐
10. Не смогли сделать то, что вы хотели сделать из-за боли.	☐	☐	☐	☐	☐
11. Чувствовали, что не в состоянии справиться с болью.	☐	☐	☐	☐	☐
12. Вообще плохо себя чувствовали.	☐	☐	☐	☐	☐
13. Чувствовали разочарование из-за того, что ваши симптомы не улучшаются.	☐	☐	☐	☐	☐
14. Чувствовали разочарование из-за невозможности контролировать свои симптомы.	☐	☐	☐	☐	☐

Пожалуйста, убедитесь, что вы отметили **одну клетку для каждого вопроса**, прежде чем переходить на следующую страницу

ФИГ. 151С

КАК ЧАСТО ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ ВЫ ИЗ-ЗА ЭНДОМЕТРИОЗА ОКАЗЫВАЛИСЬ В СЛЕДУЮЩИХ СИТУАЦИЯХ

	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
15. Чувствовали себя неспособными забыть свои симптомы.	☐	☐	☐	☐	☐
16. Чувствовали, что ваши симптомы управляют вашей жизнью.	☐	☐	☐	☐	☐
17. Чувствовали, что ваши симптомы отнимают у вас возможность жить.	☐	☐	☐	☐	☐
18. Чувствовали себя подавленной.	☐	☐	☐	☐	☐
19. Вам хотелось плакать.	☐	☐	☐	☐	☐
20. Чувствовали себя несчастной.	☐	☐	☐	☐	☐
21. У вас были перепады настроения.	☐	☐	☐	☐	☐
22. Были вспыльчивой или раздражительной.	☐	☐	☐	☐	☐

Пожалуйста, убедитесь, что вы отметили **одну клетку для каждого вопроса**, прежде чем переходить на следующую страницу

ФИГ. 151D

КАК ЧАСТО ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ ВЫ ИЗ-ЗА ЭНДОМЕТРИОЗА ОКАЗЫВАЛИСЬ В СЛЕДУЮЩИХ СИТУАЦИЯХ

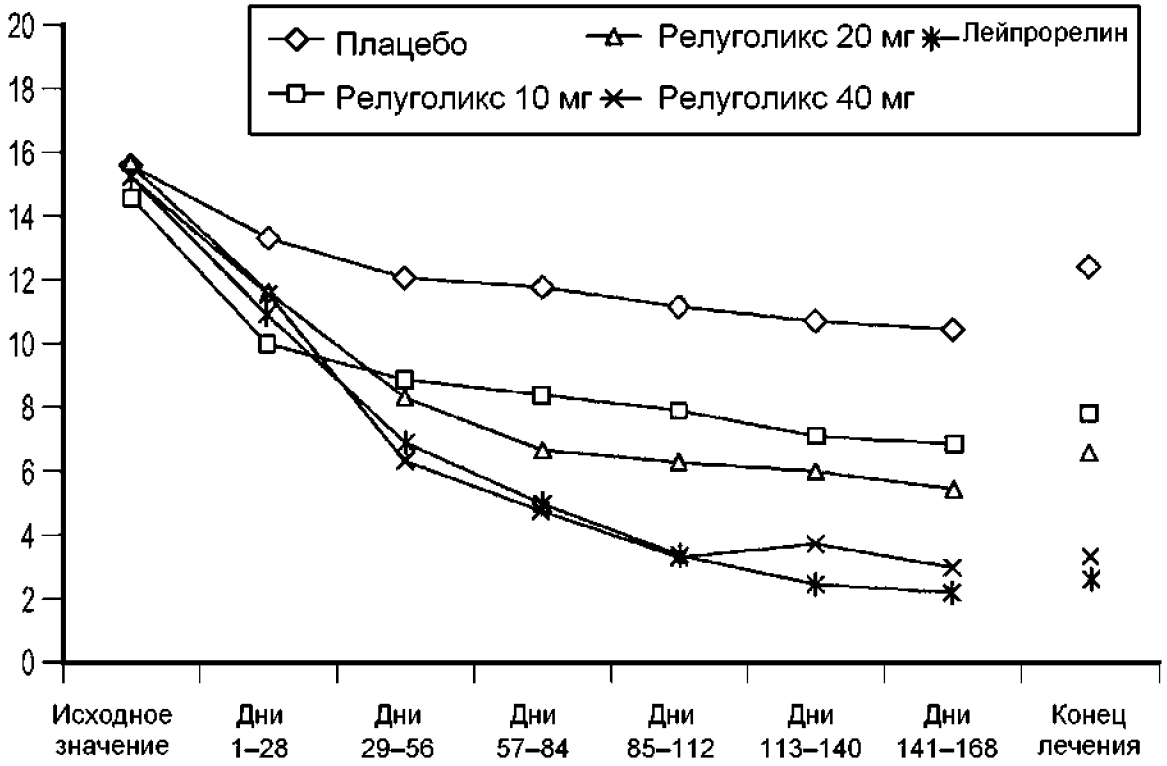
	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Постоянно
23. Чувствовали агрессию.	☐	☐	☐	☐	☐
24. Чувствовали себя неспособной рассказать людям о своих чувствах и ощущениях.	☐	☐	☐	☐	☐
25. Чувствовали, что окружающие не понимают, что вы испытываете.	☐	☐	☐	☐	☐
26. Чувствовали, что окружающим кажется, будто вы просто ноете.	☐	☐	☐	☐	☐
27. Чувствовали себя одинокой.	☐	☐	☐	☐	☐
28. Расстраивались из-за невозможности носить одежду, которая вам нравится.	☐	☐	☐	☐	☐
29. Чувствовали, что болезнь влияет на вашу внешность.	☐	☐	☐	☐	☐
30. Вам не хватало уверенности	☐	☐	☐	☐	☐

Пожалуйста, убедитесь, что вы отметили **одну клетку для каждого вопроса**

ФИГ. 151E

Средний показатель VAS

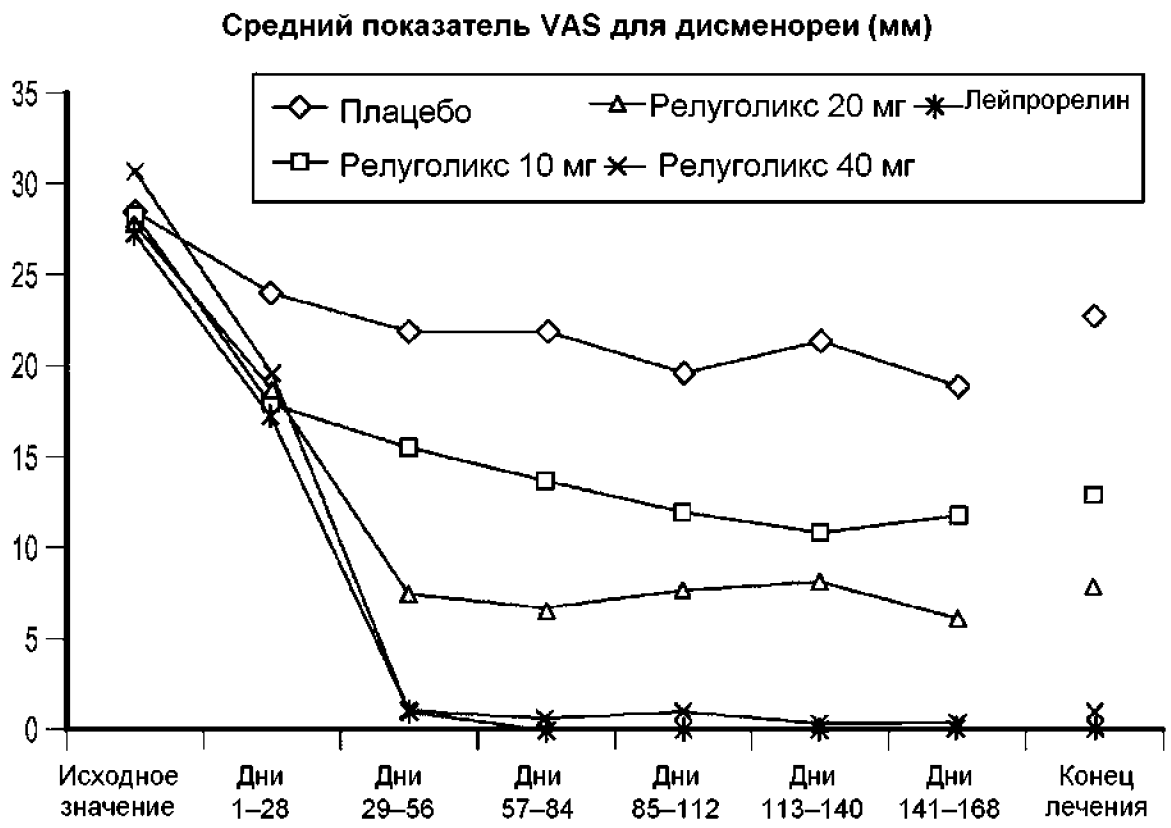
А. Средний показатель VAS для общей боли в области таза (мм)



ФИГ. 152А

Средний (СО) показатель VAS (мм) Общая боль в области таза				
	N	Исходное значение	N	Неделя 24
Плацебо	97	15,6 (14,3)	71	10,4 (12,4)
Релуголикс 10 мг	103	14,6 (12,0)	80	6,9 (9,2)
Релуголикс 20 мг	100	15,6 (15,1)	77	5,5 (9,2)
Релуголикс 40 мг	103	15,3 (12,0)	88	3,0 (6,2)
Лейпрорелин	81	15,2 (15,1)	63	2,2 (5,2)

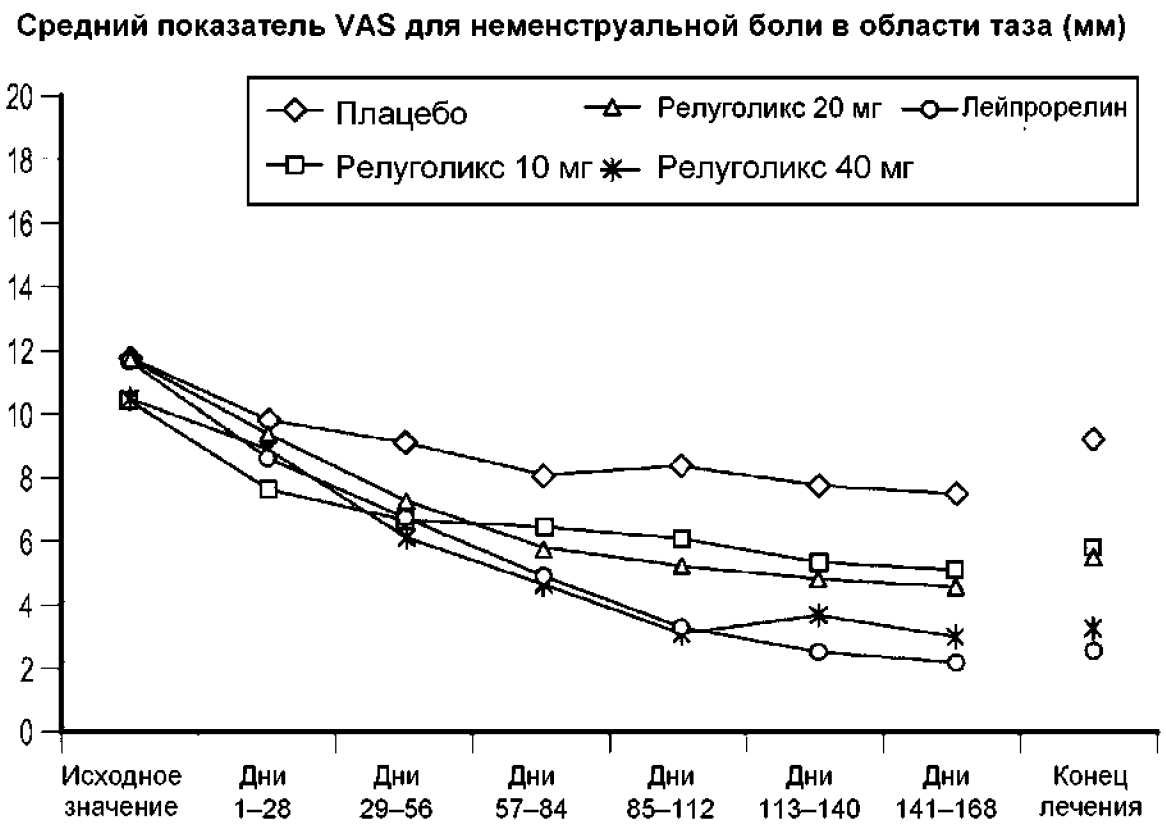
ФИГ. 152В



ФИГ. 153A

Средний (СО) показатель VAS (мм) Дисменорея				
	N	Исходное значение	N	Неделя 24
Плацебо	97	28,4 (16,6)	71	18,8 (14,9)
Релуголикс 10 мг	103	28,2 (17,6)	80	11,8 (15,4)
Релуголикс 20 мг	100	27,7 (18,9)	77	6,1 (13,2)
Релуголикс 40 мг	103	30,4 (17,0)	88	0,4 (2,3)
Лейпрорелин	81	27,1 (19,8)	63	0,0 (0,0)

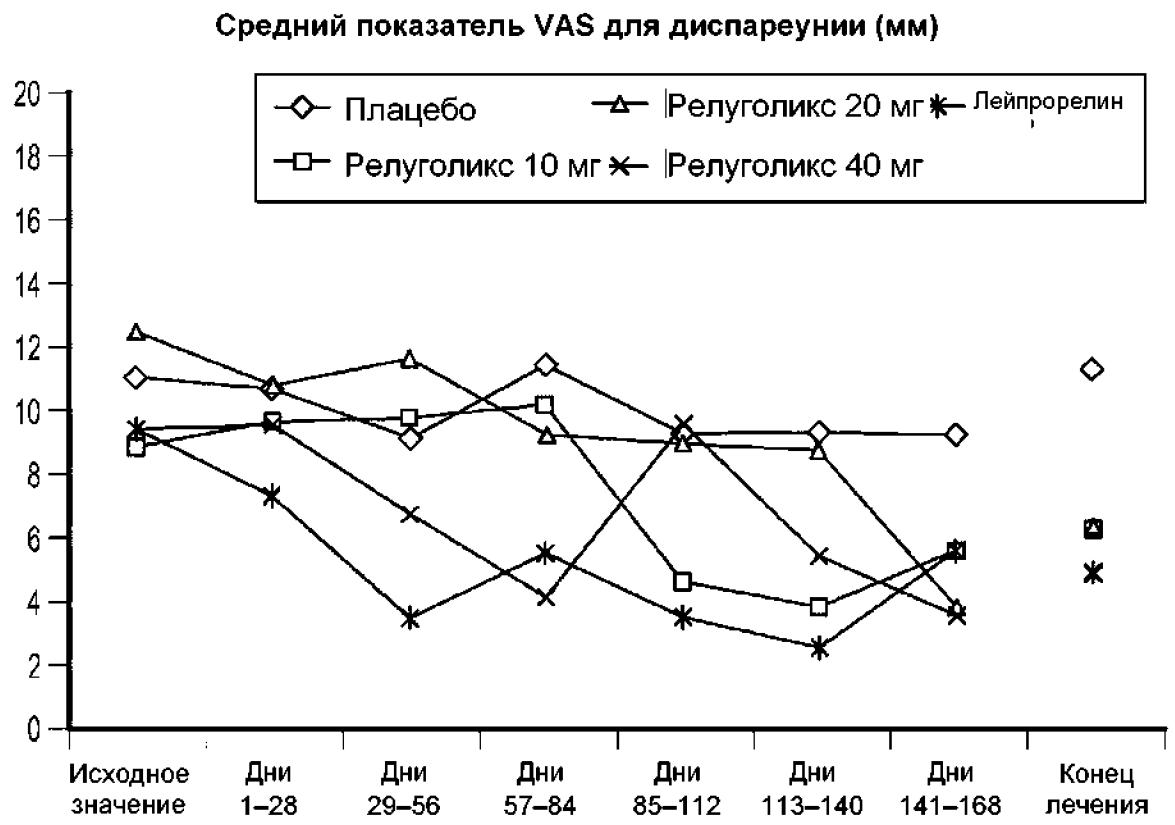
ФИГ. 153B



ФИГ. 154A

Средние (CO) показатели VAS (мм) Неменструальная боль в области таза				
	N	Исходное значение	N	Неделя 24
Плацебо	97	11,9 (14,7)	71	7,6 (12,5)
Релуголикс 10 мг	103	10,5 (11,9)	80	5,2 (8,6)
Релуголикс 20 мг	100	11,8 (14,7)	77	4,6 (8,2)
Релуголикс 40 мг	103	10,6 (11,8)	88	3,0 (6,3)
Лейпрорелин	81	11,8 (15,6)	63	2,2 (5,2)

ФИГ. 154B

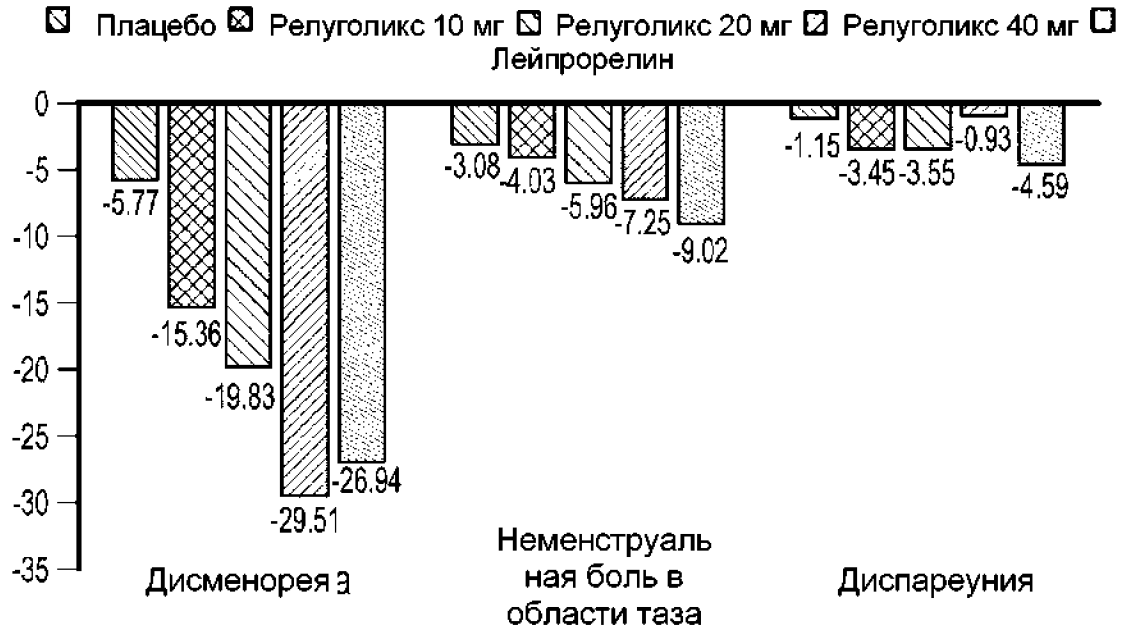


ФИГ. 155A

Средний (СО) показатель VAS (мм) Диспареуния				
	N	Исходное значение	N	Неделя 24
Плацебо	41	11,0 (14,2)	20	9,2 (12,7)
Релуголикс 10 мг	46	8,8 (14,2)	36	5,6 (11,1)
Релуголикс 20 мг	47	12,5 (16,5)	29	3,8 (9,0)
Релуголикс 40 мг	44	9,4 (15,4)	31	3,5 (9,6)
Лейпрорелин	26	9,5 (10,7)	18	5,6 (12,6)

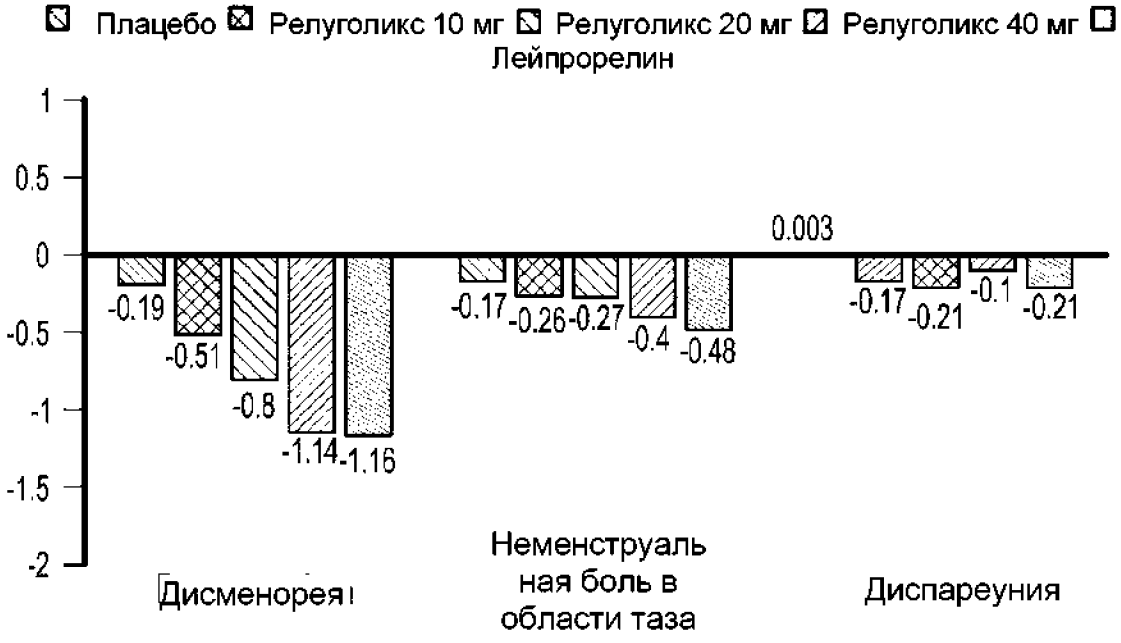
ФИГ. 155B

A. Изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS в конце периода лечения



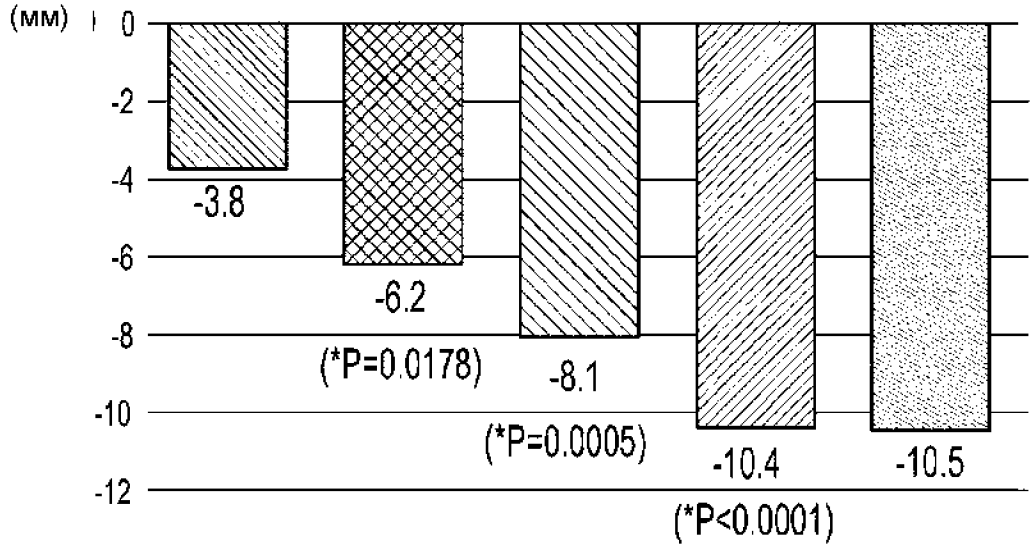
ФИГ. 156A

B. Изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя модифицированной (оценка пациента) шкалы B&B в конце периода лечения



ФИГ. 156B

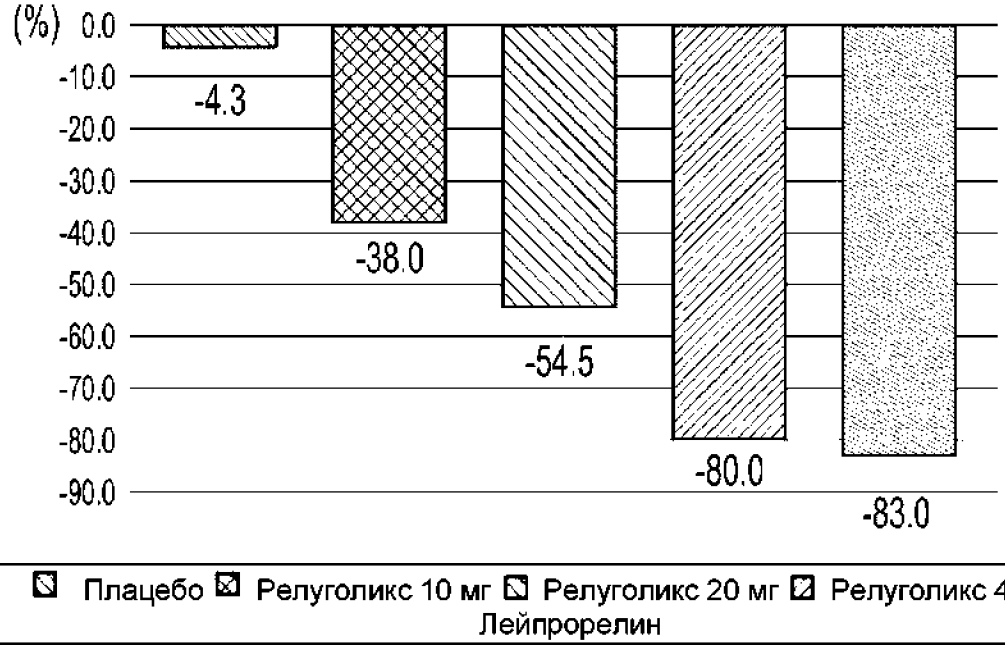
Изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS для общей боли в области таза в конце периода лечения



*оценка соотношения данных релуголикса по отношению к плацебо была проведена с использованием модели ANCOVA в соответствии с процедурой закрытого тестирования. Не было предоставлено значение P для оценки соотношения релуголикс/плацебо.

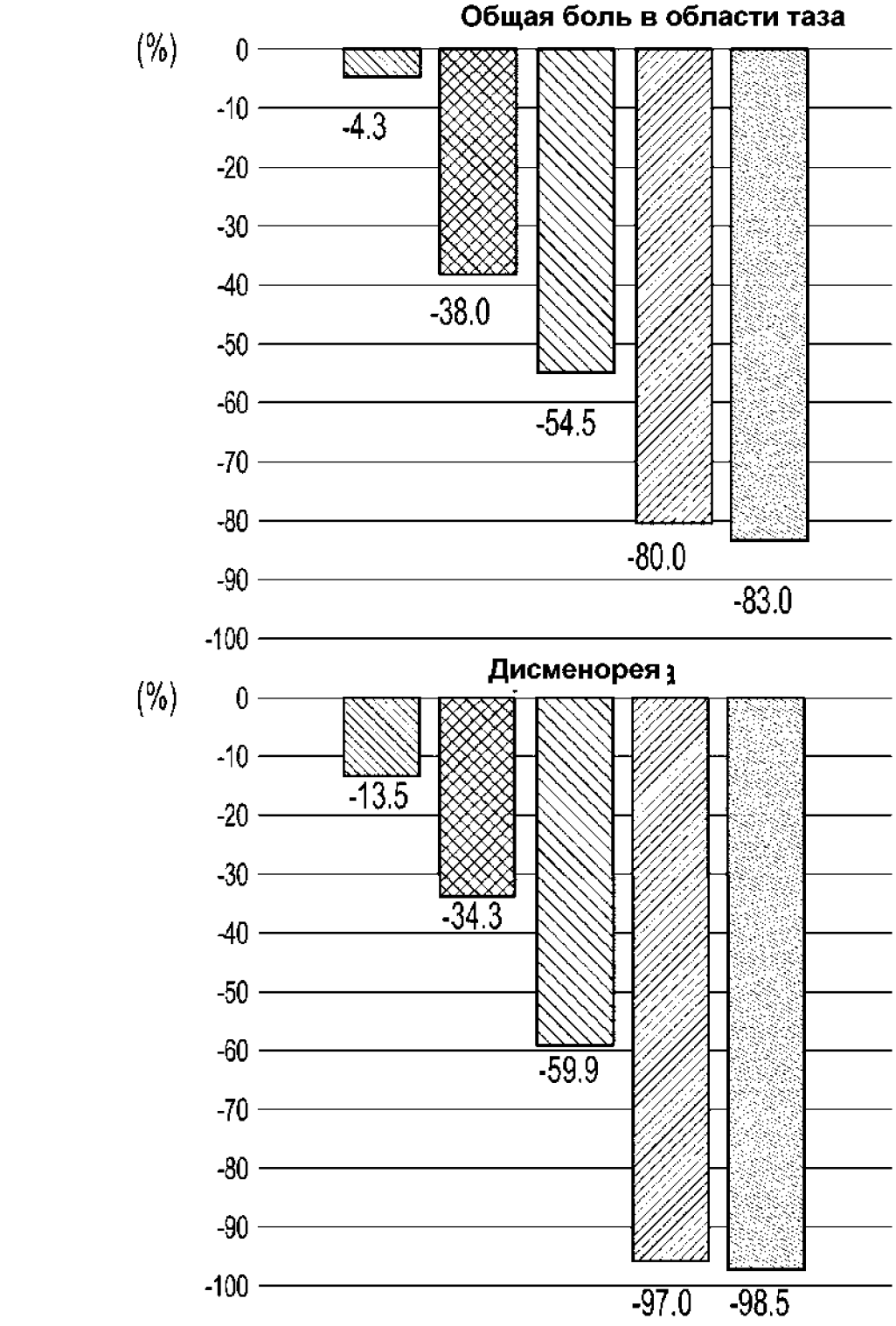
ФИГ. 157

Выраженное в процентах среднее изменение по сравнению с исходным значением показателя VAS для общей боли в области таза в конце периода лечения



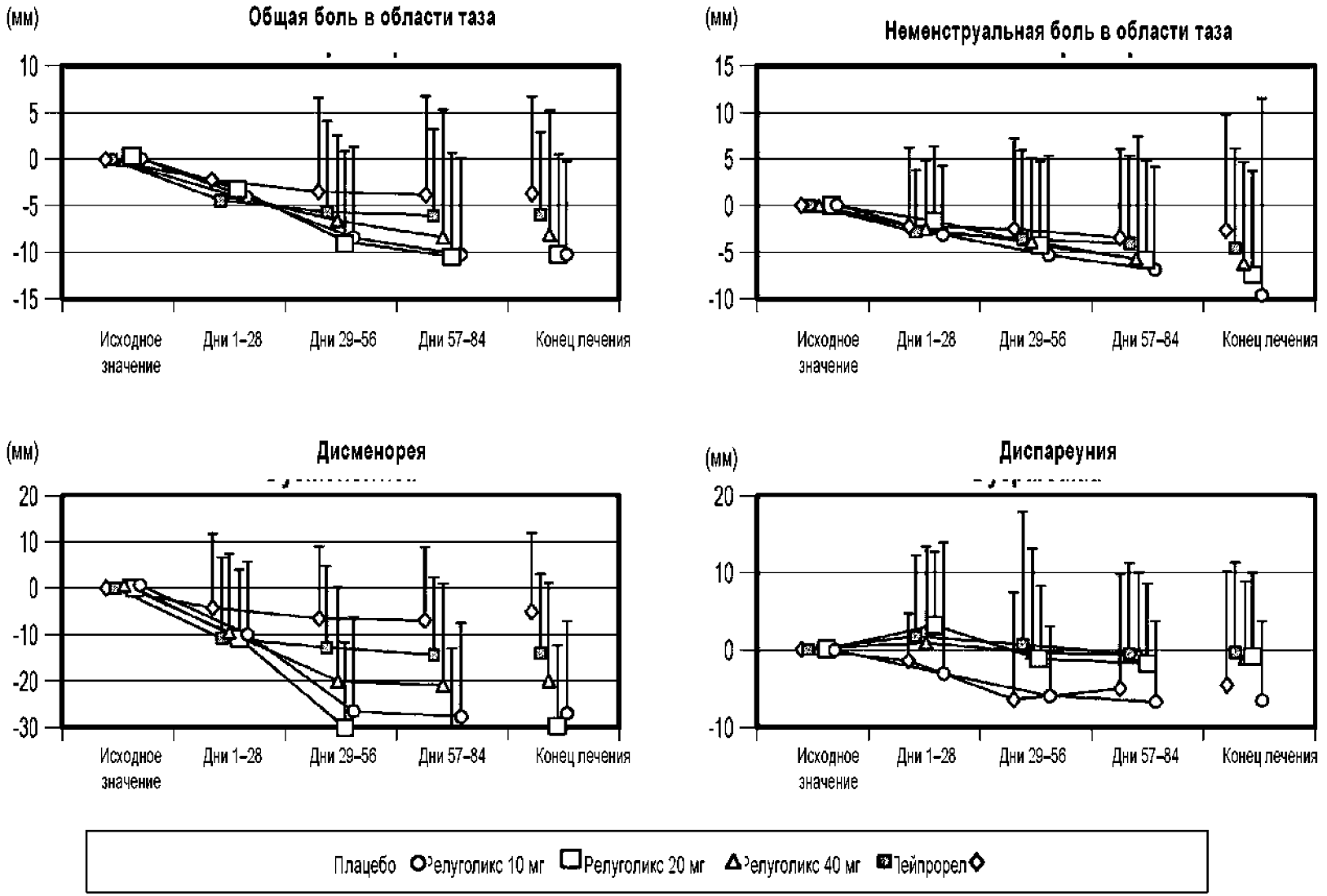
ФИГ. 158

Выраженное в процентах среднее изменение по сравнению с исходным значением показателя VAS для общей боли в области таза и дисменореи в конце периода лечения

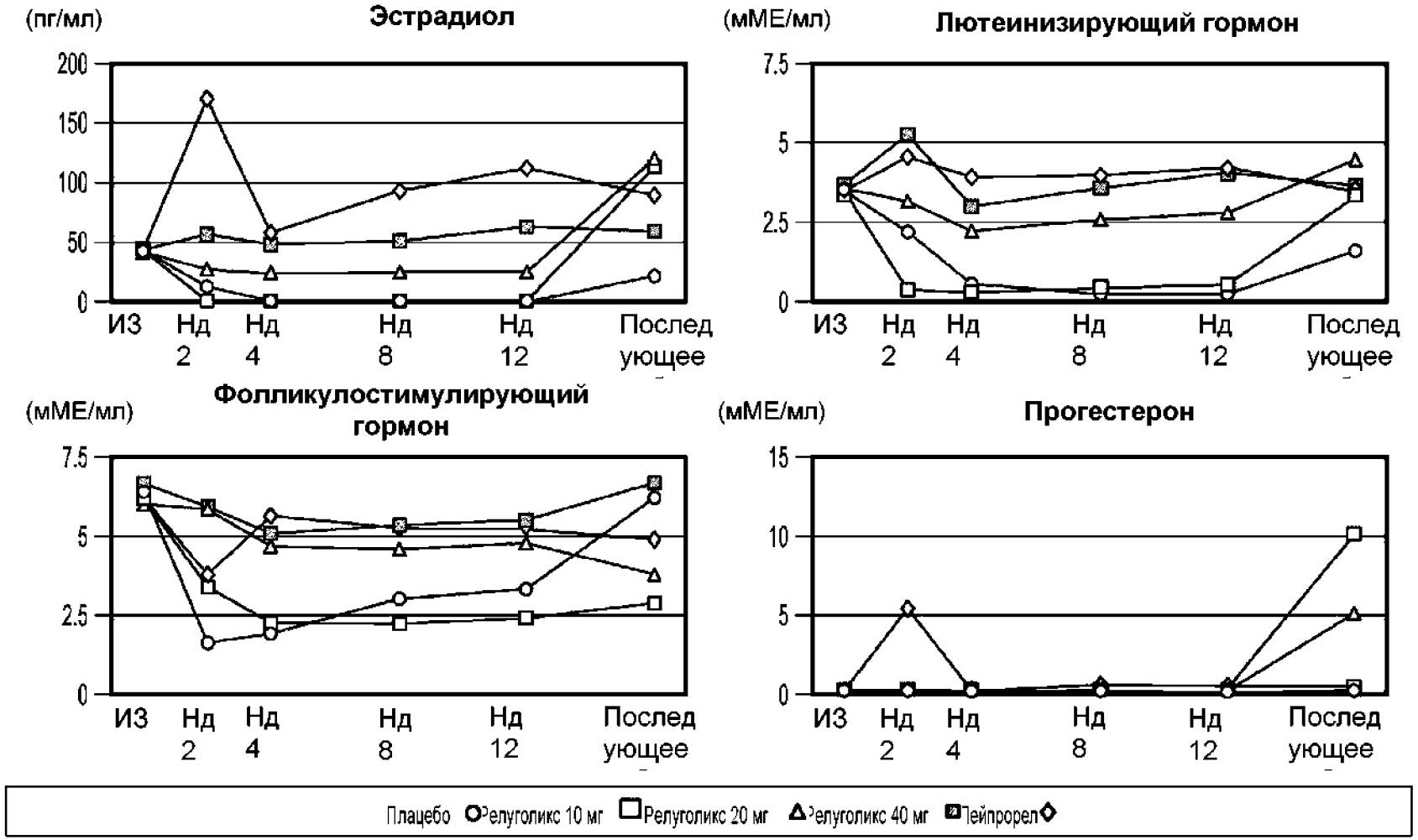


ФИГ. 159

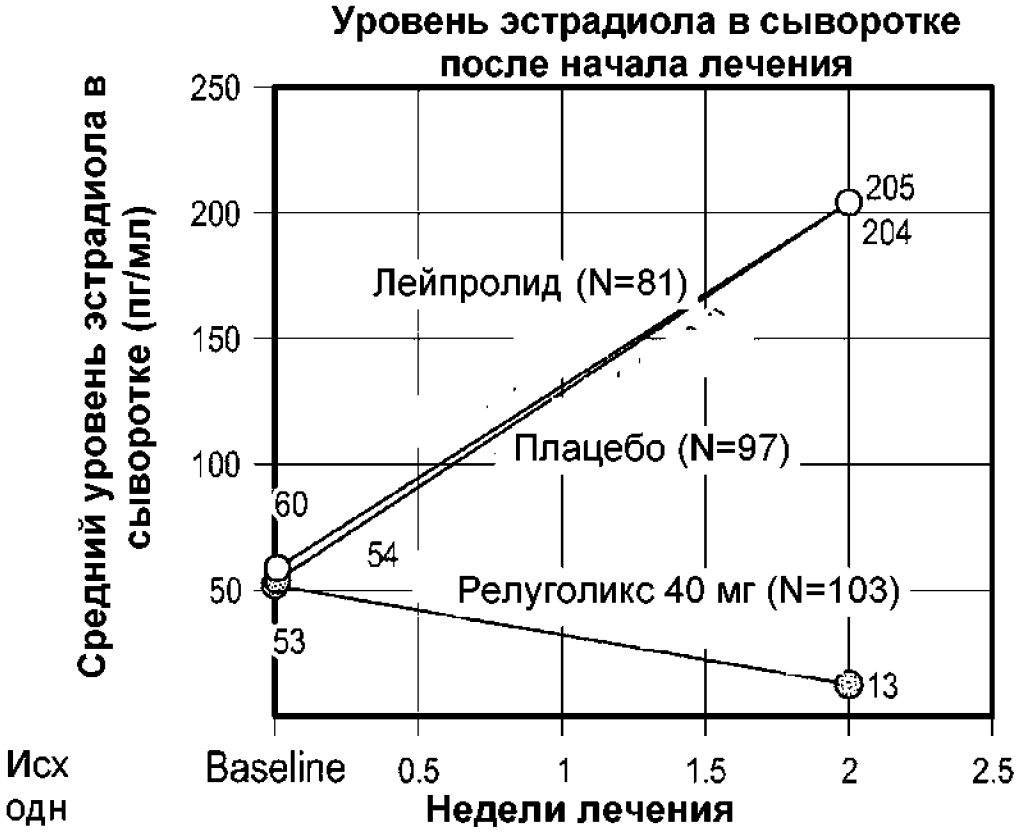
Изменение по сравнению с исходным значением среднего показателя VAS для общей боли в области таза, неменструальной боли в области таза, дисменореи и диспареунии для каждого визита



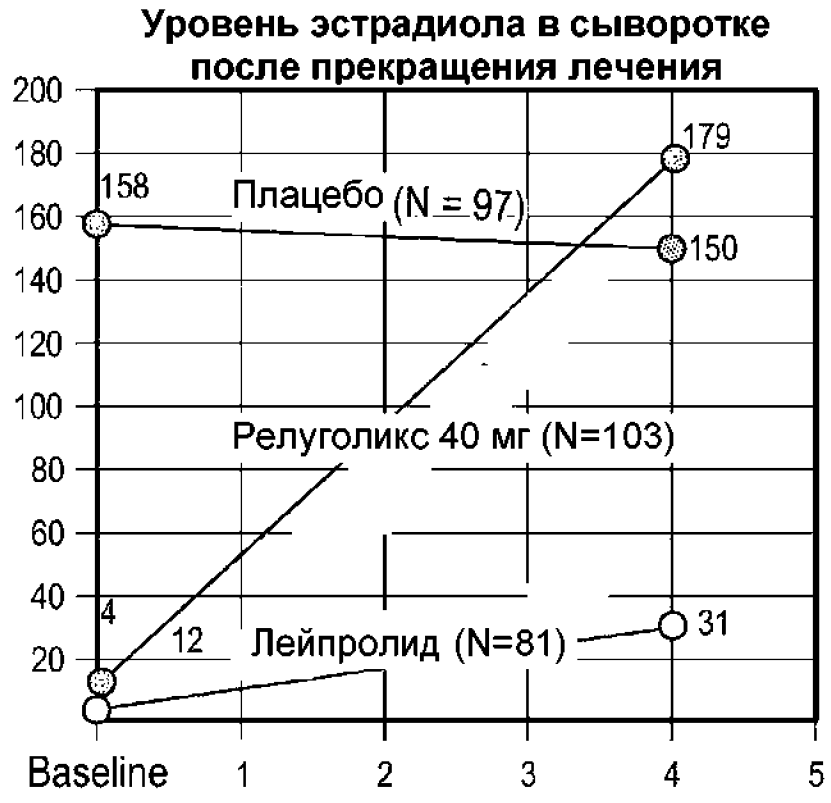
ФИГ. 160


(пг/мл)
Эстрадиол
200
150
100
50
0
ИЗ
Нд 2
Нд 4
Нд 8
Нд 12
Послед ующее
(мМЕ/мл)
Лютеинизирующий гормон
7.5
5
2.5
0
(мМЕ/мл)
Фолликулостимулирующий гормон
(мМЕ/мл)
Прогестерон
15
10
Плацебо
Релуголикс 10 мг
Релуголикс 20 мг
Релуголикс 40 мг
Лейпрорелин

ФИГ. 161

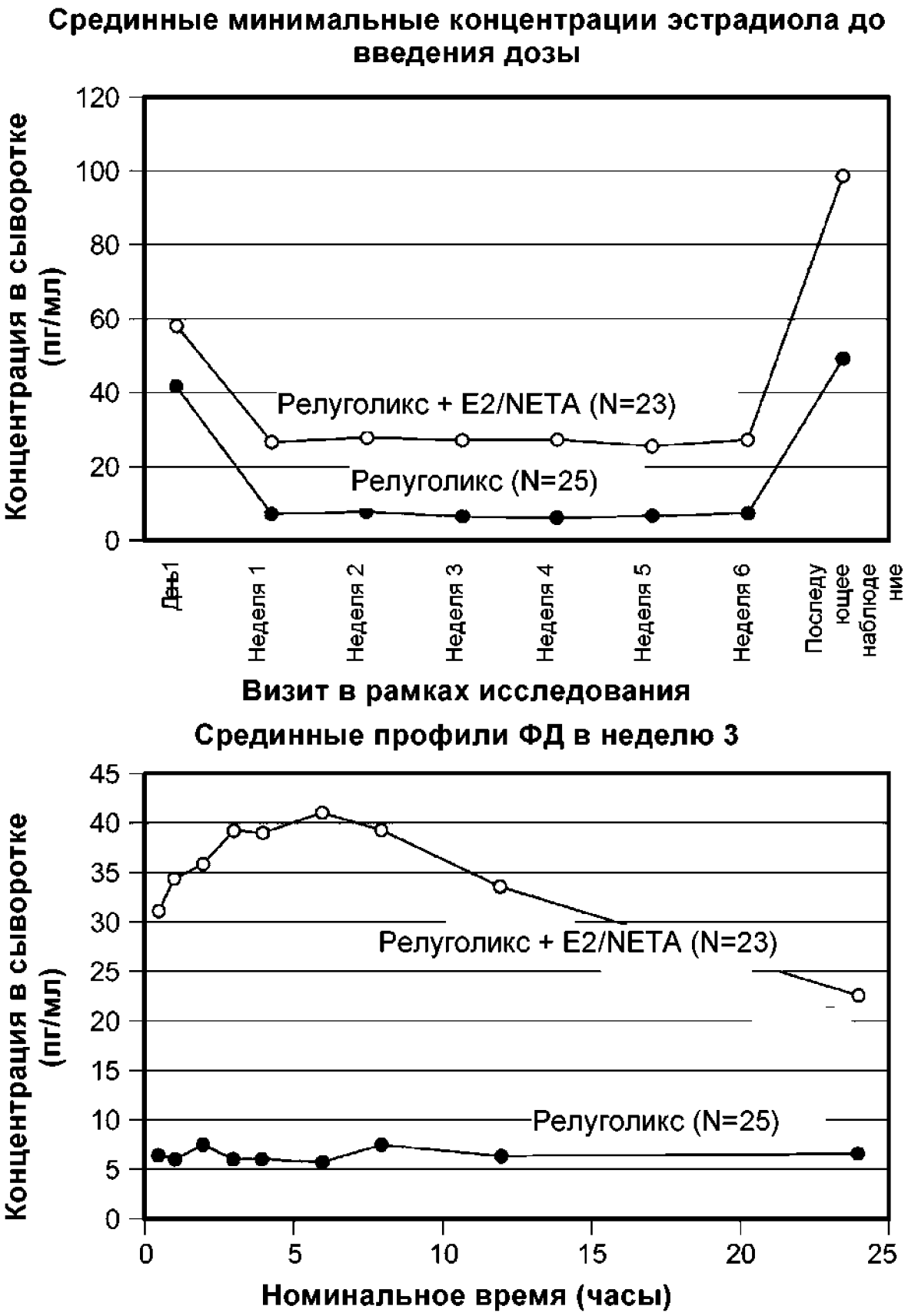


Исх
одн
ое
зна
чен
ие



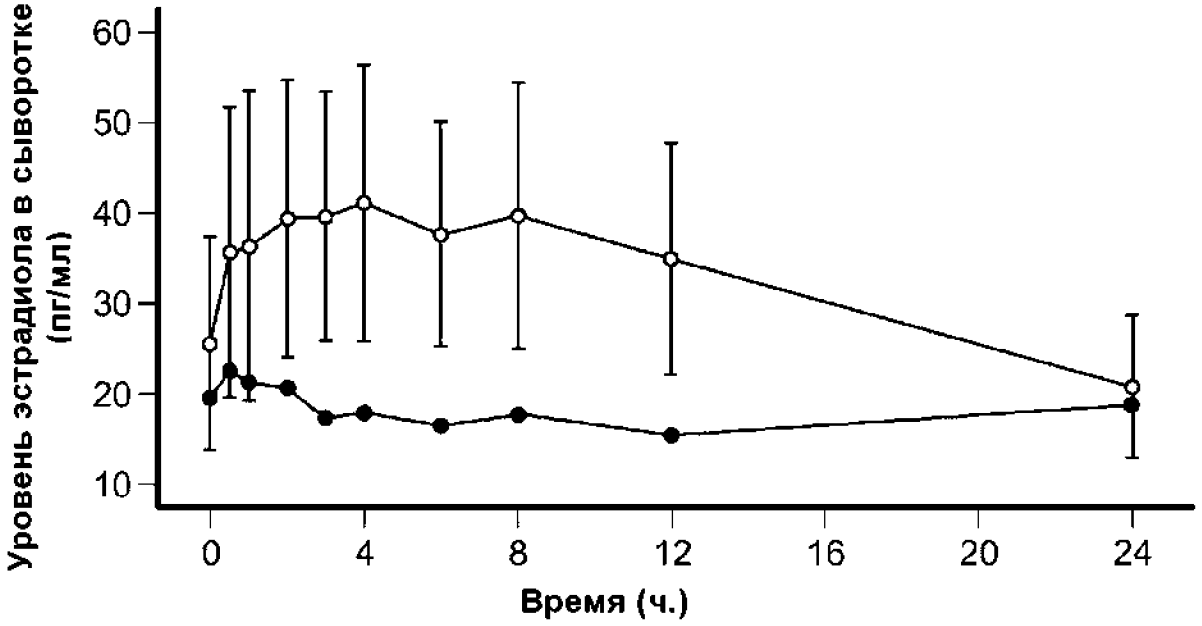
дное значение

ФИГ. 162


Срединные минимальные концентрации эстрадиола до введения дозы
Концентрация в сыворотке (пг/мл)
120
100
80
60
40
20
0
Релуголикс + E2/NETA (N=23)
Релуголикс (N=25)
День1
Неделя 1
Неделя 2
Неделя 3
Неделя 4
Неделя 5
Неделя 6
Последующее наблюдение
Визит в рамках исследования
Срединные профили ФД в неделю 3
Концентрация в сыворотке (пг/мл)
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
Релуголикс + E2/NETA (N=23)
Релуголикс (N=25)
0
5
10
15
20
25
Номинальное время (часы)

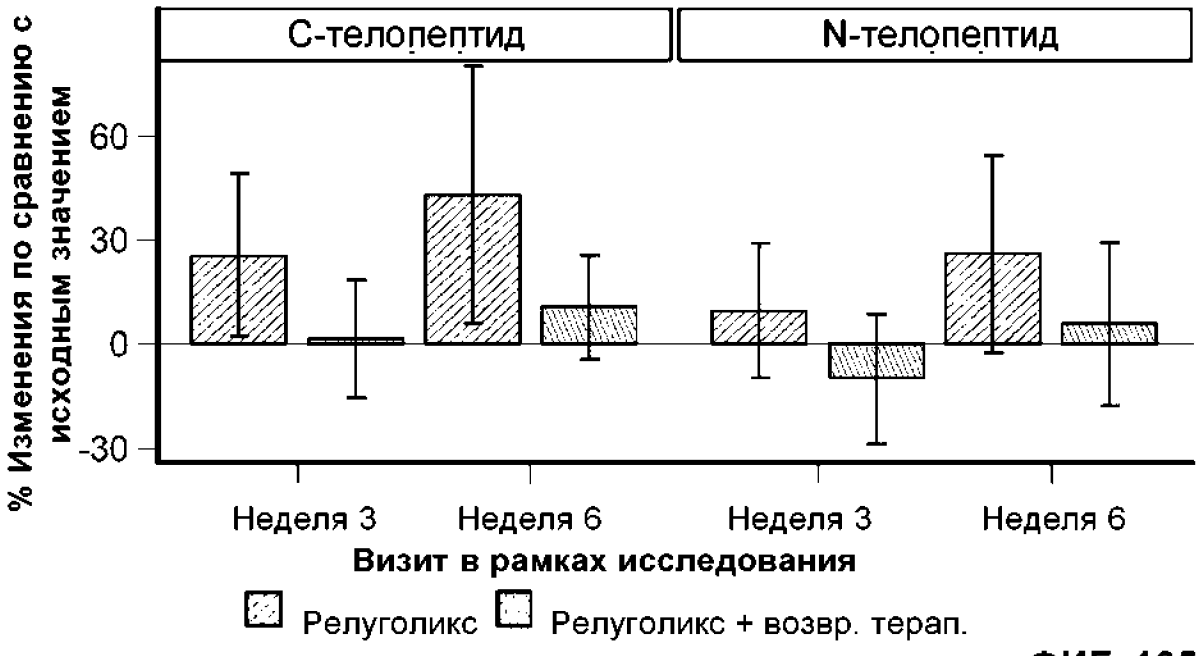
ФИГ. 163

Среднее значение (СО) уровня эстрадиола в сыворотке в последний день лечения (6-я неделя) — верхняя линия обозначает Соединение 1 с возвратной терапией, а нижняя линия — Соединение 1 без возвратной терапии.



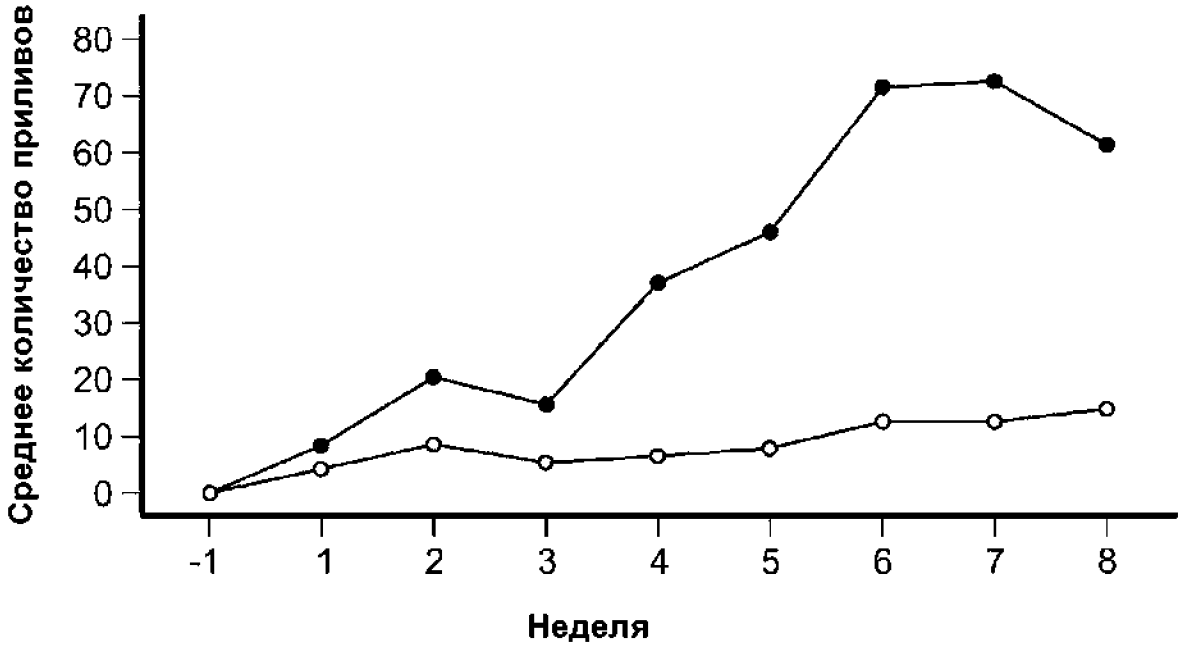
ФИГ. 164

Среднее значение (СО) С-телопептида и N-телопептида (Соединение 1 (релуголикс) слева; Соединение 1 с возвратной терапией справа) каждого недельного результата.



ФИГ. 165

Среднее количество приливов (любой степени тяжести) — верхняя линия обозначает Соединение 1; нижняя линия — Соединение 1 с возвратной терапией.



Первая доза лечения в рамках исследования в неделю 1; последняя доза лечения в рамках исследования в неделю 6

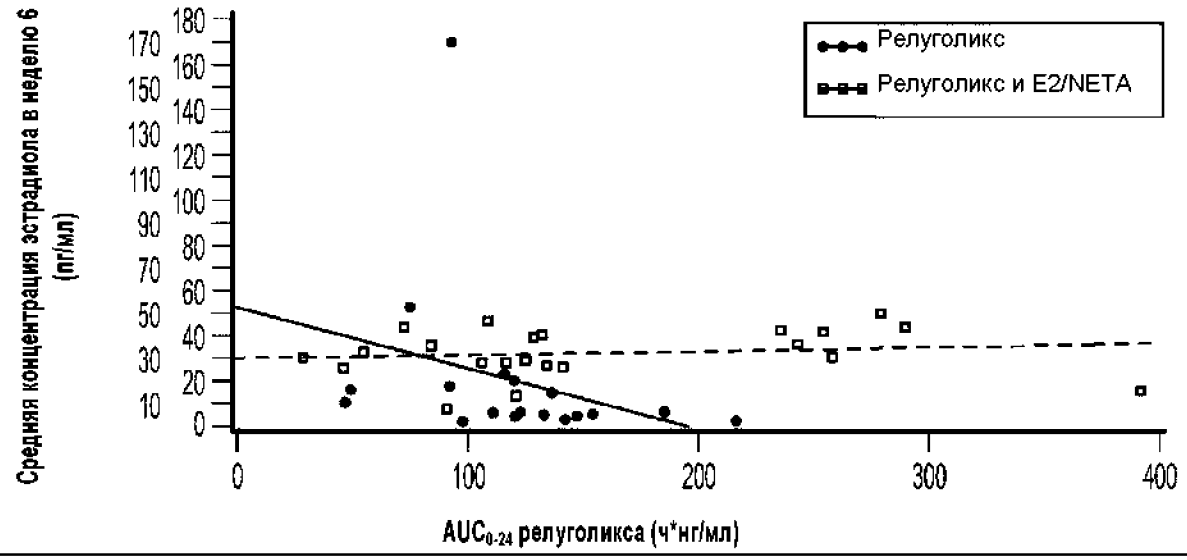
ФИГ. 166

	Релуголикс[1]	Элаголикс[2]
Наблюдаемый период полувыведения	37–42 часа	2–6 часов
Наблюдаемая активность[3]	IC_{50} = 0,12 нМ	IC_{50} – 1,5нМ
Частота доз в фазу 3	Миомы матки[4]: один раз в день (запланировано) Эндометриоз[5]: один раз в день (запланировано)	Миомы матки[4]: дважды в день Эндометриоз[5]: один или два раза в день
Дозы фазы 3 по показаниям	Миомы матки [4]:40 мг один раз в день (запланировано) Эндометриоз[5]: 40 мг один раз в день (запланировано)	Миомы матки[4]: 300 мг два раза в день Эндометриоз[5]: 150 мг один раз в день или 200 мг два раза в день
Доза, при которой наблюдается максимальное подавление эстрогена	40 мг один раз в день	200–300 мг дважды в день
Использование возвратной терапии в фазе 3	Миомы матки[4]: фазу 3 клинических испытаний планируется начать в первом квартале 2017 года с возвратной терапией Эндометриоз[5]: фазу 3 клинических испытаний планируется начать в первой половине 2017 года с возвратной терапией	Миомы матки[4]: фаза 3 клинических испытаний с возвратной терапией и без нее началась в 2016 году Эндометриоз[5]: отсутствие в фазе 3 первоначальных исследований; начало фазы 3b с возвратной терапией ожидается в 2016 году
Эффект приема пищи	Да: дозировка натощак один раз в день	Да: дозировка натощак до двух раз в день
Клинические испытания, продолжающиеся при раке предстательной железы	Да: фаза 2 клинических испытаний продолжается; фазу 3 клинических испытаний планируется начать в первом квартале 2017 года	Нет

1 На основании результатов клинических испытаний на сегодняшний день и нашего плана развития фазы 3 для релуголикса
2 На основании общедоступных неклинических и клинических данных на сегодняшний день и плана развития фазы 3 для элаголикса
3 IC_{50} является количественной мерой концентрации препарата, необходимой для ингибирования данного биологического процесса наполовину; более низкая IC_{50} указывает на более сильный препарат
4 Предназначено для обильного менструального кровотечения, связанного с миомой матки
5 Предназначено для боли, связанной с эндометриозом

ФИГ. 167

Фигура 14.2.3.17 График рассеяния для AUC0-24 релуголикса по отношению к Cavg E2 в неделю 8 (набор анализов ФК/ФД)

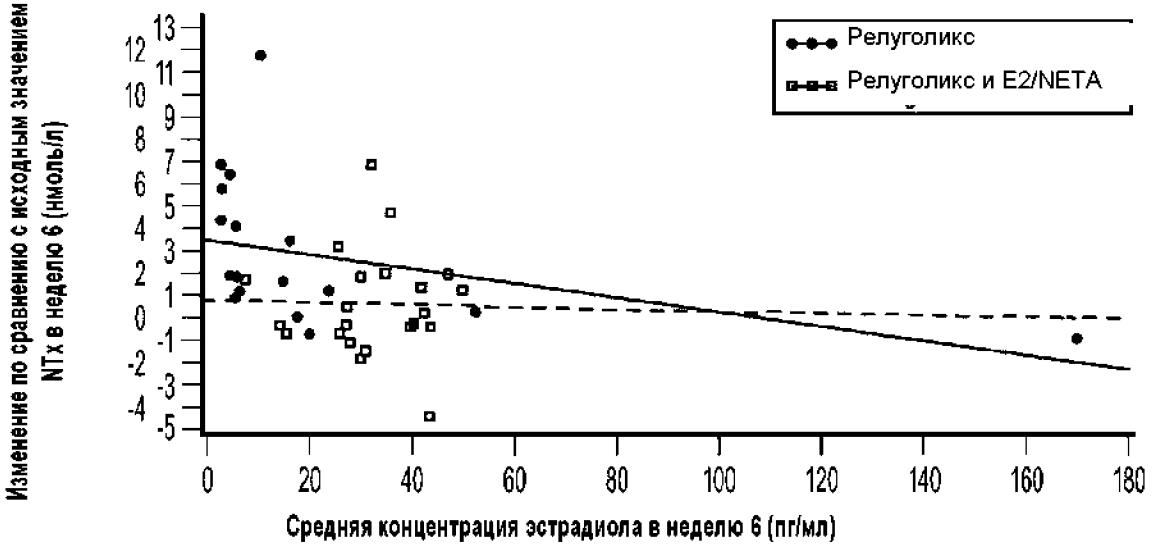


Уравнение регрессии для релуголикса= 53,013–0,271831 x AUC_{0-24}(ч*нг/мл); n=19: r=0,298; значение p=0,215

Уравнение регрессии для релуголикса и E2/NETA=29,978+0,017025 x AUC_{0-24} (ч*нг/мл); n=22; r=0,148; значение p=0,512

ФИГ. 168

Фигура 14.2.3.17 График рассеяния отношения C_{avg} E2 по отношению к изменению от исходного значения NTx в неделю 6 (набор анализов ФК/ФД)



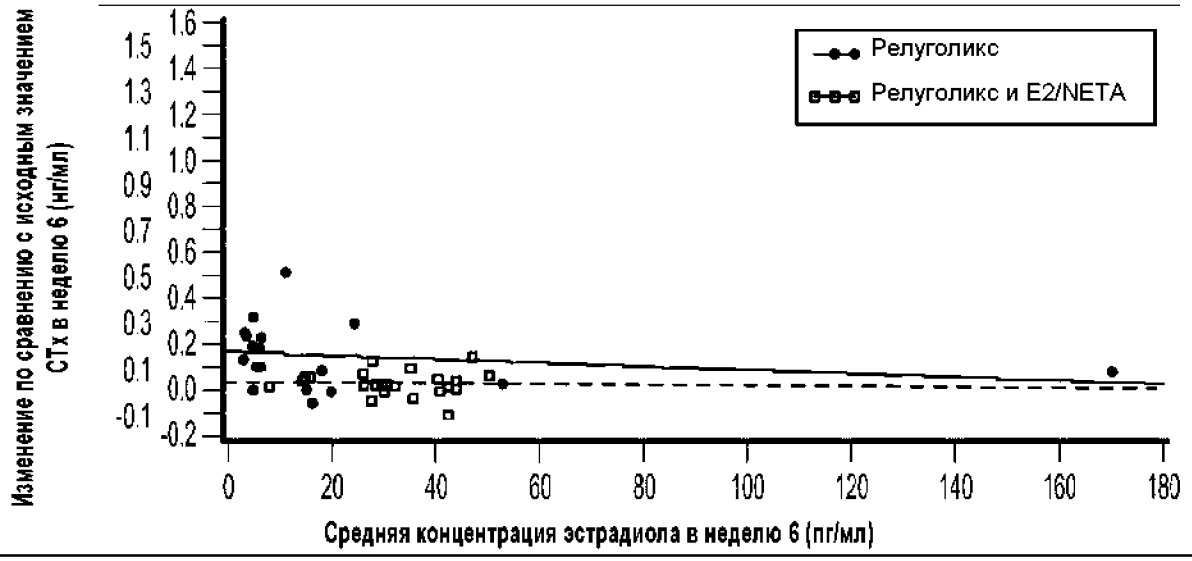
NTX: N-телопептид

Уравнение регрессии для релуголикса=3,469–0,032345 x C_{avg} (пг/мл); n=25; r = 0,39; значение p=0,098

Уравнение регрессии для релуголикса и E2/NETA=0,757–0,004697 x C_{avg} (пг/мл): n=22; r=0,022; значение p = 0,923

ФИГ. 169

Фигура 14.2.3.23 График рассеяния отношения C_{avg} E2 по отношению к изменению от исходного значения CT в неделю 6 (набор анализов ФК/ФД)



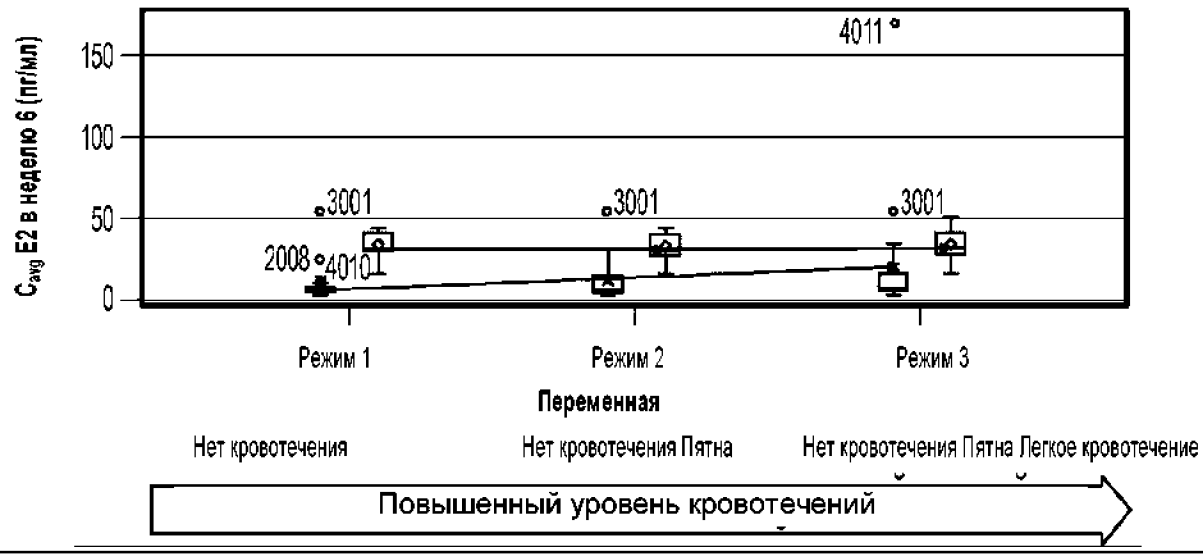
CTX: С-телопептид

Уравнение регрессии для релуголикса=0,169–0,000778 x C_{avg} (пг/мл); n=24; r = 0,213; значение p=0,382

Уравнение регрессии для релуголикса и E2/NETA=0,037–0,000136 x C_{avg} (пг/мл): n=22; r=0,027; значение p = 0,905

ФИГ. 170

Фигура 14.2.3.29. Диаграмма размаха отсутствия кровотечения Нет Легкое/нормальное/обильное. Нет Нормальное/обильное в течение 28 дней лечения по отношению к C_{avg} E2 в неделю 6 (набор анализов ФК/ФД)

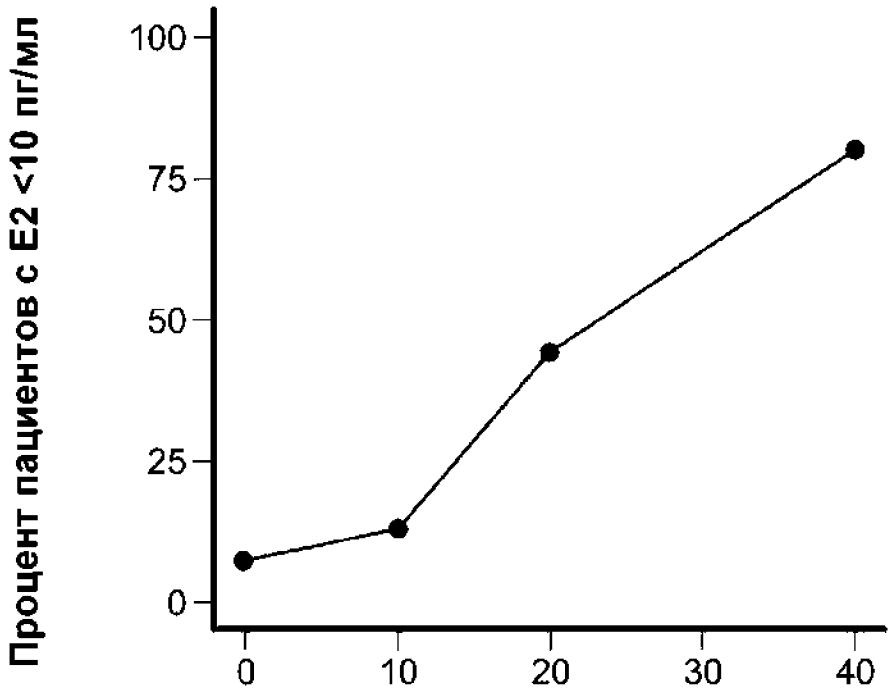


*: Среднее значение для релуголикса: ◇: Среднее значение для релуголикса и E_2/NETA; сплошная линия: срединное значение;

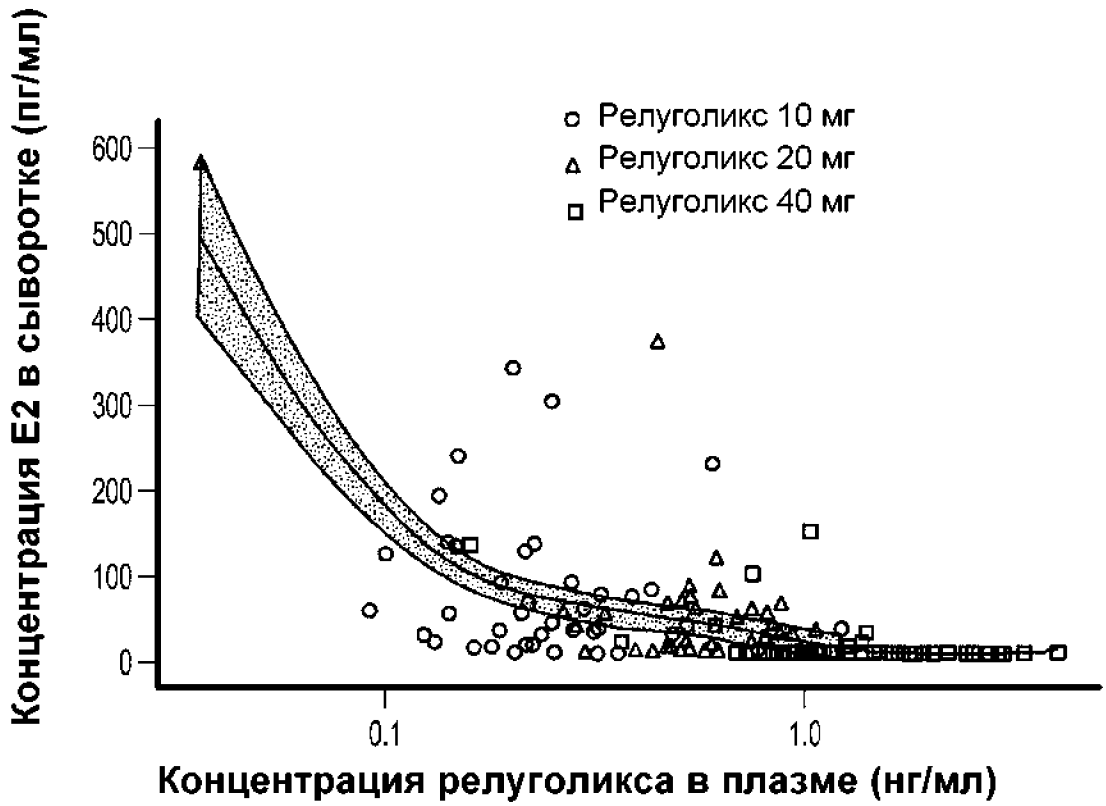
Блок: 25% и 75% квартили (IQR); усы: самые низкие/самые высокие значения в пределах 1,5*IQR нижнего/верхнего квартилей. Круги: наблюдения за пределами усов

Режим 1: нет кровотечения; режим 2: нет легкого/нормального/обильного кровотечения; режим 3: нет нормального/обильного кровотечения

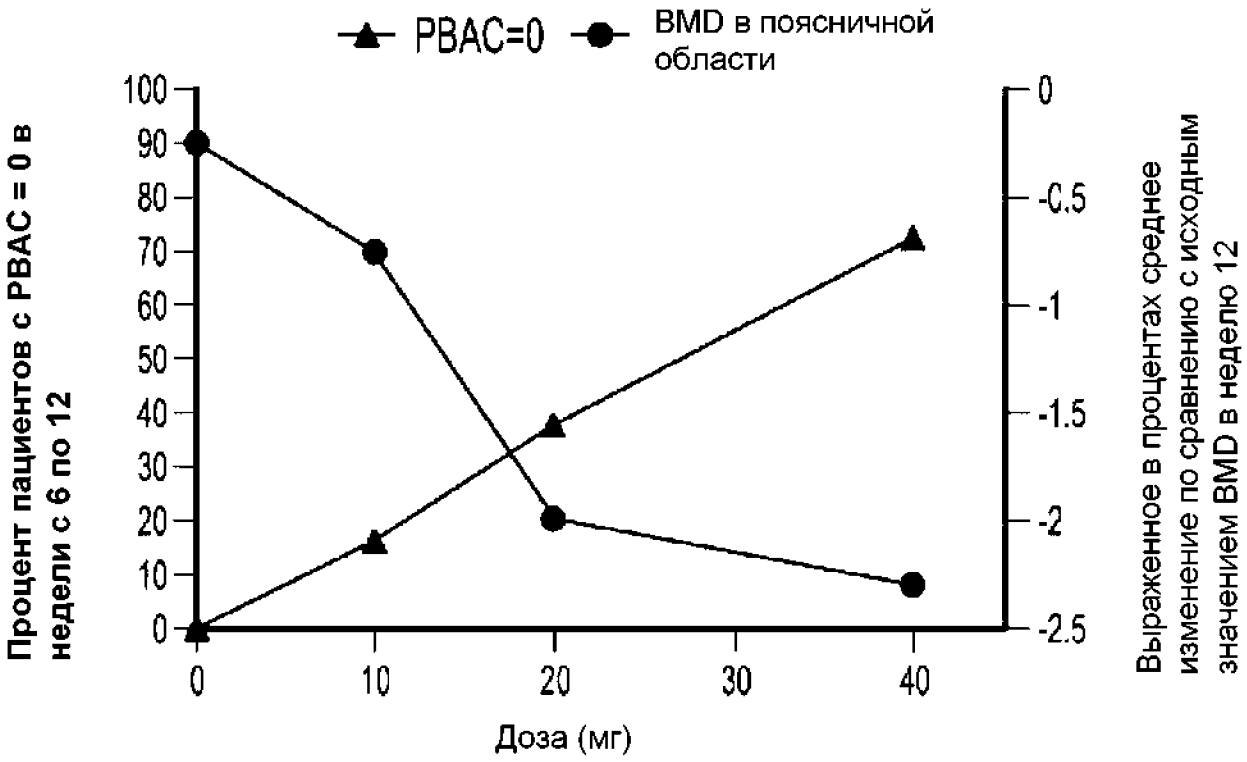
ФИГ. 171



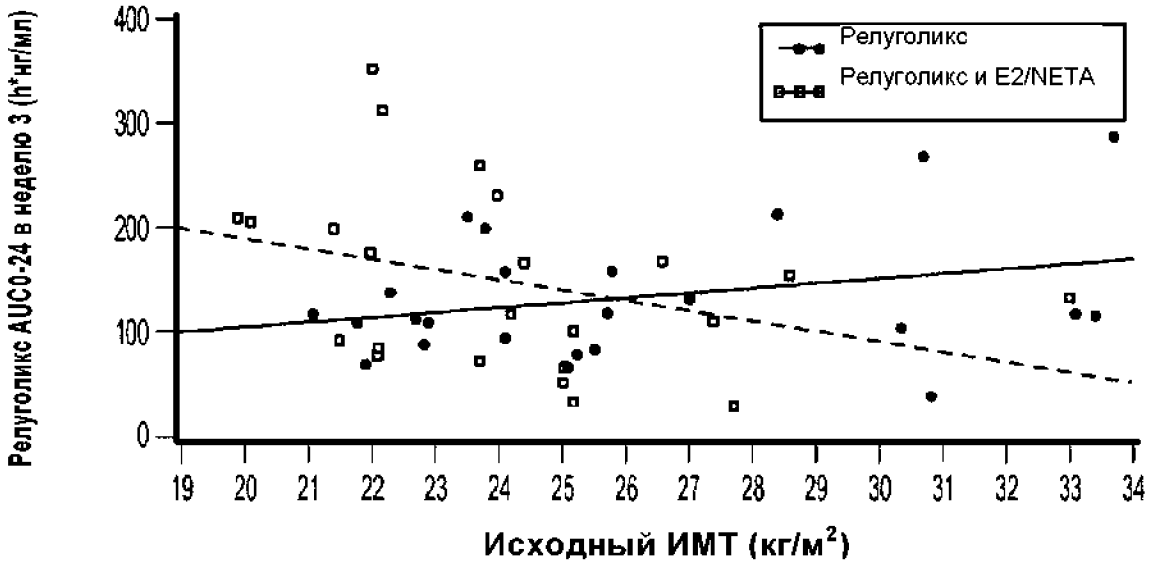
ФИГ. 172



ФИГ. 173



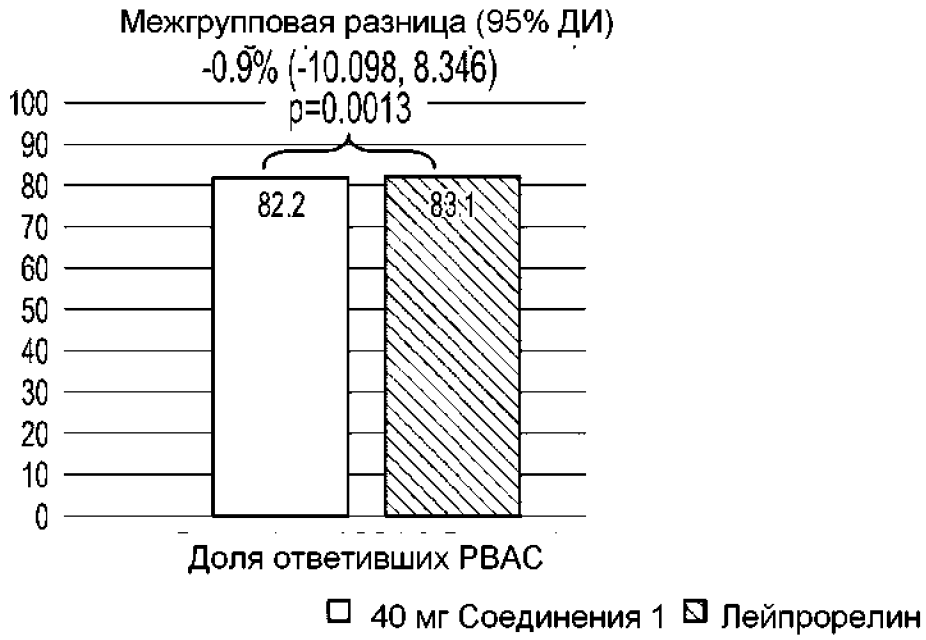
ФИГ. 174



Уравнение регрессии для Соединения 1 (релуголикс) = 12,178 + 4,63203xИМТ (кг/м^2); n=25; r=0,294; значение p=0,154

Уравнение регрессии для Соединения 1 и E_2/NETA=388,202–9,919759xИМТ (кг/м^2); n=23; r=0,346; значение p=0,106

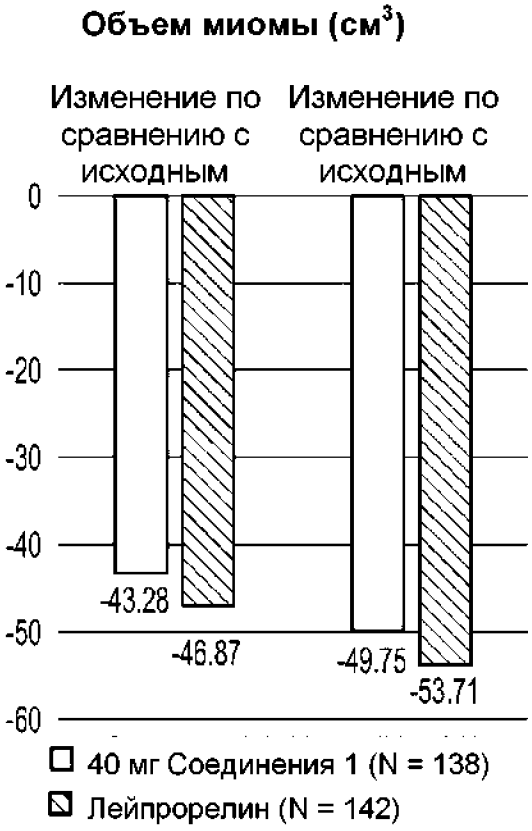
ФИГ. 175



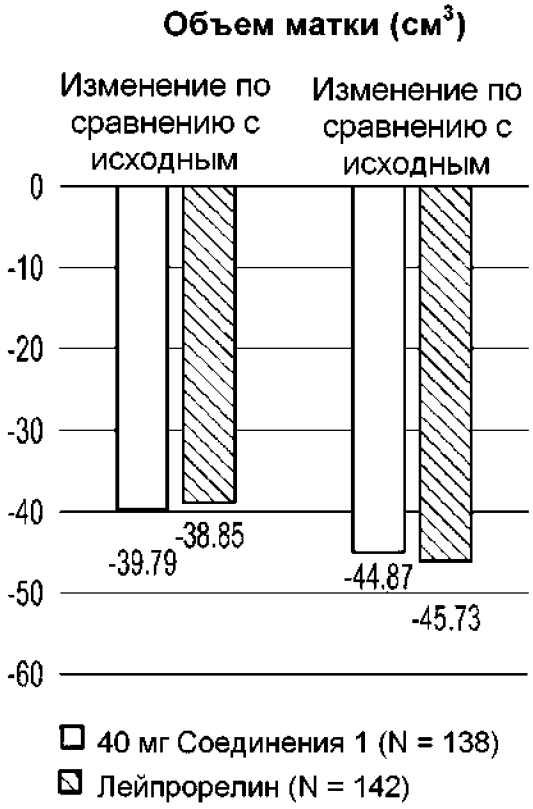
ФИГ. 176



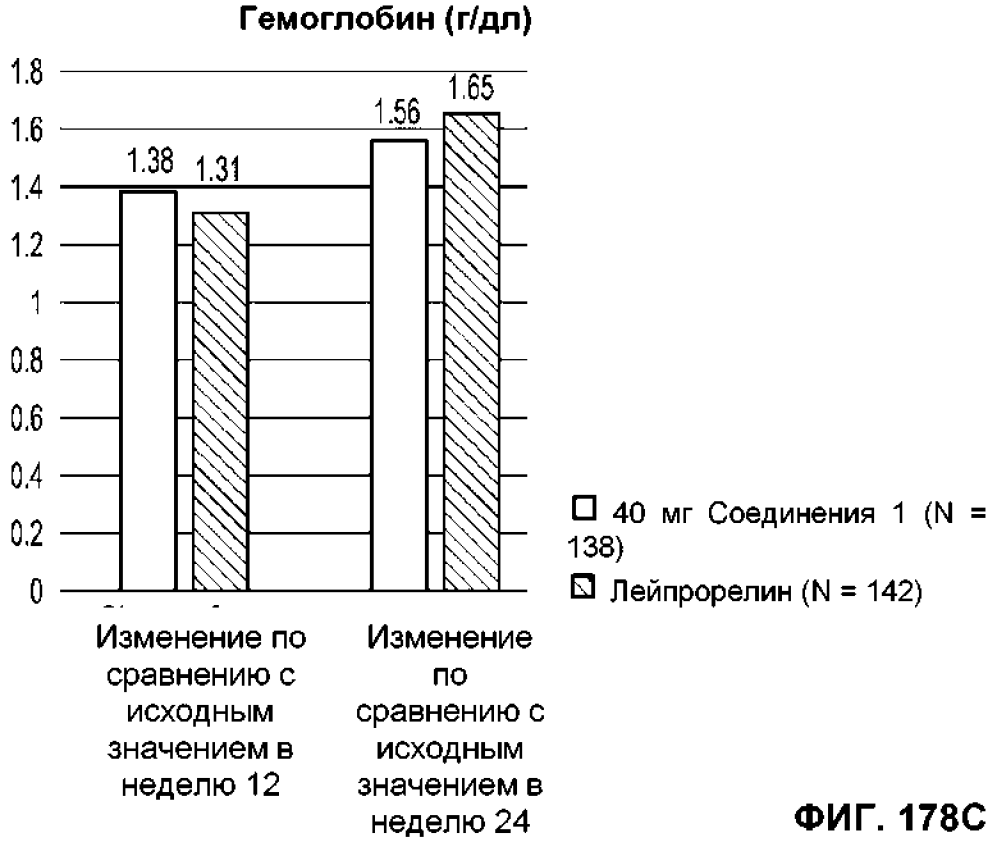
ФИГ. 177



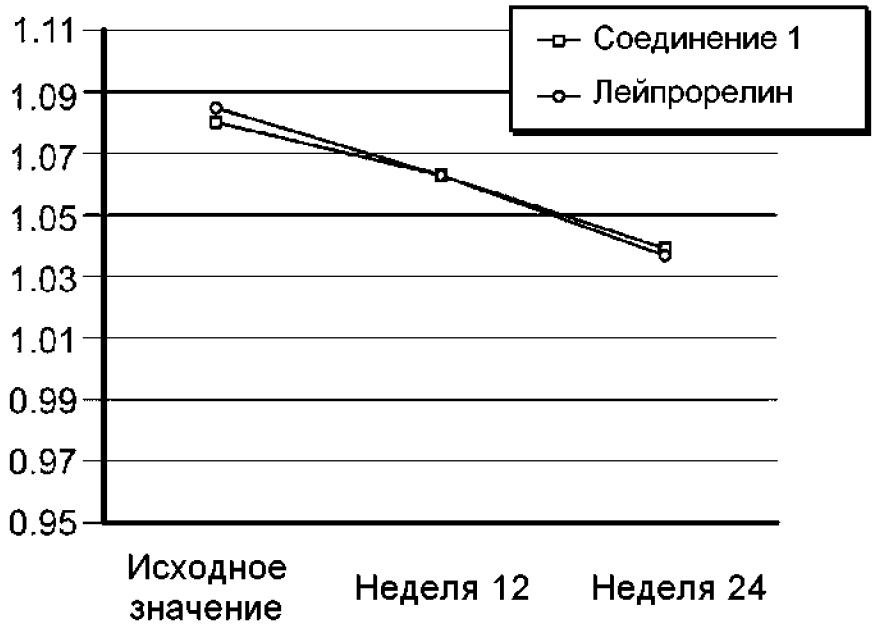
ФИГ. 178A



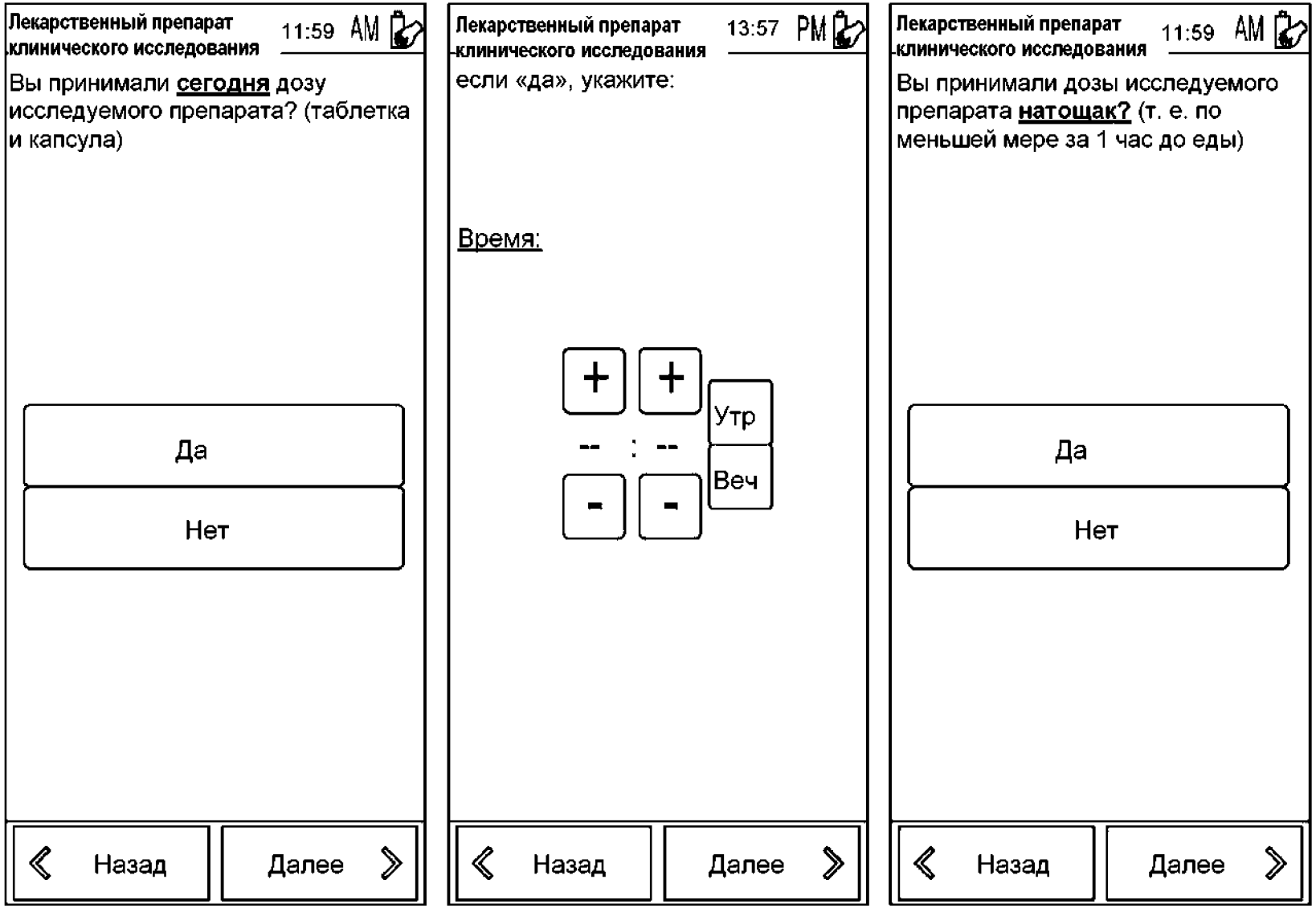
ФИГ. 178B



ФИГ. 178C


1.11
1.09
1.07
1.05
1.03
1.01
0.99
0.97
0.95
Соединение 1
Лейпрорелин
Исходное значение
Неделя 12
Неделя 24

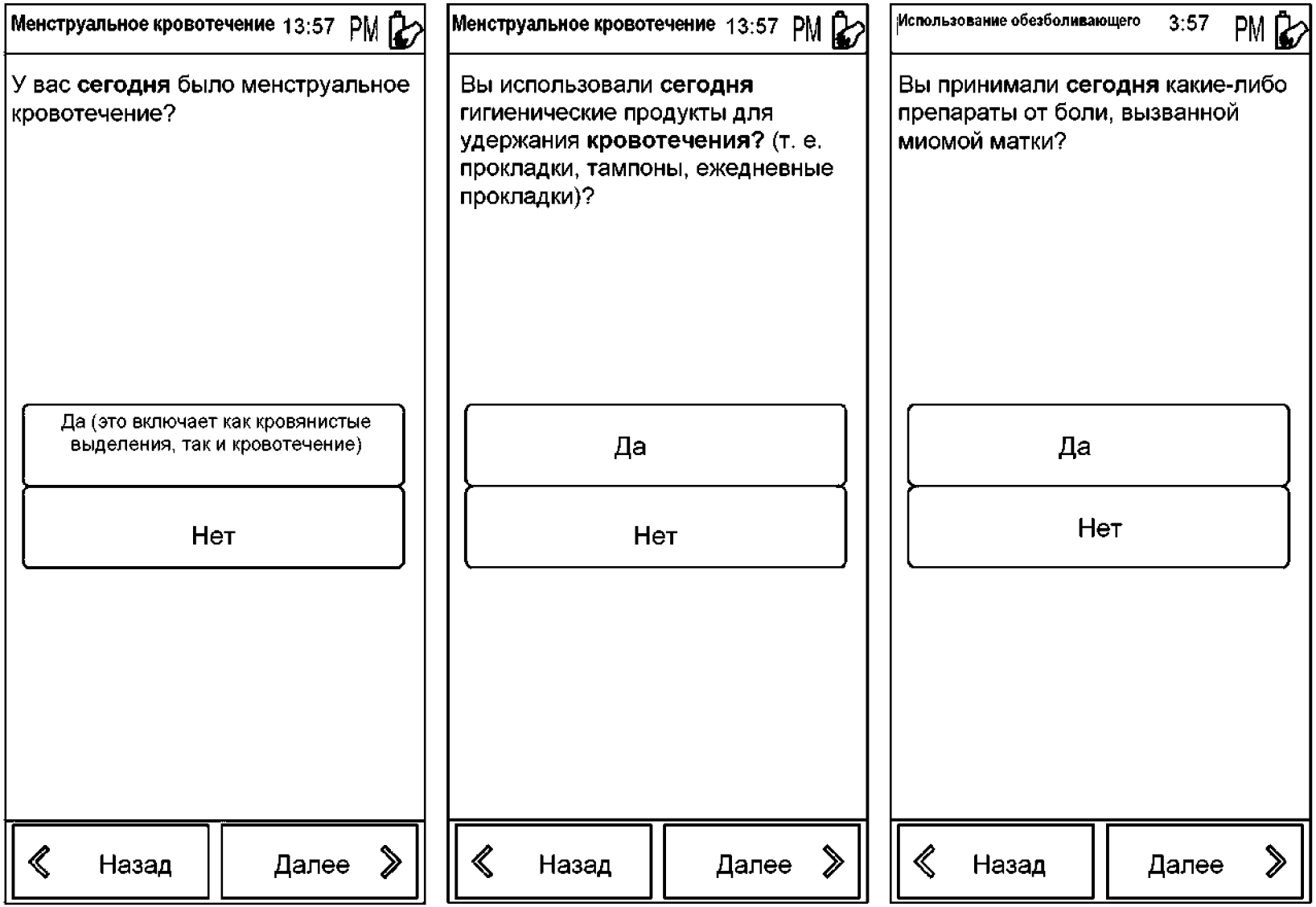
ФИГ. 179


Лекарственный препарат клинического исследования
11:59 AM
Вы принимали сегодня дозу исследуемого препарата? (таблетка и капсула)
Да
Нет
Назад
Далее
Лекарственный препарат клинического исследования
13:57 PM
если «да», укажите:
Время:
+
+
-- : --
-
-
Утр
Веч
Назад
Далее
Лекарственный препарат клинического исследования
11:59 AM
Вы принимали дозы исследуемого препарата натощак? (т. е. по меньшей мере за 1 час до еды)
Да
Нет
Назад
Далее

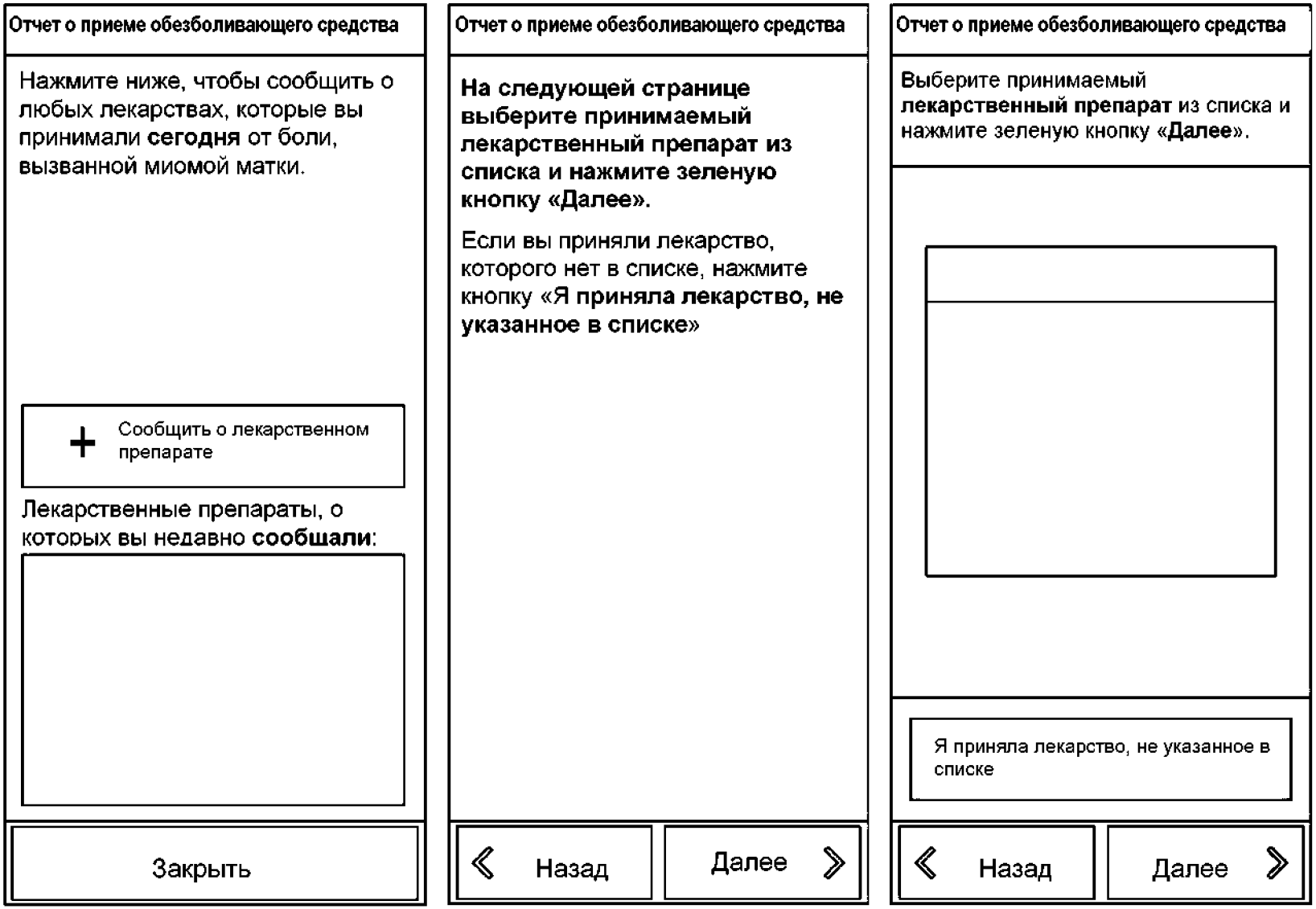
ФИГ. 180А



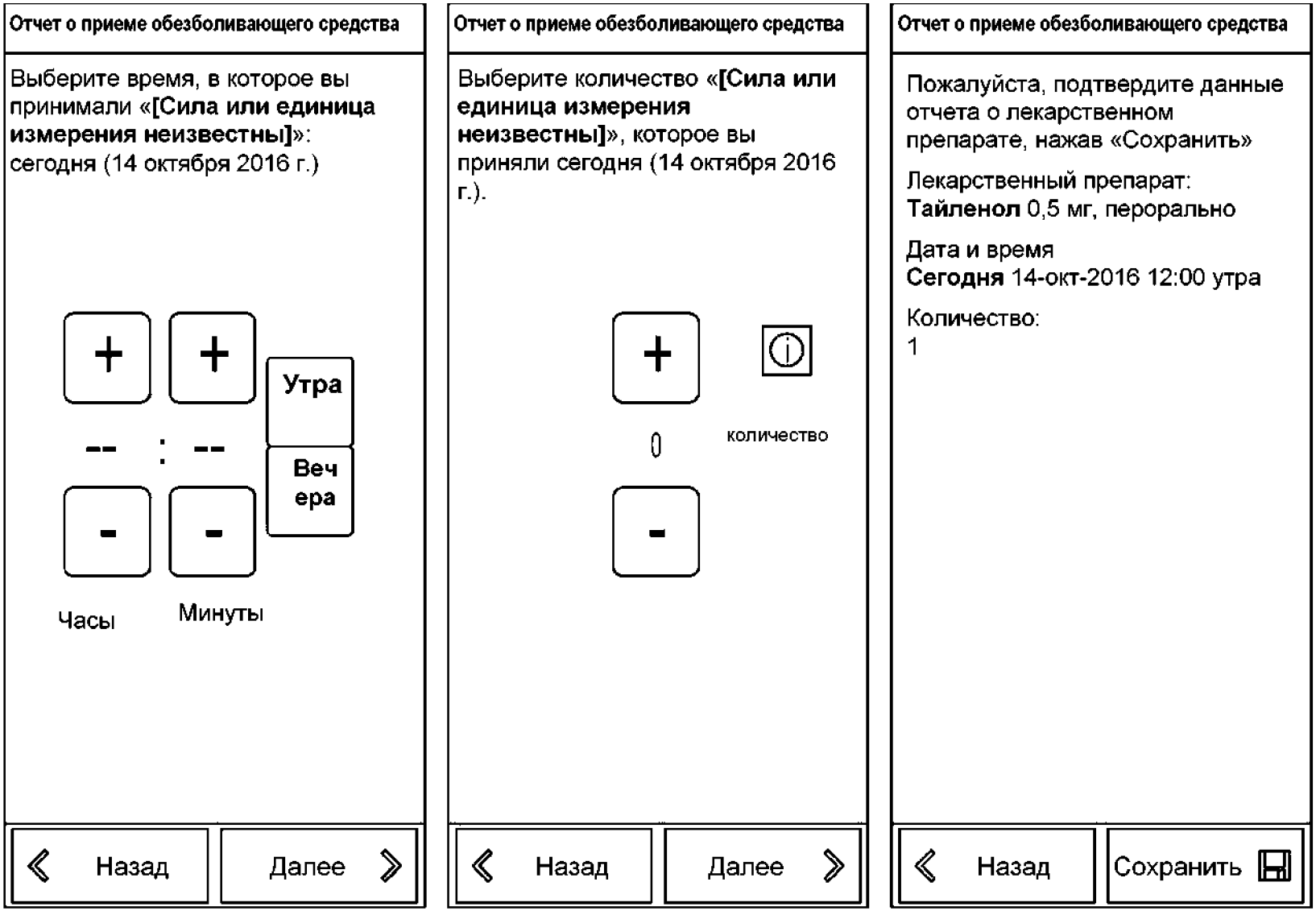
ФИГ. 180A (продолжение)


Менструальное кровотечение 13:57 PM
У вас **сегодня** было менструальное кровотечение?
Да (это включает как кровянистые выделения, так и кровотечение)
Нет
Назад
Далее
Менструальное кровотечение 13:57 PM
Вы использовали **сегодня** гигиенические продукты для удержания **кровотечения?** (т. е. прокладки, тампоны, ежедневные прокладки)?
Да
Нет
Назад
Далее
Использование обезболивающего 3:57 PM
Вы принимали **сегодня** какие-либо препараты от боли, вызванной миомой матки?
Да
Нет
Назад
Далее

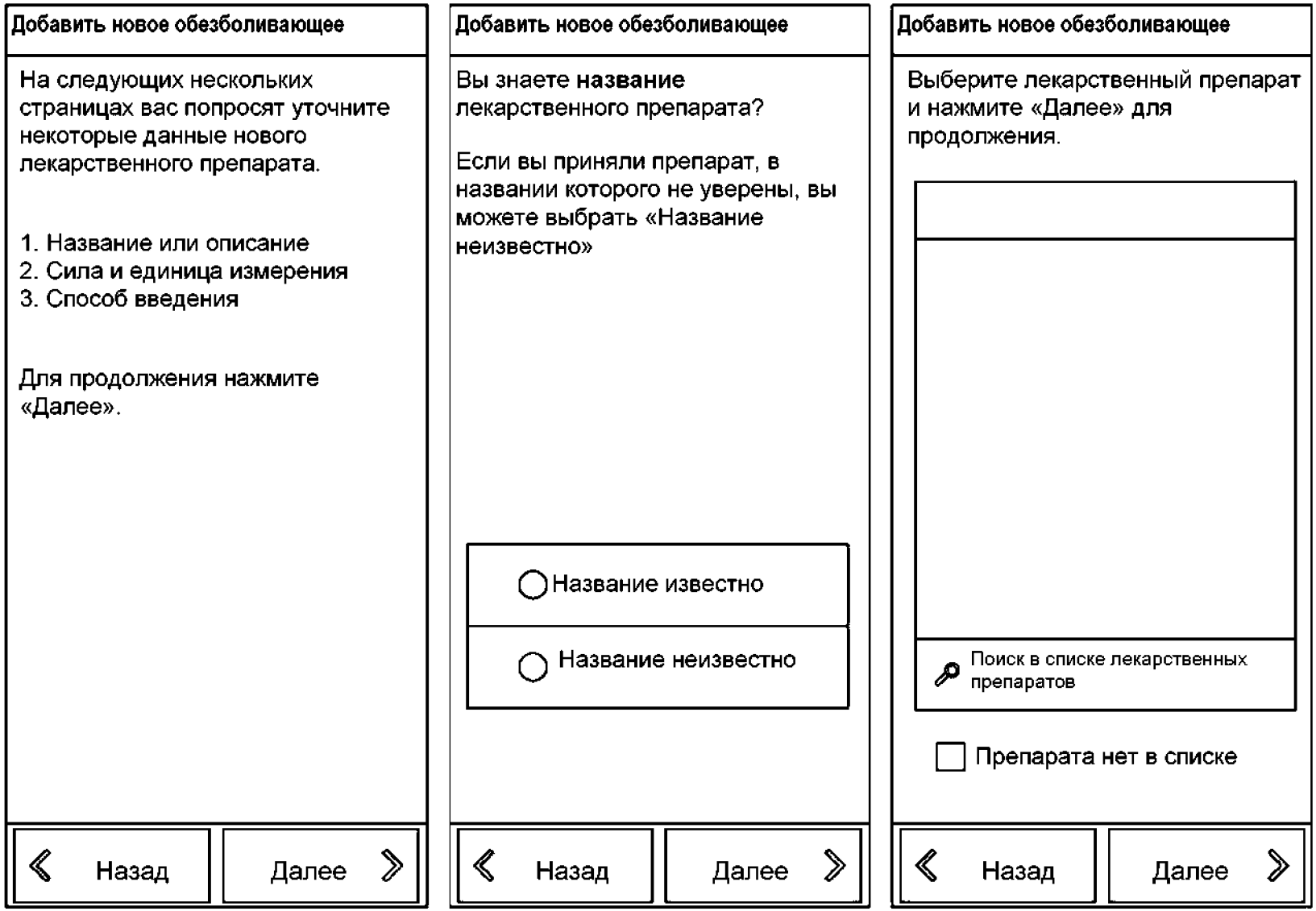
ФИГ. 180B



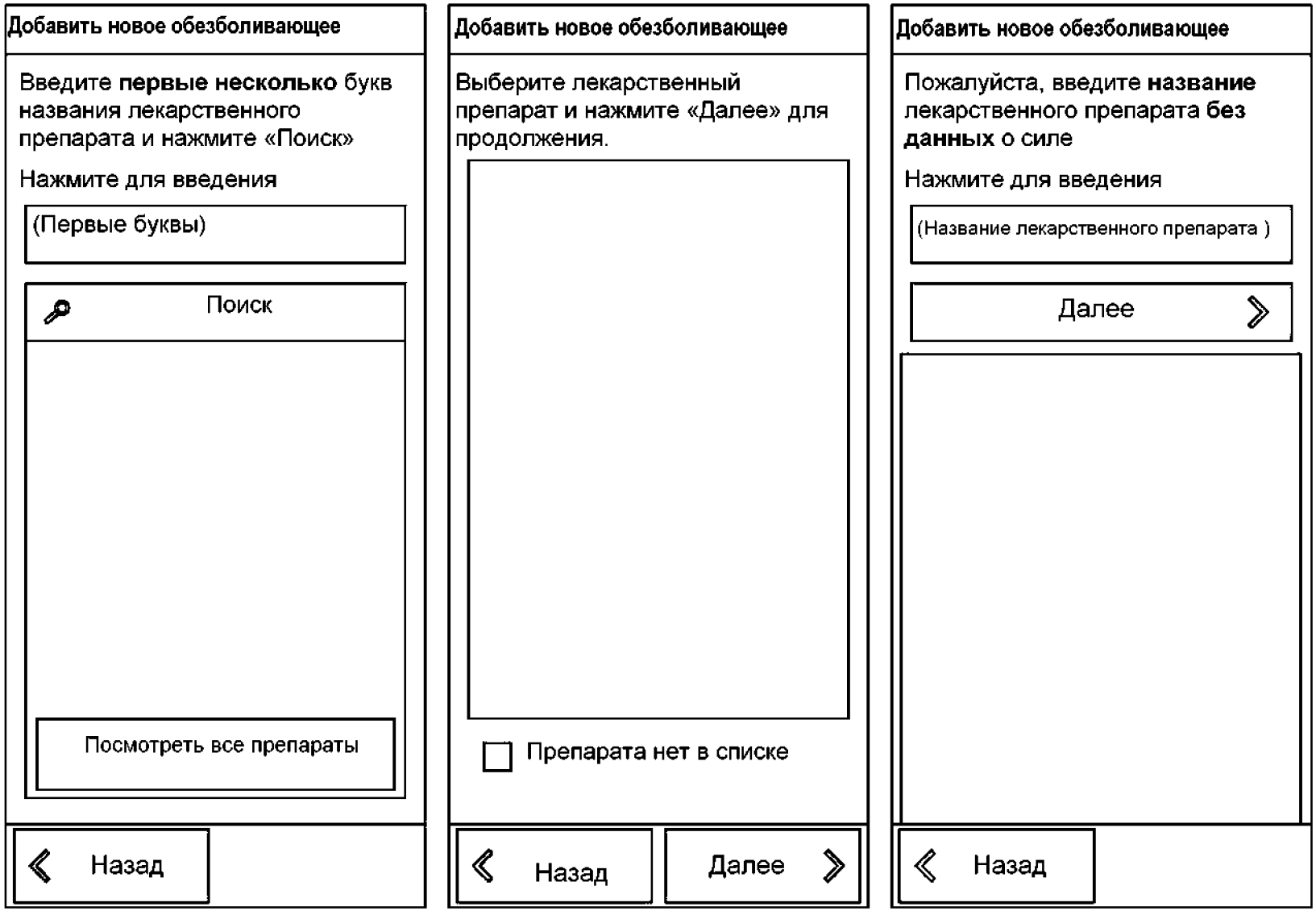
ФИГ. 180В (продолжение)


Отчет о приеме обезболивающего средства
Выберите время, в которое вы принимали «[Сила или единица измерения неизвестны]»: сегодня (14 октября 2016 г.)
+
+
Утра
-- : --
Веч ера
-
-
Часы
Минуты
Назад
Далее
Отчет о приеме обезболивающего средства
Выберите количество «[Сила или единица измерения неизвестны]», которое вы приняли сегодня (14 октября 2016 г.).
+
0
-
количество
Назад
Далее
Отчет о приеме обезболивающего средства
Пожалуйста, подтвердите данные отчета о лекарственном препарате, нажав «Сохранить»
Лекарственный препарат:
Тайленол 0,5 мг, перорально
Дата и время
Сегодня 14-окт-2016 12:00 утра
Количество:
1
Назад
Сохранить

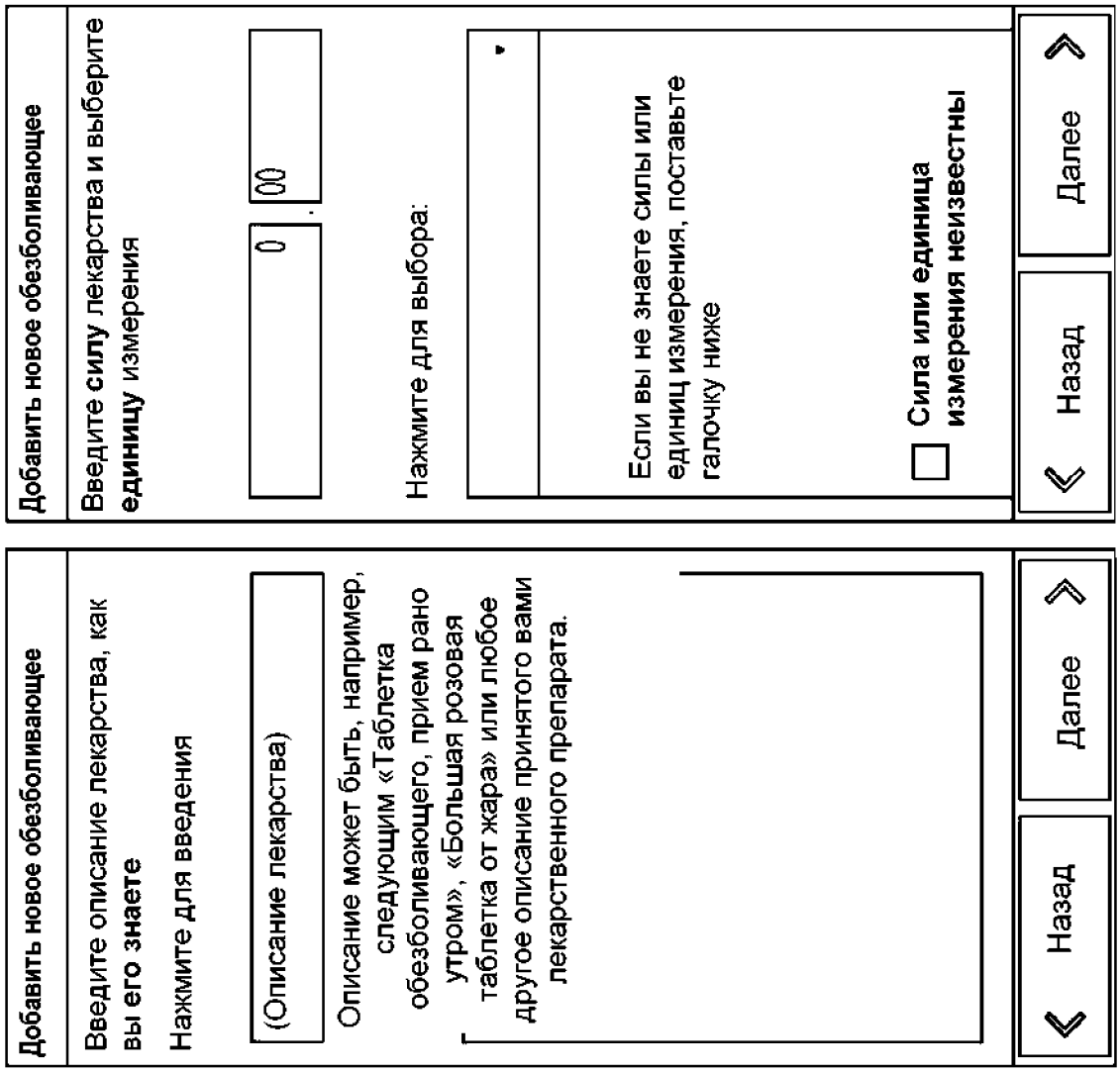
ФИГ. 180C



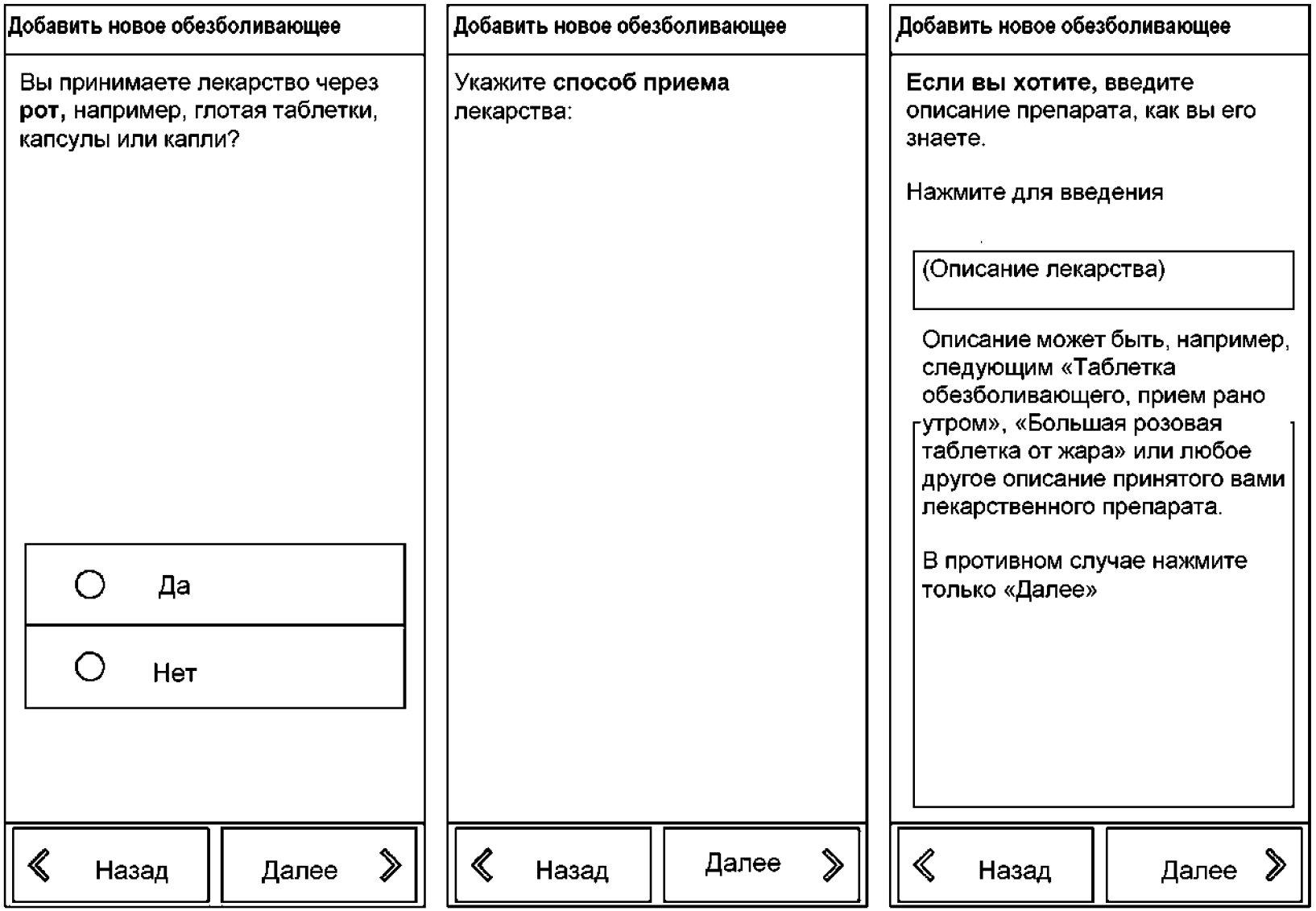
ФИГ. 180C (продолжение)


Добавить новое обезболивающее
Введите первые несколько букв названия лекарственного препарата и нажмите «Поиск»
Нажмите для введения
(Первые буквы)
Поиск
Посмотреть все препараты
Назад
Добавить новое обезболивающее
Выберите лекарственный препарат и нажмите «Далее» для продолжения.
Препарата нет в списке
Назад
Далее
Добавить новое обезболивающее
Пожалуйста, введите название лекарственного препарата без данных о силе
Нажмите для введения
(Название лекарственного препарата)
Далее
Назад

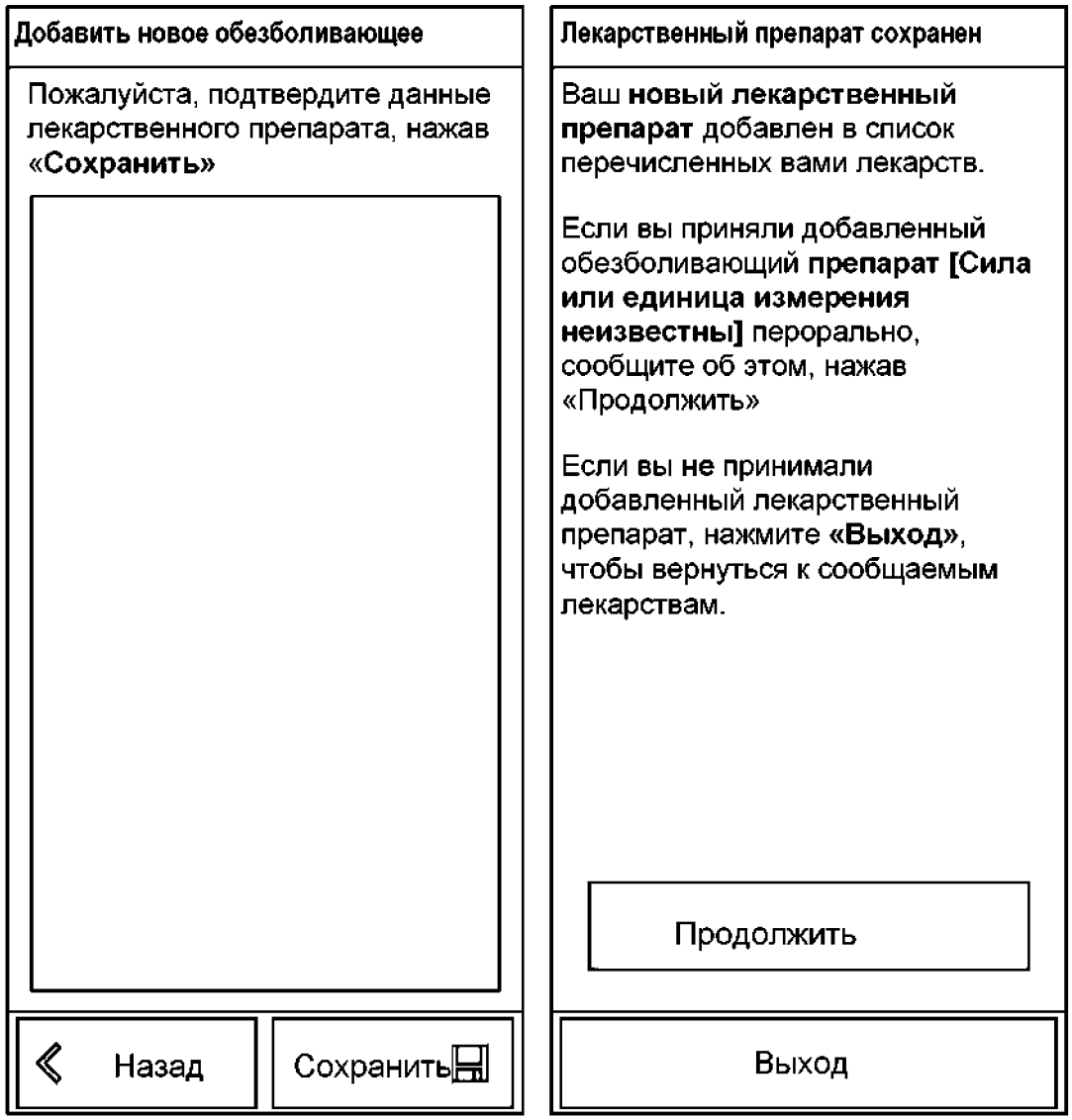
ФИГ. 180D



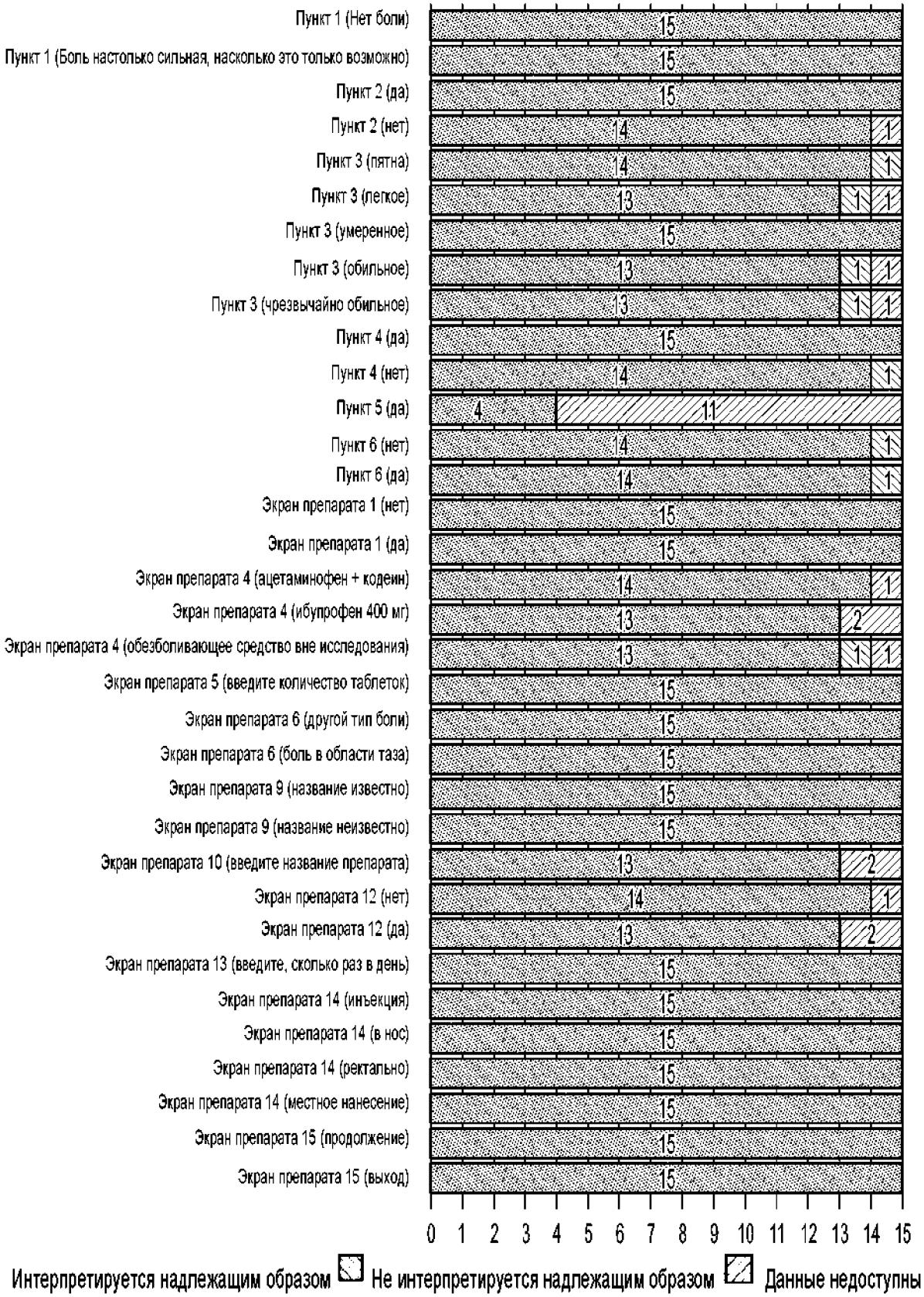
ФИГ. 180D (продолжение)


Добавить новое обезболивающее
Вы принимаете лекарство через **рот,** например, глотая таблетки, капсулы или капли?
Да
Нет
Назад
Далее
Добавить новое обезболивающее
Укажите **способ приема** лекарства:
Назад
Далее
Добавить новое обезболивающее
Если вы хотите, введите описание препарата, как вы его знаете.
Нажмите для введения
(Описание лекарства)
Описание может быть, например, следующим «Таблетка обезболивающего, прием рано утром», «Большая розовая таблетка от жара» или любое другое описание принятого вами лекарственного препарата.
В противном случае нажмите только «Далее»
Назад
Далее

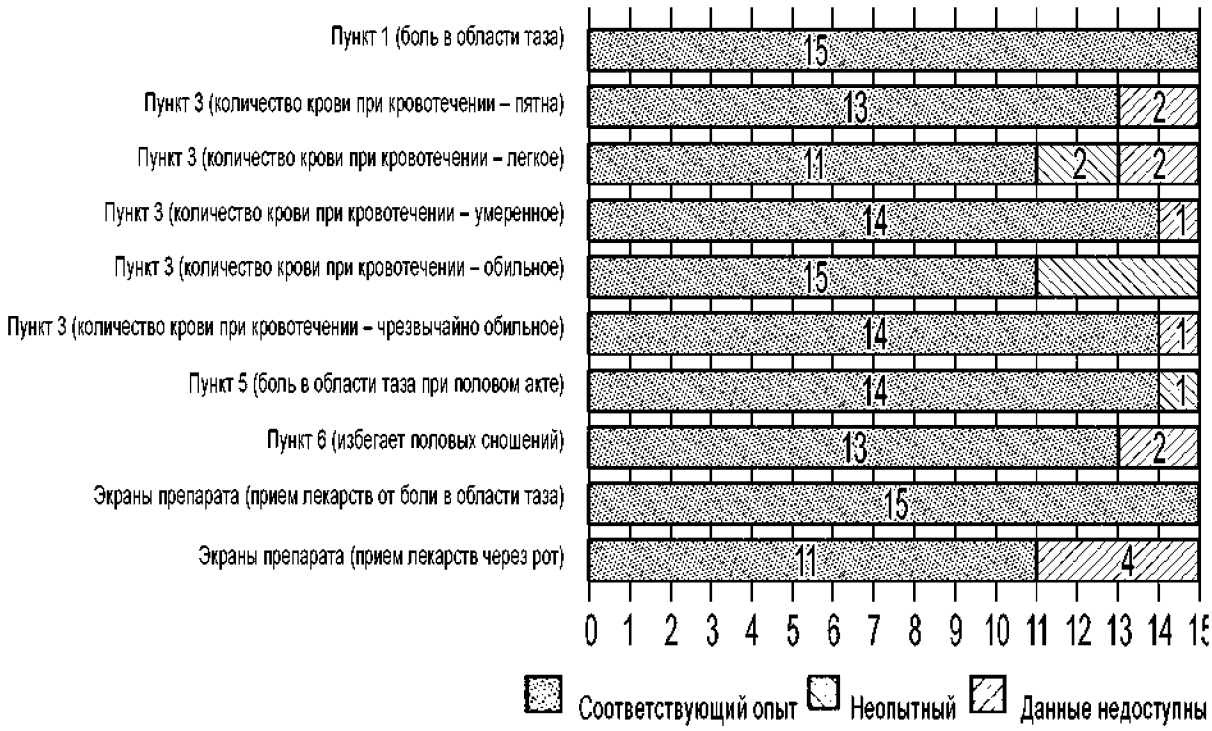
ФИГ. 180E



ФИГ. 180E (продолжение)


Пункт 1 (Нет боли) 15
Пункт 1 (Боль настолько сильная, насколько это только возможно) 15
Пункт 2 (да) 15
Пункт 2 (нет) 14 1
Пункт 3 (пятна) 14 1
Пункт 3 (легкое) 13 1 1
Пункт 3 (умеренное) 15
Пункт 3 (обильное) 13 1 1
Пункт 3 (чрезвычайно обильное) 13 1 1
Пункт 4 (да) 15
Пункт 4 (нет) 14 1
Пункт 5 (да) 4 11
Пункт 6 (нет) 14 1
Пункт 6 (да) 14 1
Экран препарата 1 (нет) 15
Экран препарата 1 (да) 15
Экран препарата 4 (ацетаминофен + кодеин) 14 1
Экран препарата 4 (ибупрофен 400 мг) 13 2
Экран препарата 4 (обезболивающее средство вне исследования) 13 1 1
Экран препарата 5 (введите количество таблеток) 15
Экран препарата 6 (другой тип боли) 15
Экран препарата 6 (боль в области таза) 15
Экран препарата 9 (название известно) 15
Экран препарата 9 (название неизвестно) 15
Экран препарата 10 (введите название препарата) 13 2
Экран препарата 12 (нет) 14 1
Экран препарата 12 (да) 13 2
Экран препарата 13 (введите, сколько раз в день) 15
Экран препарата 14 (инъекция) 15
Экран препарата 14 (в нос) 15
Экран препарата 14 (ректально) 15
Экран препарата 14 (местное нанесение) 15
Экран препарата 15 (продолжение) 15
Экран препарата 15 (выход) 15
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
Интерпретируется надлежащим образом
Не интерпретируется надлежащим образом
Данные недоступны

ФИГ. 181


Пункт 1 (боль в области таза)
Пункт 3 (количество крови при кровотечении – пятна)
Пункт 3 (количество крови при кровотечении – легкое)
Пункт 3 (количество крови при кровотечении – умеренное)
Пункт 3 (количество крови при кровотечении – обильное)
Пункт 3 (количество крови при кровотечении – чрезвычайно обильное)
Пункт 5 (боль в области таза при половом акте)
Пункт 6 (избегает половых сношений)
Экраны препарата (прием лекарств от боли в области таза)
Экраны препарата (прием лекарств через рот)
15
13
2
11
2
2
14
1
15
14
1
14
1
13
2
15
11
4
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
Соответствующий опыт
Неопытный
Данные недоступны

ФИГ. 182

Концепции	Оценка	Пункт	Сообщаемые субъектом симптомы и воздействия (N = 15) *
Супервичные конечные точки			
Дисменорея и NMPP	Пункт числовой оценочной шкалы для боли в области таза для симптомов шкалы эндометриоза [Экран 4]	Как бы вы оценили самую сильную боль в области таза за последние 24 часа? 0 = Нет боли, 10 = Боль настолько сильная, насколько это только возможно	Боль в области таза 15 (100,0%) S=15 (100,0%), P=0 (0,0%)
Вторичные конечные точки			
Дисменорея	Общее впечатление пациента об изменениях (дисменорея)	По сравнению с периодом начала лечения в этом исследовании как изменилась боль во время менструаций? Намного лучше Лучше Немного лучше Ничего не изменилось Немного хуже Хуже Намного хуже Боль в области таза определяется как боль в нижней части живота, ниже пупка.	Боль в области таза 15 (100,0%) S=15 (100,0%), P=0 (0,0%)
NMPP	Общее впечатление пациента об изменениях (NMPP)	По сравнению с периодом начала лечения в этом исследовании как в целом изменилась ваша боль в области таза, не связанная с менструацией (то есть в период отсутствия менструаций)? Намного лучше	

ФИГ. 183A

Концепции	Оценка	Пункт	Сообщаемые субъектом симптомы и воздействия (N = 15) *
		Лучше Немного лучше Ничего не изменилось Немного хуже Хуже Намного хуже Боль в области таза определяется как боль в нижней части живота, ниже пупка.	
	Шкала оценки боли субъектом Biberoglu and Behrman (sB&B), экран 14	Боль в области таза Сильная. Требует сильных обезболивающих средств. Умеренная. Заметная боль в области таза. Легкая. Редкая боль в области таза. Нет боли. Боль в области таза отсутствовала в течение предыдущих 24 часов.	
Диспареуния	Пункт числовой оценочной шкалы для диспареунии для симптомов шкалы эндометриоза [пункт 3 SEMS]	Как бы вы оценили самую сильную боль в области таза во время вагинального полового акта за последние 24 часа? [0 = Нет боли, 10 = Боль настолько сильная, насколько это только возможно] Боль в области таза определяется как боль в нижней части живота, ниже пупка.	Боль во время секса 9 (60,0%) S=8 (53,3%), P=1 (6,7%)
	Избегание половых сношений из-за болевых ощущений среди симптомов шкалы эндометриоза [пункт 6 SEMS]	За последние 24 часа избегали ли вы вагинального полового акта, потому что ожидали, что он будет болезненным?	
	Общее впечатление пациента об изменениях (диспареуния)	По сравнению с периодом начала лечения в этом исследовании как изменилась боль в области таза при вагинальном половом акте? Намного лучше	

ФИГ. 183B

Концепции	Оценка	Пункт	Сообщаемые субъектом симптомы и воздействия (N = 15) *
		Лучше Немного лучше Ничего не изменилось Немного хуже Хуже Намного хуже Не применимо У меня не было вагинального полового акта с момента начала исследуемого лечения. В рамках данного исследования вагинальный половой акт определяется как проникновение любой продолжительности.	
	Шкала оценки боли субъектом Biberoglu and Behrman (sB&B), экран 15	Глубокая диспареуния (боль во время полового акта) Сильная. Вы избегаете половых контактов из-за боли Умеренная. Боль при половом акте, иногда настолько сильная, что акт приходится прерывать. Легкая. Переносимая боль Нет боли. Боль во время половых актов отсутствует Половые контакты отсутствуют Половые контакты отсутствуют по другим причинам	
Общее впечатление о тяжести симптомов (боль)	Общая оценка пациента (для боли)	Как бы вы оценили вашу боль в области таза прямо сейчас? Отсутствует Легкая Средняя Сильная Очень сильная Боль в области таза определяется как боль в нижней части живота, ниже пупка	Боль в области таза 15 (100,0%) S=15 (100,0%), P=0 (0,0%)

ФИГ. 183C