

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044130**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.26

(21) Номер заявки
201992612

(22) Дата подачи заявки
2018.06.05

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

(54) СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТА ГОНАДОТРОПИН-ВЫСВОБОЖДАЮЩЕГО ГОРМОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

(31) **62/515,268**

(32) **2017.06.05**

(33) **US**

(43) **2020.05.20**

(86) **PCT/EP2018/064768**

(87) **WO 2018/224498 2018.12.13**

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

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

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) Jacques Donnez: "Partial suppression of estradiol: a new strategy in endometriosis management?", Fertility and Sterility, 1 March 2017 (2017-03-01), pages 568-570, XP055497090, Retrieved from the Internet: URL: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(17\)30056-0/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(17)30056-0/pdf) [retrieved on 2018-08-02], page 568, paragraph entitled "THE OPTIMAL GOAL OF MEDICAL THERAPY" and page 568-70, paragraph entitled "A NEW WAY OF ACHIEVING PARTIAL ESTRADIOL SUPPRESSION"

PIETRO G. SIGNORILE ET AL.: "A Tissue Specific Magnetic Resonance Contrast Agent, Gd-AMH, for Diagnosis of Stromal Endometriosis Lesions: A Phase I Study: AMH LOCALIZATION IN NORMAL HUMAN TISSUES AND IN ENDOMETRIOSIS", JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY, vol. 230, no. 6, 25 February 2015 (2015-02-25), pages 1270-1275, XP055496828, US, ISSN: 0021-9541, DOI: 10.1002/jcp.24862, abstract

O. HAMDINE ET AL.: "Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Müllerian hormone", HUMAN REPRODUCTION, vol. 30, no. 1, 29 October 2014 (2014-10-29), pages 170-178, XP055497054, GB, ISSN: 0268-1161, DOI: 10.1093/humrep/deu266, abstract

(57) В изобретении предлагаются способы лечения эндометриоза у пациента путем введения антагониста гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), например, в соответствии со схемами применения, основанными на уровне антимюллерового гормона (AMH) или β 17-эстрадиола (E2) у указанного пациента.

B1**044130****044130****B1**

Область техники, к которой относится данное изобретение

Данное изобретение относится к способам определения схем применения антагонистов гонадотропин-высвобождающего гормона для лечения эндометриоза.

Уровень техники данного изобретения

Эндометриоз представляет собой эстрогензависимое гинекологическое патологическое состояние, характеризующееся наличием эндометриальной ткани за пределами матки, и является одним из наиболее распространенных заболеваний, зависящих от половых гормонов. Указанное патологическое состояние преимущественно наблюдается у женщин в репродуктивном возрасте и исчезает самопроизвольно после менопаузы. Являясь хронической воспалительной реакцией, индуцированной эктопическими эндометриальными клетками, эндометриоз может привести к бесплодию и различным болевым симптомам, включая, среди прочего, дисменорею, диспареунию, хроническую тазовую боль, дизурию и дисхезию.

Основной целью лечения эндометриоза является достижение симптоматического облегчения. Варианты лечения для женщин с болевым синдромом, ассоциированным с эндометриозом, разнообразны и включают терапию анальгетиками, терапию гормонами, консервативную или малоинвазивную хирургию или комбинацию этих вариантов лечения. Гормональная терапия направлена на ингибирование овуляции, предотвращение циклического роста эндометрия и блокирование менструации посредством достижения стабильной среды стероидных гормонов. Эти стратегии основаны на концепции, что реакция эутопического и эктопического эндометрия на стероидные гормоны по существу является сходной.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), хотя в настоящее время не одобрены для лечения болевого синдрома, ассоциированного с эндометриозом, часто применяются в качестве начальной терапии. Их прием приводит к ановуляции, уменьшению объема менструальной крови, децидуализации эндометриозных поражений, ослаблению пролиферации клеток и усилению апоптоза в эндометрии. Однако со временем многие женщины, принимающие КОК, перестают ощущать адекватное обезболивание и часто нуждаются в терапии второй линии.

Монотерапия прогестинами может быть эффективной для уменьшения болевого синдрома, ассоциированного с эндометриозом, так как она вызывает ановуляцию и гипоестрогенное состояние посредством подавления выброса гонадотропина гипофизом. Прогестины также оказывают прямое воздействие на эндометрий, вызывая децидуализацию эутопического и эктопического эндометрия, что приводит к атрофии эндометриальных имплантов. Тем не менее монотерапия прогестинами часто ассоциируется с межменструальным кровотечением, изменениями настроения, увеличением веса и нагрубанием молочных желез.

Другие методы лечения с доказанной эффективностью для лечения болевого синдрома, ассоциированного с эндометриозом, часто ограничены из-за нежелательных побочных эффектов. Например, агонисты GnRH индуцируют постоянную стимуляцию рецептора GnRH на уровне гипофиза, таким образом десенсибилизируя этот рецептор и в конечном итоге вызывая подавление овуляции и снижение уровня эстрогена в сыворотке. Таким образом, применение агонистов рецептора GnRH ассоциируется со значительными гипоестрогенными побочными эффектами. Краткосрочные эффекты включают симптомы менопаузы, такие как приливы, сухость влагалища, потеря либидо и эмоциональную лабильность, а их длительное применение ограничено значительным снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

Антагонисты GnRH представляют собой терапевтическое средство для лечения эндометриоза, которое обеспечивает дозозависимый контроль уровней β 17-эстрадиола (E2). Сохраняется необходимость в разработке оптимизированных схем применения антагонистов GnRH, способных уменьшать эндометриозные импланты и болевой синдром, ассоциированный с эндометриозом, без индуцирования гипоестрогенных побочных эффектов, таких как приливы и потеря МПКТ, а также методов определения таких схем применения на основе концентрации одного или большего количества эндогенных гормонов у пациента.

Сущность данного изобретения

В данном изобретении предлагаются композиции и способы введения пациенту антагониста рецептора гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) для лечения эндометриоза на основе уровня одного или большего количества эндогенных веществ в организме указанного пациента. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения схемы применения антагониста GnRH определяют путем анализа концентрации антимюллерового гормона (АМН) в образце, выделенном от указанного пациента. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения схемы применения антагониста GnRH определяют путем анализа концентрации β 17-эстрадиола (E2) в образце, выделенном от указанного пациента. Антагонистом GnRH может быть производное или вариант тиено[3,4-d]пиримидина, такой как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее холиновая соль. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH представляет собой, среди прочего, элаголикс, релуголикс, ASP-1707, SKI2670, BAY-784 или их производное или вариант.

В первом аспекте данное изобретение относится к способу лечения эндометриоза у пациента (на-

пример, у пациента-человека женского пола, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе). В другом аспекте данное изобретение относится к способу снижения концентрации E2, фолликулостимулирующего гормона (FSH) и/или лютеинизирующего гормона (LH) в крови пациента (например, у пациента-человека женского пола, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе). В другом аспекте данное изобретение относится к способу уменьшения боли (например, боли, ассоциированной с эндометриозом) у пациента (например, у пациента-человека женского пола, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе).

В любом из указанных выше аспектов данного изобретения указанный способ может включать этап определения концентрации АМН в образце (например, образце крови), выделенном от пациента. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концентрация АМН в образце (например, образце крови), выделенном от пациента, была предварительно определена. Указанный способ может включать в себя:

- a) сравнение концентрации АМН с референсным диапазоном АМН; а также
- b) введение более высокого количества (например, более высокой суточной дозы или повышение частоты введения дозы) антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН;
- c) введение пациенту более низкого количества (например, более низкой суточной дозы или снижение частоты введения дозы) антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН; или
- d) введение промежуточного количества (например, промежуточной суточной дозы или применение промежуточной частоты введения) антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, превышает референсный диапазон АМН, и может дополнительно включать введение указанному пациенту более высокого количества (например, более высокой суточной дозы или повышение частоты введения дозы) соответственно антагониста GnRH.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, меньше референсного диапазона АМН, и может дополнительно включать введение указанному пациенту более низкого количества (например, более низкой суточной дозы или снижение частоты введения дозы) соответственно антагониста GnRH.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН, и может дополнительно включать введение указанному пациенту промежуточного количества (например, промежуточной суточной дозы суточной дозы или применение промежуточной частоты введения) соответственно, антагониста GnRH.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 5 до 700 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанный способ включает введение пациенту от 10 до 600 мг/сутки, от 20 до 590 мг/сутки, от 30 до 580 мг/сутки, от 40 до 570 мг/сутки, от 50 до 560 мг/сутки, от 60 до 550 мг/сутки, от 70 до 540 мг/сутки, от 80 до 530 мг/сутки, от 90 до 520 мг/сутки, от 100 до 510 мг/сутки или от 110 до 500 мг/сутки (например, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695 или 700 мг/сутки) антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту более чем 10 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН. Например, способ может включать введение более чем 10 мг/сутки ASP-1707, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту более 40 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН. Например, способ может включать введение пациенту более чем 40 мг/сутки релуголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495 или 500 мг/сутки) антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 10 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. Например, указанный способ может включать введение 10 мг/сутки ASP-1707, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 40 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. Например, указанный способ может включать введение 40 мг/сутки релуголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 50 до 200 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. Например, указанный способ может включать введение 50, 75, 100 или 200 мг/сутки производного или варианта тиено[3,4-d]пиримидина, такого как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротииено[3,4-d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее холиновая соль, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 150 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. Например, способ может включать введение 150 мг/сутки элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 400 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. Например, способ может включать введение 400 мг/сутки элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту антагониста GnRH пациенту в определенной дозе.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу определения схемы применения для лечения эндометриоза у пациента (например, у пациента-человека женского пола, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе). В другом аспекте данное изобретение относится к способу определения схемы применения для уменьшения боли (например, боли, ассоциированной с эндометриозом) у пациента (например, у пациента-человека женского пола, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе).

В любом из указанных выше аспектов данного изобретения, указанный способ может включать этап определения концентрации АМН в образце (например, образце крови), выделенном от пациента. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концентрация АМН в образце (например, образце крови), выделенном от пациента, была предварительно определена. Указанный способ может включать в себя:

- a) сравнение концентрации АМН с референсным диапазоном АМН;
- b) определение того, что пациенту следует вводить более высокое количество (например, более высокую суточную дозу или повышать частоту введения дозы) антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН;
- c) определение того, что пациенту следует вводить меньшее количество (например, более низкую суточную дозу или снижать частоту введения дозы) антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН; или
- d) определение того, что пациенту следует вводить промежуточное количество (например, промежуточную суточную дозу или применять промежуточную частоту введения) антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту антагониста GnRH в определенной дозе.

Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить от 10 до 600 мг/сутки, от 20 до 590 мг/сутки, от 30 до 580 мг/сутки, от 40 до 570 мг/сутки, от 50 до 560 мг/сутки, от 60 до 550 мг/сутки, от 70 до 540 мг/сутки, от 80 до 530 мг/сутки, от 90 до 520 мг/сутки, от 100 до 510 мг/сутки или от 110 до 500 мг/сутки (например, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320,

325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695 или 700 мг/сутки) антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить более чем 10 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН. Например, способ может включать определение того, что пациенту следует вводить более чем 10 мг/сутки ASP-1707, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить более чем 40 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН. Например, способ может включать определение того, что пациенту следует вводить более чем 40 мг/сутки релуголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить от около 50 до около 200 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН. Например, указанный способ может включать определение того, что пациенту следует вводить около 50, 75, 100 или 200 мг/сутки производного или варианта тиено[3,4-d]пиримидина, такого как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее холиновая соль, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить более чем 150 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН. Например, способ может включать определение того, что пациенту следует вводить более чем 150 мг/сутки элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить более чем 400 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН. Например, способ может включать определение того, что пациенту следует вводить более чем 400 мг/сутки элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить от 5 до 400 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. Например, в некоторых вариантах осуществления способ включает определение того, что пациенту следует вводить от 5 до 190 мг/сутки, от 15 до 180 мг/сутки, от 35 до 170 мг/сутки, от 50 до 160 мг/сутки, от 60 до 150 мг/сутки, от 70 до 140 мг/сутки, от 80 до 130 мг/сутки, от 90 до 120 мг/сутки, от 100 до 110 мг/сутки, от 200 до 400 мг/сутки, от 225 до 375 мг/сутки, от 250 до 350 мг/сутки или от 275 до 325 мг/сутки (например, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мг/сутки) антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить менее чем 10 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. Например, указанный способ может включать определение того, что пациенту следует вводить менее чем 10 мг/сутки ASP-1707, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить менее чем 40 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. Например, способ может включать определение того, что пациенту следует вводить менее чем 40 мг/сутки релуголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить от около 50 до около 200 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. Например, указанный способ может включать определение того, что пациенту следует вводить около 50, 75, 100 или 200 мг/сутки производного или варианта тиено[3,4-d]пиримидина, такого как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-

метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее холиновая соль, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится ниже референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить менее чем 150 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. Например, указанный способ может включать определение того, что пациенту следует вводить менее чем 150 мг/сутки элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить менее чем 400 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. Например, указанный способ может включать определение того, что пациенту следует вводить менее чем 400 мг/сутки элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту антагониста GnRH пациенту в определенной дозе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить от 10 до 500 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить от 10 до 490 мг/сутки, от 25 до 480 мг/сутки, от 50 до 470 мг/сутки или от 100 до 460 мг/сутки (например, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495 или 500 мг/сутки) антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить 10 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. Например, указанный способ может включать определение того, что пациенту следует вводить 10 мг/сутки ASP-1707, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить 40 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. Например, указанный способ может включать определение того, что пациенту следует вводить 40 мг/сутки релуголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить от около 50 до около 200 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. Например, указанный способ может включать определение того, что пациенту следует вводить около 50, 75, 100 или 200 мг/сутки производного или варианта тиено[3,4-d]пиримидина, такого как 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоновая кислота или ее холиновая соль, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить 150 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. Например, указанный способ может включать определение того, что пациенту следует вводить 150 мг/сутки элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает определение того, что пациенту следует вводить 400 мг/сутки антагониста GnRH, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. Например, указанный способ может включать определение того, что пациенту следует вводить 400 мг/сутки элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту антагониста GnRH пациенту в определенной дозе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения референсный диапазон АМН составляет от 15 до 35 пМ. Таким образом, следует понимать, что концентрация АМН, составляющая менее чем 15 пМ (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 пМ), рассматривается как находящаяся

ная с эндометриозом, уменьшается в течение периода времени около 12 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения боль, ассоциированная с эндометриозом, уменьшается в течение периода времени около 24 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения боль, ассоциированную с эндометриозом, выбирают из группы, состоящей из боли в области таза, диспареунии и дисхезии.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения боль, ассоциированную с эндометриозом, оценивают путем определения балла количественной оценки (NRS) для пациента. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения NRS снижается от около 1 до около 50% (например, на около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50%). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения NRS снижается на около 30%.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения боль, ассоциированную с эндометриозом, оценивают путем определения балла по шкале вербальной оценки (VRS) для пациента. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения VRS снижается от около 1 до около 50 (например, на около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50%). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения VRS снижается на около 30%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту антагониста GnRH пациенту в количестве, достаточном для ослабления симптома, выбранного из группы, состоящей из дисменореи, менеструальной боли в области таза и диспареунии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный симптом ослабляется в течение периода времени от около 4 до около 36 недель после введения пациенту антагониста GnRH (например, в течение около 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 недель от введения антагониста GnRH пациенту). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный симптом ослабляется в течение периода времени около 4 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный симптом ослабляется в течение периода времени около 12 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный симптом ослабляется в течение периода времени около 24 недель после введения антагониста GnRH пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный симптом оценивают путем определения балла по шкале Бибероглу и Бермана (B&B) для пациента. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения балл B & B снижается от около 1 до около 50% (например, на около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50%).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту антагониста GnRH пациенту в количестве, достаточном для снижения балла по шкале профиля эндометриоза-5 (ENP-5), определенного для пациента. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения балл по шкале ENP-5 снижается в течение периода времени от около 4 до около 36 после введения пациенту антагониста GnRH (например, в течение около 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 недель от введения антагониста GnRH пациенту). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения балл по шкале ENP-5 снижается в течение периода времени около 4 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения балл по шкале ENP-5 снижается в течение периода времени около 12 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения балл по шкале ENP-5 снижается в течение периода времени около 24 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения балл по шкале ENP-5 снижается от около 1 до около 50% (например, на около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50%).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту антагониста GnRH в количестве, которое не вызывает снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у пациента более чем на 5%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту антагониста GnRH в количестве, которое не вызывает снижения минеральной МПКТ у пациента более чем на 1%.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту препарата прикрытия (add-back therapy). Препарат прикрытия можно вводить пациенту одновременно с антагонистом GnRH, до введения антагониста GnRH или после введения антагониста GnRH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия вводят в виде комбинации с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH, эстроген и один или большее количество дополнительных агентов, таких как прогестин, в одной фармацевтической композиции. Например, препарат прикрытия можно назначить в виде комбинации с фиксированной дозой антагониста GnRH, эстрогена (например, в форме β 17-эстрадиола, этинилэстрадиола или конъюгированного эстрогена, такого как конъюгированный конский эстроген) и/или прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется in vivo с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который дезэстерифицируется in vivo с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетата (также называемый в данном документе "NETA"), среди прочих агентов, таких как прогестерон, норгестимат,

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает эстроген. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эстроген выбирают из группы, состоящей из β 17-эстрадиола, этинилэстрадиола и конъюгированных эстрогенов, таких как конъюгированные конские эстрогены.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эстроген представляет собой β 17-эстрадиол. В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 до около 2,5 мг, например, в дозе около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 или 2,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения.

В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 до около 2,5 мг/сутки, например, в дозе около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 или 2,5 мг/сутки, например, перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг/сутки, например, путем перорального введения.

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

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

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

рованной дозой вводят пациенту один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает от около 0,25 до около 0,75 мг β 17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и от около 0,05 до около 0,2 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает 0,5 мг β 17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает 0,5 мг β 17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и в той же фармацевтической композиции 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает 0,5 мг β 17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и в отдельной фармацевтической композиции 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH представляет собой соединение, представленное в данном документе формулой (I), (II) или (III), и вводимое пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит около 50, 75, 100 или 200 мг соединения, от около 0,25 до около 0,75 мг β 17-эстрадиола и от около 0,05 до около 0,2 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит около 50, 75, 100 или 200 мг указанного соединения, около 0,5 мг β 17-эстрадиола (например, 0,5 мг β 17-эстрадиола) и около 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетата (например, 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетата).

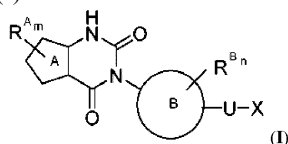
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения вышеуказанную композицию с фиксированной дозой вводят пациенту в одной или большем количестве доз за 12, 24, 48, 72 ч, неделю, месяц или год, например, от 1 до 10 доз за 12 ч (например, 1 доза каждые 12 ч, 2 дозы каждые 12 ч, 3 дозы каждые 12 ч,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

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения у пациента не наблюдается снижения МПКТ более чем на 5% после введения антагониста GnRH и препарата прикрытия. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения у пациента не наблюдается снижения МПКТ более чем на 1% после введения антагониста GnRH и препарата прикрытия. Препарат прикрытия может быть составлен для перорального применения. Например, препарат прикрытия может быть составлен в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. В некоторых вари-

антах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает как эстроген, такой как β 17-эстрадиол, так и прогестин, такой как норэтиндрон или норэтиндрона ацетат. Эстроген и прогестин можно вводить отдельно или смешивать в одной композиции, такой как одна таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения МПКТ оценивают с помощью двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения МПКТ оценивают в позвоночнике или бедре пациента.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH представляет собой соединение, представленное формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый R^A независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу, OW^1 , SW^1 , COW^1 , $COOW^1$, $NHCOW^1$, $NHCONW^2W^3$, NW^2W^3 , $CONW^2W^3$ или $SO_2NW^2W^3$, где от W^1 до W^3 независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу или W^2 и W^3 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m представляет собой целое число от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый R^B независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW^4 , COW^4 , $COOW^4$ или $CONW^5W^6$, где от W^4 до W^6 независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу или W^5 и W^6 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n представляет собой целое число от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

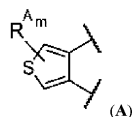
X представляет собой группу, представленную $-S-L-Y$, $-O-L-Y$, $-CO-L-Y$ или $-SO_2-L-Y$, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или $-NW^7W^8$, где W^7 и W^8 независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W^7 и W^8 не являются одновременно атомами водорода, или W^7 и W^8 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

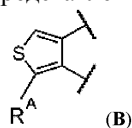
Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо, представленное формулой (A)

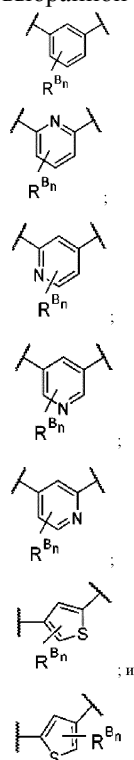


В некоторых вариантах осуществления данного изобретения m равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения m равно 1. Например, кольцо A может представлять собой необязательно замещенное тиафеновое кольцо, представленное формулой (B)

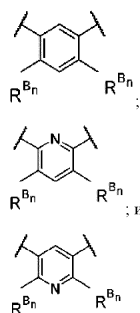


Каждый R^A может независимо представлять собой, например, атом галогена (например, фтор, хлор, бром или йод), необязательно замещенную низшую алкильную группу $COOW^1$ или $CONW^2W^3$, где от W^1 до W^3 независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W^2 и W^3 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждый R^A представляет собой $COOH$ или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения кольцо В представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиафеновое кольцо. Например, кольцо В может быть представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:

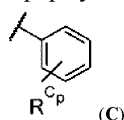


В некоторых вариантах осуществления данного изобретения n равно 1 или 2. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n равно 1. Например, кольцо В может быть представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



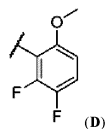
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждый R^B независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW⁴, где каждый W⁴ независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу. Например, каждый R^B может независимо представлять собой атом фтора, атом хлора, атом брома, металльную группу или метоксигруппу.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения U представляет собой простую связь. X может быть, например, группой, представленной -O-L-Y. L может быть, например, метиленовой группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения Y представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (C)

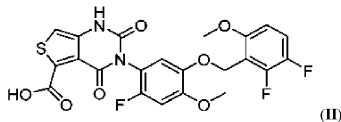


где каждый R^C независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW⁹, где каждый W⁹ независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; а также
p представляет собой целое число от 0 до 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения Y представляет собой замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (D)



В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение представлено формулой (II)



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение представляет собой холиновую соль соединения, представленного формулой (II), т.е. холин 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротieno[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилат.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH включает соединение, представленное формулой (II), в кристаллическом состоянии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение демонстрирует характерные пики при рентгеновской порошковой дифрактометрии при около 7,1, 11,5, 19,4, 20,3, 21,5, 22,0, 22,6, 23,5 и 26,2° 2θ.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение демонстрирует пики ^{13}C твердотельного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) с центрами около 155,8, 149,8, 145,3, 118,0, 113,7, 111,6, 110,3, 98,1, 69,8, 58,7, 57,1 и 55,5 ч./млн. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение демонстрирует пики ^{19}F твердотельного ЯМР, с центрами около -131,6, -145,2 и -151,8 ч./млн.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от около 50 до около 200 мг/сутки (например, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 или 200 мг/сутки) соединения, представленного формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту около 50 мг/сутки указанного соединения, представленного формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту около 75 мг/сутки указанного соединения, представленного формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту около 100 мг/сутки указанного соединения, представленного формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту около 200 мг/сутки указанного соединения, представленного формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 50 до около 200 мг/сутки (например, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 или 200 мг/сутки) соединения, представленного формулой (II), если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту около 50 мг/сутки указанного соединения, представленного формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его холиновая соль, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту около 75 мг/сутки указанного соединения, представленного формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его холиновая соль, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту около 100 мг/сутки указанного соединения, представленного формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли, такой как его холиновая соль, если концентрация АМН в образце, выделен-

формулой (II), если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 50, 75, 100 или 200 мг/сутки указанного соединения, представленного формулой (II), если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 40 до 225 мг/сутки (например, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175 или 200 мг/сутки) холина 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилата, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 50, 75, 100 или 200 мг/сутки холина 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилата, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 40 до 225 мг/сутки (например, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175 или 200 мг/сутки) указанного соединения, представленного формулой (I), если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 50, 75, 100 или 200 мг/сутки указанного соединения, представленного формулой (I), если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 40 до 225 мг/сутки (например, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175 или 200 мг/сутки) указанного соединения, представленного формулой (II), если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 50, 75, 100 или 200 мг/сутки указанного соединения, представленного формулой (II), если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 40 до 225 мг/сутки (например, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175 или 200 мг/сутки) холина 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилата, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 50, 75, 100 или 200 мг/сутки холина 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилата, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH выбирают из группы, состоящей из элаголикса, релуголикса, ASP-1707, SKI2670 и BAY-784, или их производного или варианта.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH представляет собой элаголикс или его производное или вариант, такой как соединение, описанное в патентах США № 7056927; 7176211; 7419983; 8765948 или 9382214 или в публикации заявки на патент США № 2014/0288031 или 2017/0056403, описания которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 150 мг/сутки или более (например, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400 мг/сутки или более) элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 145 до 405 мг/сутки элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту более чем 400 мг/сутки (например, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700 мг/сутки или более) элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 400 до 600 мг/сутки элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

При введении в повышенных дозах (например, в дозах 150, 400 мг/сутки или более) элаголикс можно вводить в комбинации с препаратом прикрытия. Препарат прикрытия можно назначать пациенту одновременно с элаголиксом, до введения элаголикса или после введения элаголикса.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает эстроген. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эстроген выбирают из группы, состоящей из β 17-эстрадиола, этинилэстрадиола и конъюгированных эстрогенов, таких как конъюгированные конские эстрогены.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эстроген представляет собой β 17-эстрадиол. В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 до около 2,5 мг, например, в дозе около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 или 2,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения.

В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 до около 2,5 мг/сутки, например, в дозе около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 или 2,5 мг/сутки, например, перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг/сутки, например, путем перорального введения.

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

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения прогестин представляет собой норэ-

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

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

Медроксипрогестерон можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Медроксипрогестерон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,5 до около 10,0 мг/сутки, такой как доза около 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 или 10,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 5,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 2,5 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 1,5 мг/сутки, например, путем перорального введения.

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

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

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает эстроген и прогестин. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает β 17-эстрадиол и норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который дестерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения у пациента не наблюдается снижения МПКТ более чем на 5% после введения элаголикса и препарата прикрытия. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения у пациента не наблюдается снижения МПКТ более чем на 1% после введения элаголикса и препарата прикрытия. Препарат прикрытия может быть составлен для перорального применения. Например, препарат прикрытия может быть составлен в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает как эстроген, такой как β 17-эстрадиол, так и прогестин, такой как норэтиндрон или норэтиндрона ацетат. Эстроген и прогестин можно вводить отдельно или смешивать в одной композиции, такой как одна таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает пациенту 400, 150 мг/сутки или менее (например, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140 или 145 мг/сутки) элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 50 до 125 мг/сутки элаголикса, если концентрация АМН в

образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 100 мг/сутки элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 400 мг/сутки или менее (например, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390 или 395 мг/сутки) элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 150 до 375 мг/сутки элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 150 мг/сутки элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 150 до 400 мг/сутки (например, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мг/сутки) элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 150 мг/сутки элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 400 мг/сутки элаголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. Например, указанный способ может включать введение 200 мг/сутки элаголикса пациенту два раза в сутки, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH представляет собой релуголикс или его производное или вариант, такой как соединение, описанное в патенте США № 7300935; 8058280; 8735401; или 9346822; или в публикации заявки на патент США № 2015/0266891, описания которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 40 мг/сутки или более (например, от 40 до 150 мг/сутки или более, например, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150 мг/сутки или более) релуголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 50 до 75 мг/сутки релуголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 40 мг/сутки или менее (например, от 10 до 35 мг/сутки, например, 10, 15, 20, 25, 30 или 35 мг/сутки) релуголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 10 до 30 мг/сутки релуголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 35 до 45 мг/сутки (например, 35, 40 или 45 мг/сутки) релуголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 40 мг/сутки релуголикса, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН.

При введении в повышенных дозах (например, в дозах 40 мг/сутки или более) релуголикс можно вводить в комбинации с препаратом прикрытия. Препарат прикрытия можно вводить пациенту одновременно с релуголиксом, до введения релуголикса или после введения релуголикса.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает эстроген. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эстроген выбирают из группы, состоящей из β 17-эстрадиола, этинилэстрадиола и конъюгированных эстрогенов, таких как конъюгированные конские эстрогены.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эстроген представляет собой β 17-эстрадиол. В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 до около 2,5 мг, например, в дозе около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 или 2,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществле-

ния данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения.

В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 до около 2,5 мг/сутки, например, в дозе около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 или 2,5 мг/сутки, например, перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг/сутки, например, путем перорального введения.

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

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

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

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

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

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

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

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

Медроксипрогестерон можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Медроксипрогестерон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,5 до около 10,0 мг/сутки, такой как доза около 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 или 10,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 5,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 2,5 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 1,5 мг/сутки, например, путем перорального введения.

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

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

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает эстроген и прогестин. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает β 17-эстрадиол и норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения у пациента не наблюдается снижения МПКТ более чем на 5% после введения релуголикса и препарата прикрытия. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения у пациента не наблюдается снижения МПКТ более чем на 1% после введения релуголикса и терапии прикрытия. Препарат прикрытия может быть составлен для перорального применения. Например, препарат прикрытия может быть составлен в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает как эстроген, такой как β 17-эстрадиол, так и прогестин, такой как норэтиндрон или норэтиндрона ацетат. Эстроген и прогестин можно вводить отдельно или смешивать в одной композиции, такой как одна таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH представляет собой ASP-1707 или его производное или вариант, такой как соединение, описанное в патентах США № 6960591; 7569688; 7960562 или 9527818, описания которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 10 мг/сутки или более (например, от 15 до 100 мг/сутки или более, например, 15, 20, 25, 30). день, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 мг/сутки или более) ASP-1707, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 15 до 50 мг/сутки ASP-1707, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту менее чем 10 мг/сутки (например, от 5 до 9 мг/сутки, например, 5, 6, 7, 8 или 9 мг/сутки) ASP-1707, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение

пациенту от 5 до 7,5 мг/сутки ASP-1707, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 7,5 до 15 мг/сутки (например, 7,5, 10, 12,5 или 15 мг/сутки) ASP-1707, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 10 мг/сутки ASP-1707, если концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона АМН.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH представляет собой BAY-784 или его производное или вариант. Антагонистом GnRH может быть соединение, описанное в публикации заявки на патент США № 2014/0357655 или 2016/0052936, описания которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

При введении в повышенных дозах (например, в дозах 40 мг/сутки или более) ASP-1707 и/или BAY-784 можно вводить в комбинации с препаратом прикрытия. Препарат прикрытия можно вводить пациенту одновременно с антагонистом GnRH, до введения антагониста GnRH или после введения антагониста GnRH.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает эстроген. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эстроген выбирают из группы, состоящей из β 17-эстрадиола, этинилэстрадиола и конъюгированных эстрогенов, таких как конъюгированные конские эстрогены.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эстроген представляет собой β 17-эстрадиол. В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 до около 2,5 мг, например, в дозе около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 или 2,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения.

В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 до около 2,5 мг/сутки, например, в дозе около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 или 2,5 мг/сутки, например, перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг/сутки, например, путем перорального введения.

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

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

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

Конъюгированный эстроген можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Конъюгированный эстроген можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 до

го введения.

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

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

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

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

Медроксипрогестерон можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Медроксипрогестерон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,5 до около 10,0 мг/сутки, такой как доза около 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 или 10,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 5,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 2,5 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 1,5 мг/сутки, например, путем перорального введения.

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

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

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает эстроген и прогестин. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает β 17-эстрадиол и норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения у пациента не наблюдается снижения МПКТ более чем на 5% после введения ASP-1707 или BAY-784 и препарата прикрытия. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения у пациента не наблюдается снижения МПКТ более чем на 1% после введения ASP-1707 или BAY-784 и препарата прикрытия. Препарат прикрытия может быть составлен для перорального применения. Например, препарат прикрытия может быть составлен в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает как эстроген, такой как β 17-эстрадиол, так и прогестин, такой как норэтиндрон или норэтиндрона ацетат. Эстроген и прогестин можно вводить отдельно или смешивать в одной композиции, такой как одна таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает пероральное введение антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает внутривенное введение антагониста GnRH пациенту.

В другом аспекте данное изобретение относится к набору, который содержит антагонист GnRH по любому из вышеуказанных аспектов или вариантов осуществления данного изобретения. Указанный набор может дополнительно содержать один или большее количество агентов, способных обнаруживать АМН, и/или листок-вкладыш в упаковку. Листок-вкладыш в упаковку может содержать инструкции для пользователя набора относительно выполнения способа по любому из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления данного изобретения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный набор включает один или большее количество агентов, способных обнаруживать соединение, выбранное из группы, состоящей из E2, LH и FSH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный набор включает антагонист тиенопиримидинового GnRH, такой как соединение, представленное формулой (II), или его холиновую соль. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный набор включает антагонист GnRH, выбранный из группы, состоящей из элаголикса, релуголикса, ASP-1707, SKI2670 и BAY-784, или их производного или варианта.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу лечения эндометриоза у пациента (например, у пациента-человека женского пола, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе). В другом аспекте данное изобретение относится к способу снижения концентрации E2, фолликулостимулирующего гормона (FSH) и/или лютеинизирующего гормона (LH) в крови пациента (например, у пациента-человека женского пола, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе). В другом аспекте данное изобретение относится к способу уменьшения боли (например, боли, ассоциированной с эндометриозом) у пациента (например, у пациента-человека женского пола, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе).

В любом из предшествующих аспектов данного изобретения, указанный способ может включать этап определения концентрации E2 в образце (например, образце крови), выделенном от пациента. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концентрация E2 в образце (например, образце крови), выделенном от пациента, была предварительно определена. Указанный способ может включать в себя:

- a) сравнение концентрации E2 с референсным диапазоном E2; а также
- b) введение увеличенной дозы антагониста GnRH, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона E2, или введение уменьшенной дозы антагониста GnRH, если концентрация E2 в образце выделенном от пациента, ниже референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту первоначально отмеренной дозы антагониста GnRH, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения первоначально отмеренная доза антагониста GnRH составляет от 10 до 500 мг/сутки (например, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495 или 500 мг/сутки).

Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, первоначально отмеренная доза антагониста GnRH составляет 50, 75, 100 или 200 мг/сутки, и антагонист GnRH представляет собой соединение, представленное формулой (I), такое как соединение, представленное формулой (II), или его холиновую соль.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения первоначально отмеренная доза антагониста GnRH составляет 150 мг/сутки, и антагонист GnRH представляет собой элаголикс или его производное или вариант, такой как соединение, описанное в патентах США № 7056927; 7176211; 7419983; 8765948 или 9382214 или в публикации заявки на патент США № 2014/0288031 или 2017/0056403, описания которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения первоначально отмеренная доза антагониста GnRH составляет

400 мг/сутки, и антагонист GnRH представляет собой элаголикс или его производное или вариант, такой как соединение, описанное в патентах США № 7056927; 7176211; 7419983; 8765948 или 9382214 или в публикации заявки на патент США № 2014/0288031 или 2017/0056403, описания которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения первоначально отмеренная доза антагониста GnRH составляет 40 мг/сутки, и антагонист GnRH представляет собой релуголикс или его производное или вариант, такой как соединение, описанное в патентах США № 7300935; 8058280; 8735401 или 9346822 или в публикации заявки на патент США № 2015/0266891, описания которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения первоначально отмеренная доза антагониста GnRH составляет 10 мг/сутки, и антагонист GnRH представляет собой ASP-1707 или его производное или вариант, такой как соединение, описанное в патентах США № 6960591; 7569688; 7960562 или 9527818, описания которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

В другом аспекте данного изобретения предлагается способ оптимизации схемы применения для лечения эндометриоза у пациента (например, у пациента-человека женского пола, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе), который подвергается терапии антагонистом GnRH. В другом аспекте данного изобретения предлагается способ оптимизации схемы применения для снижения концентрации E2, фолликулостимулирующего гормона (FSH) и/или лютеинизирующего гормона (LH) в крови пациента (например, у пациента-человека женского пола, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе), который подвергается терапии антагонистом GnRH. В другом аспекте данного изобретения предлагается способ оптимизации схемы применения для уменьшения боли (например, боли, ассоциированной с эндометриозом) у пациента (например, у пациента-человека женского пола, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе), который подвергается терапии антагонистом GnRH.

В любом из указанных выше аспектов данного изобретения, указанный способ может включать этап определения концентрации E2 в образце (например, образце крови), выделенном от пациента. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концентрация E2 в образце (например, образце крови), выделенном от пациента, была предварительно определена. Указанный способ может включать в себя:

- a) сравнение концентрации E2 с референсным диапазоном E2;
- b) определение того, что пациенту следует вводить повышенную дозу антагониста GnRH, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона E2, определение, что пациенту следует вводить уменьшенную дозу антагониста GnRH, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона E2 или определения того, что пациенту следует вводить первоначально отмеренную дозу антагониста GnRH, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона E2; и необязательно
- c. введение антагониста GnRH пациенту в дозе, определенной в (b).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный образец был выделен от пациента в период времени от около 4 до около 36 недель (например, около 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 недель) после начала терапии антагонистом GnRH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный образец был выделен от пациента примерно через 4 недели после начала терапии антагонистами GnRH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный образец был выделен от пациента примерно через 8 недель после начала терапии антагонистами GnRH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный образец был выделен от пациента примерно через 12 недель после начала терапии антагонистами GnRH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный образец был выделен от пациента примерно через 24 недели после начала терапии антагонистами GnRH.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пациенту вводят вновь определенную дозу антагониста GnRH в период времени от около 4 до около 36 недель (например, около 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 недель) после начала терапии антагонистом GnRH. Например, указанный образец может быть выделен от пациента примерно через 4 недели после начала терапии антагонистом GnRH, и концентрация E2 в образце может впоследствии сравниваться с референсным диапазоном E2 для определения подходящей дозы GnRH, как описано в данном документе, и пациенту затем может быть назначена вновь определенная доза антагониста GnRH либо примерно через 4 недели после начала терапии антагонистом GnRH, либо позднее, например, примерно через 12 недель после начала терапии антагонистом GnRH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пациенту вводят вновь определенную дозу антагониста GnRH примерно через 24 недели после начала терапии антагонистом GnRH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный образец выделяют от пациента примерно через 8 недель после начала терапии антагонистом GnRH, и концентрацию E2 в образце сравнивают с референсным диапазоном E2 для определения подходящей дозы GnRH, как описано в данном документе. Затем паци-

енту может быть введена вновь определенная доза GnRH либо примерно через 8 недель после начала терапии антагонистом GnRH, либо позднее, например, примерно через 12 недель после начала терапии антагонистом GnRH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пациенту вводят вновь определенную дозу антагониста GnRH примерно через 24 недели после начала терапии антагонистом GnRH.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения референсный диапазон E2 составляет от 20 до 50 пг/мл. Таким образом, следует понимать, что концентрация E2, составляющая менее чем 20 пг/мл (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19 пг/мл), считается ниже референсного диапазона E2, составляющего от 20 до 50 пг/мл. Аналогично, концентрация E2, превышающая 50 пг/мл (например, 51, 52, 53, 54, 55, 60, 75 пг/мл или выше), считается выше референсного диапазона E2, составляющего от 20 до 50 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту антагониста GnRH пациенту в количестве, достаточном для снижения или ослабления симптома эндометриоза, такого как боль, ассоциированная с эндометриозом.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту антагониста GnRH пациенту в количестве, достаточном для снижения сывороточной концентрации E2 у пациента до уровня от около 20 до около 50 пг/мл (например, до около 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 пг/мл). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концентрация E2 в сыворотке снижается до диапазона от около 20 до около 50 пг/мл в течение периода времени от около 4 до около 36 недель после введения пациенту антагониста GnRH (например, в течение около 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 недель от введения антагониста GnRH пациенту). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концентрация E2 в сыворотке снижается до диапазона от около 20 до около 50 пг/мл в течение периода времени около 4 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концентрация E2 в сыворотке снижается до диапазона от около 20 до около 50 пг/мл в течение периода времени около 12 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концентрация E2 в сыворотке снижается до диапазона от около 20 до около 50 пг/мл в течение периода времени около 24 недель после введения антагониста GnRH пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту антагониста GnRH пациенту в количестве, достаточном для снижения сывороточной концентрации фолликулостимулирующего гормона (FSH) у пациента до диапазона от около 0,1 до около мМЕ/мл (например, до около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мМЕ/мл).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концентрация FSH в сыворотке снижается до диапазона от около 0,1 до около 10 мМЕ/мл в течение периода времени от около 4 до около 36 недель после введения пациенту антагониста GnRH (например, в течение около 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 недель от введения антагониста GnRH пациенту). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концентрация FSH в сыворотке снижается до диапазона от около 0,1 до около 10 мМЕ/мл в течение периода времени около 4 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концентрация FSH в сыворотке снижается до диапазона от около 0,1 до около 10 мМЕ/мл в течение периода времени около 12 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концентрация FSH в сыворотке снижается до диапазона от около 0,1 до около 10 мМЕ/мл в течение периода времени около 24 недель после введения антагониста GnRH пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту антагониста GnRH пациенту в количестве, достаточном для снижения сывороточной концентрации лютеинизирующего гормона (LH) у пациента до диапазона от около 0,1 до около 10 мМЕ/мл (например, до около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мМЕ/мл). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концентрация LH в сыворотке снижается до диапазона от около 0,1 до около 10 мМЕ/мл в течение периода времени от около 4 до около 36 недель после введения пациенту антагониста GnRH (например, в течение около 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 недель от введения антагониста GnRH пациенту). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концентрация LH в сыворотке снижается до диапазона от около 0,1 до около 10 мМЕ/мл в течение периода времени около 4 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концентрация LH в сыворотке снижается до диапазона от около 0,1 до около 10 мМЕ/мл в течение периода времени около 12 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения концентрация LH в сыворотке снижается до диапазона от около 0,1 до около 10 мМЕ/мл в течение периода времени около 24 недель после введения антагониста GnRH пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение

пациенту антагониста GnRH пациенту в количестве, достаточном для уменьшения боли, ассоциированной с эндометриозом и испытываемой пациентом. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения боль, ассоциированная с эндометриозом, уменьшается в течение периода времени от около 4 до около 36 недель после введения пациенту антагониста GnRH (например, в течение около 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 недель от введения антагониста GnRH пациенту). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения боль, ассоциированная с эндометриозом, уменьшается в течение периода времени около 4 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения боль, ассоциированная с эндометриозом, уменьшается в течение периода времени около 12 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения боль, ассоциированная с эндометриозом, уменьшается в течение периода времени около 24 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения боль, ассоциированную с эндометриозом, выбирают из группы, состоящей из боли в области таза, диспареунии и дисхезии.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения боль, ассоциированную с эндометриозом, оценивают путем определения балла количественной оценки (NRS) для пациента. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения NRS снижается от около 1 до около 50% (например, на около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50%). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения NRS снижается на около 30%.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения боль, ассоциированную с эндометриозом, оценивают путем определения балла по шкале вербальной оценки (VRS) для пациента. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения VRS снижается от около 1 до около 50% (например, на около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50%). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения VRS снижается на около 30%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту антагониста GnRH пациенту в количестве, достаточном для ослабления симптома, выбранного из группы, состоящей из дисменореи, менеструальной боли в области таза и диспареунии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный симптом ослабляется в течение периода времени от около 4 до около 36 недель после введения пациенту антагониста GnRH (например, в течение около 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 недель от введения антагониста GnRH пациенту). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный симптом ослабляется в течение периода времени около 4 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный симптом ослабляется в течение периода времени около 12 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный симптом ослабляется в течение периода времени около 24 недель после введения антагониста GnRH пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный симптом оценивают путем определения балла по шкале Бибероглу и Бермана (B&B) для пациента. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения балл B & B снижается от около 1 до около 50% (например, на около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50%).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту антагониста GnRH пациенту в количестве, достаточном для снижения балла по шкале профиля эндометриоза-5 (ЕНР-5), определенного для пациента. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения балл по шкале ЕНР-5 снижается в течение периода времени от около 4 до около 36 недель после введения пациенту антагониста GnRH (например, в течение около 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 недель от введения антагониста GnRH пациенту). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения балл по шкале ЕНР-5 снижается в течение периода времени около 4 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения балл по шкале ЕНР-5 снижается в течение периода времени около 12 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения балл по шкале ЕНР-5 снижается в течение периода времени около 24 недель после введения антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения балл по шкале ЕНР-5 снижается от около 1 до около 50% (например, на около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50%).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту антагониста GnRH пациенту в количестве, которое не вызывает снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у пациента более чем на 5%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту антагониста GnRH пациенту в количестве, которое не вызывает снижения минеральной МПКТ у пациента более чем на 1%.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту препарата прикрытия. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный препарат прикрытия вводят пациенту только в том случае, если дозу антагониста GnRH увеличивают в

ответ на обнаружение того, что концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, превышает референсный диапазон E2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный препарат прикрытия вводят пациенту независимо от того, увеличивают, уменьшают или оставляют такой же дозу антагониста GnRH, после оценки концентрации E2 в образце, полученном от пациента.

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

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает эстроген. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эстроген выбирают из группы, состоящей из β 17-эстрадиола, этинилэстрадиола и конъюгированных эстрогенов, таких как конъюгированные конские эстрогены.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эстроген представляет собой β 17-эстрадиол. В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 до около 2,5 мг, например, в дозе около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 или 2,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения.

В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 до около 2,5 мг/сутки, например, в дозе около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 или 2,5 мг/сутки, например, перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг/сутки, например, путем перорального введения.

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

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

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

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

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

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

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

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

Медроксипрогестерон можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. Медроксипрогестерон можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,5 до около 10,0 мг/сутки, такой как доза около 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9 или 10,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 5,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 2,5 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения медроксипрогестерон вводят пациенту в дозе 1,5 мг/сутки, например, путем перорального введения.

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

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

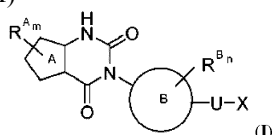
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает эстроген и прогестин. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает β 17-эстрадиол и норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения у пациента не наблюдается снижения

МПКТ более чем на 5% после введения элаголикса и препарата прикрытия. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения у пациента не наблюдается снижения МПКТ более чем на 1% после введения элаголикса и препарата прикрытия. Препарат прикрытия может быть составлен для перорального применения. Например, препарат прикрытия может быть составлен в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает как эстроген, такой как β 17-эстрадиол, так и прогестин, такой как норэтиндрон или норэтиндрона ацетат. Эстроген и прогестин можно вводить отдельно или смешивать в одной композиции, такой как одна таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения МПКТ оценивают с помощью двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения МПКТ оценивают в позвоночнике или бедре пациента.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH представляет собой соединение, представленное формулой (I)



где кольцо А представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый R^A независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминометильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сульфинильную группу, тетразолильную группу, OW^1 , SW^1 , COW^1 , $COOW^1$, $NHCOW^1$, $NHCONW^2W^3$, NW^2W^3 , $CONW^2W^3$, или $SO_2NW^2W^3$, где от W^1 до W^3 независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W^2 и W^3 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m представляет собой целое число от 0 до 3;

кольцо В представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый R^B независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW^4 , COW^4 , $COOW^4$, или $CONW^5W^6$, где от W^4 до W^6 независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W^5 и W^6 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n представляет собой целое число от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

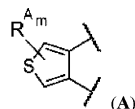
X представляет собой группу, представленную -S-L-Y, -O-L-Y, -CO-L-Y или -SO₂-L-Y, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или -NW⁷W⁸, где W⁷ и W⁸ независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W⁷ и W⁸ не являются одновременно атомами водорода, или W⁷ и W⁸ могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

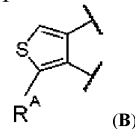
Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения кольцо А представляет собой тиафеновое кольцо, представленное формулой (A)



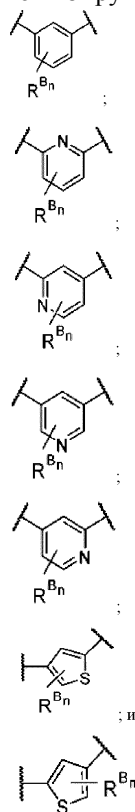
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения m равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения m равно 1. Например, кольцо А может представлять собой необязательно замещенное тиафеновое кольцо, представленное формулой (B)



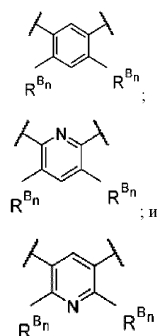
Каждый R^A может независимо представлять собой, например, атом галогена (например, фтор, хлор,

бром или йод), необязательно замещенную низшую алкильную группу COOW^1 , или CONW^2W^3 , где от W^1 до W^3 независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W^2 и W^3 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждый R^A представляет собой COOH или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения кольцо В представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиафеновое кольцо. Например, кольцо В может быть представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:

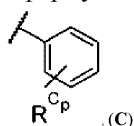


В некоторых вариантах осуществления данного изобретения n равно 1 или 2. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n равно 1. Например, кольцо В может быть представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждый R^B независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW^4 , где каждый W^4 независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу. Например, каждый R^B может независимо представлять собой атом фтора, атом хлора, атом брома, металльную группу или метоксигруппу.

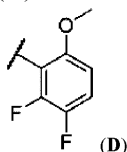
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения U представляет собой простую связь. X может быть, например, группой, представленной $-\text{O}-\text{L}-\text{Y}$. L может быть, например, метиленовой группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения Y представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (C)



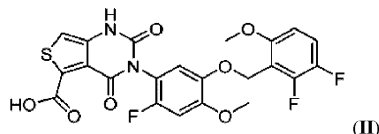
где каждый R^C независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW^9 , где каждый W^9 независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; а также

r представляет собой целое число от 0 до 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения Y представляет собой замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (D)



В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение представлено формулой (II)



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение представляет собой холиновую соль соединения, представленного формулой (II), т.е. холин 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилат.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH включает соединение, представленное формулой (II), в кристаллическом состоянии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение демонстрирует характерные пики при рентгеновской порошковой дифрактометрии при около 7,1, 11,5, 19,4, 20,3, 21,5, 22,0, 22,6, 23,5 и 26,2° 2 θ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение демонстрирует пики ^{13}C твердотельного ЯМР с центрами около 155,8, 149,8, 145,3, 118,0, 113,7, 111,6, 110,3, 98,1, 69,8, 58,7, 57,1 и 55,5 ч./млн. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение демонстрирует пики ^{19}F твердотельного ЯМР, с центрами около -131,6, -145,2 и -151,8 ч./млн.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 85 до 115 мг/сутки (например, 85, 90, 95, 100, 105, 110 или 115 мг/сутки) или более, например, от около 185 до около 215 мг/сутки (например, 185, 190, 195, 200, 205, 210 или 215 мг/сутки) соединения, представленного формулой (I), формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли (например, холин 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилат), если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 60 до 90 мг/сутки (например, 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90 мг/сутки) соединения, представленного формулой (I), формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли (например, холина 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилата), если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 35 до 65 мг/сутки (например, 35, 40, 45, 50, 55, 60 или 65 мг/сутки) соединения, представленного формулой (I), формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли (например, холина 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилата), если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту около 100 или около 200 мг/сутки соединения, представленного формулой (I), формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли (например, холина 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилата), если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту около 75 мг/сутки соединения, представленного формулой (I), формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли (например, холина 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилата), если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение

диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту около 75 мг/сутки соединения, представленного формулой (I), формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли (например, холина 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилата), если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту около 50 мг/сутки соединения, представленного формулой (I), формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли (например, холина 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилата), если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH выбирают из группы, состоящей из элаголикса, релуголикса, ASP-1707, SKI2670 и BAY-784.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH представляет собой элаголикс или его производное или вариант, такой как соединение, описанное в патентах США № 7056927; 7176211; 7419983; 8765948; или 9382214; или в публикации заявки на патент США № 2014/0288031 или 2017/0056403, описания которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 150 мг/сутки или более (например, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400 мг/сутки или более) элаголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона E2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 155 до 395 мг/сутки элаголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 400 мг/сутки или более (например, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700 мг/сутки или более) элаголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона E2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 400 до 600 мг/сутки элаголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 150 мг/сутки или менее (например, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145 или 150 мг/сутки) элаголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона E2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 50 до 125 мг/сутки элаголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона E2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 100 мг/сутки элаголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 400 мг/сутки или менее (например, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390 или 395 мг/сутки) элаголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона E2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 150 до 375 мг/сутки элаголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона E2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 150 мг/сутки элаголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 150 до 400 мг/сутки (например, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395 или 400 мг/сутки) элаголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона E2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 150 мг/сутки элаголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 400 мг/сутки элаголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, находится

в пределах референсного диапазона E2. Например, указанный способ может включать введение 200 мг/сутки элаголикса пациенту два раза в сутки, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH представляет собой релуголикс или его производное или вариант, такой как соединение, описанное в патентах США № 7300935; 8058280; 8735401 или 9346822 или в публикации заявки на патент США № 2015/0266891, описания которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 40 мг/сутки или более (например, от 40 до 150 мг/сутки или более, например, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150 мг/сутки или более) релуголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона E2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 50 до 75 мг/сутки релуголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 40 мг/сутки или менее (например, от 10 до 40 мг/сутки, например, 10, 15, 20, 25, 30 или 35 мг/сутки) релуголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона E2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 10 до 35 мг/сутки релуголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 35 до 45 мг/сутки (например, 35 мг/сутки, 40 мг/сутки или 45 мг/сутки) релуголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона E2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 40 мг/сутки релуголикса, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH представляет собой ASP-1707 или его производное или вариант, такой как соединение, описанное в патентах США № 6960591; 7569688; 7960562 или 9527818, описания которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 10 мг/сутки или более (например, от 15 до 100 мг/сутки или более, например, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 мг/сутки или более) ASP-1707, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона E2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 15 до 50 мг/сутки ASP-1707, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, выше референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 10 мг/сутки или менее (например, от 5 до 9 мг/сутки, например, 5, 6, 7, 8 или 9 мг/сутки) ASP-1707, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона E2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение от 5 до 7,5 мг/сутки ASP-1707 пациенту, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, ниже референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту от 7,5 до 15 мг/сутки (например, 7,5, 10, 12,5 или 15 мг/сутки) ASP-1707, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона E2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту 10 мг/сутки ASP-1707, если концентрация E2 в образце, выделенном от пациента, находится в пределах референсного диапазона E2.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH представляет собой BAY-784 или его производное или вариант. Антагонистом GnRH может быть соединение, описанное в публикации заявки на патент США № 2014/0357655 или 2016/0052936, описания которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

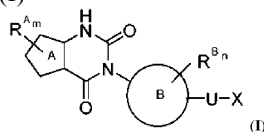
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает пероральное введение антагониста GnRH пациенту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает внутривенное введение антагониста GnRH пациенту.

В другом аспекте данное изобретение относится к набору, который содержит антагонист GnRH по любому из вышеуказанных аспектов или вариантов осуществления данного изобретения. Указанный набор может дополнительно содержать один или большее количество агентов, способных обнаруживать E2, и/или листок-вкладыш в упаковку. Листок-вкладыш в упаковку может содержать инструкции для пользователя набора относительно выполнения способа по любому из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления данного изобретения.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный набор содержит один или

большее количество агентов, способных обнаруживать соединение, выбранное из группы, состоящей из LH и FSH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный набор включает антагонист тиенопиримидинового GnRH, такой как соединение, представленное формулой (II), или его холиновую соль. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный набор включает антагонист GnRH, выбранный из группы, состоящей из элаголикса, релуголикса, ASP-1707, SKI2670 и BAY-784 или их производного или варианта.

В еще одном аспекте, данное изобретение относится к способу лечения эндометриоза у пациента (например, у пациента-человека женского пола, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе). В другом аспекте данное изобретение относится к способу снижения концентрации E2, фолликулостимулирующего гормона (FSH) и/или лютеинизирующего гормона (LH) в крови пациента (например, у пациента-человека женского пола, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе). В другом аспекте данное изобретение относится к способу уменьшения боли (например, боли, ассоциированной с эндометриозом) у пациента (например, у пациента-человека женского пола, такого как пациент-человек женского пола в пременопаузе). В этих аспектах указанный способ включает введение пациенту соединения, представленного формулой (I)



где кольцо A представляет собой тиафеновое кольцо;

каждый R^A независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, необязательно замещенную низшую алкенильную группу, необязательно замещенную низшую алкинильную группу, гидроксиминиметильную группу, необязательно замещенную сульфонильную группу, необязательно замещенную сулфинильную группу, тетразолильную группу, OW^1 , SW^1 , COW^1 , $COOW^1$, $NHCOW^1$, $NHCONW^2W^3$, NW^2W^3 , $CONW^2W^3$ или $SO_2NW^2W^3$, где от W^1 до W^3 независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W^2 и W^3 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

m представляет собой целое число от 0 до 3;

кольцо B представляет собой арильную группу или моноциклическую гетероарильную группу;

каждый R^B независимо представляет собой атом галогена, цианогруппу, необязательно замещенную низшую алкильную группу, OW^4 , COW^4 , $COOW^4$, или $CONW^5W^6$, где от W^4 до W^6 независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу, или W^5 и W^6 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

n представляет собой целое число от 0 до 2;

U представляет собой простую связь;

X представляет собой группу, представленную -S-L-Y, -O-L-Y, -CO-L-Y или -SO₂-L-Y, где L представляет собой необязательно замещенную низшую алкиленовую группу;

Y представляет собой группу, представленную Z или -NW⁷W⁸, где W⁷ и W⁸ независимо представляют собой атом водорода, необязательно замещенную низшую алкильную группу или Z при условии, что W⁷ и W⁸ не являются одновременно атомами водорода, или W⁷ и W⁸ могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы;

Z представляет собой необязательно конденсированную и необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу, необязательно конденсированную и необязательно замещенную арильную группу или необязательно конденсированную и необязательно замещенную гетероарильную группу;

или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от около 25 до около 300 мг на дозу (например, в количестве около 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295 или 300 мг на дозу). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение вводят в количестве 50 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение вводят в количестве 75 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение вводят в количестве 100 мг на дозу. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение вводят в количестве 200 мг на дозу.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение вводят перорально, например, в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии.

Указанное соединение можно вводить пациенту в одной или большем количестве доз за 12, 24, 48, 72 ч, неделю, месяц или год, например, от 1 до 10 доз за 12 ч (например, 1 доза каждые 12 ч, 2 дозы

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

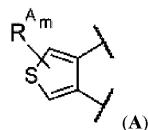
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение вводят пациенту в количестве около 50 мг каждые 12 ч (например, 50 мг каждые 12 ч), в количестве около 25 мг каждые 6 ч (например, 25 мг каждые 6 ч), в количестве около 16,67 мг каждые 4 ч (например, 16,67 мг каждые 4 ч), в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

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение вводят пациенту в количестве около 25 мг каждые 12 ч (например, 25 мг каждые 12 ч), в количестве около 12,5 мг каждые 6 ч (например, 12,5 мг каждые 6 ч), в количестве около 8,33 мг каждые 4 ч (например, 8,33 мг каждые 4 ч), в количестве около 6,25 мг каждые 3 ч (например, 6,25 мг каждые 3 ч) или т.п., например, чтобы достичь количества 50 мг/сутки.

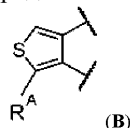
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение вводят пациенту в количестве около 37,5 мг каждые 12 ч (например, 37,5 мг каждые 12 ч), в количестве около 18,75 мг каждые 6 ч (например, 18,75 мг каждые 6 ч), в количестве около 12,5 мг каждые 4 ч (например, 12,5 мг

каждые 4 ч), в количестве около 9,375 мг каждые 3 ч (например, 9,375 мг каждые 3 ч) или тому подобное, например, чтобы достичь количества 75 мг/сутки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения кольцо А представляет собой тиофеновое кольцо, представленное формулой (А)

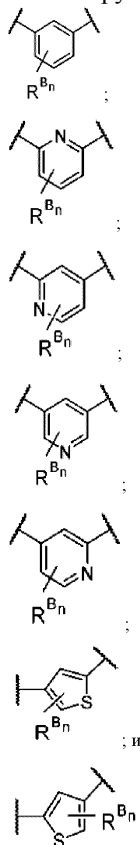


В некоторых вариантах осуществления данного изобретения m равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения m равно 1. Например, кольцо А может представлять собой необязательно замещенное тиофеновое кольцо, представленное формулой (В)

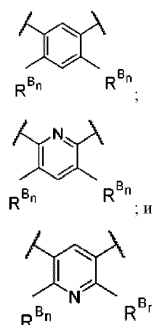


Каждый R^A может независимо представлять собой, например, атом галогена (например, фтор, хлор, бром или йод), необязательно замещенную низшую алкильную группу $COOW^1$ или $CONW^2W^3$, где от W^1 до W^3 независимо представляют собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу или W^2 и W^3 могут связываться вместе с соседним атомом азота с образованием необязательно замещенной циклической аминогруппы. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждый R^A представляет собой $COOH$ или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения кольцо В представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, пиридиновое кольцо или тиофеновое кольцо. Например, кольцо В может быть представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:

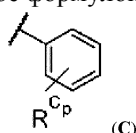


В некоторых вариантах осуществления данного изобретения n равно 1 или 2. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения n равно 1. Например, кольцо В может быть представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждый R^B независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW^4 , где каждый W^4 независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу. Например, каждый R^B может независимо представлять собой атом фтора, атом хлора, атом брома, металльную группу или метоксигруппу.

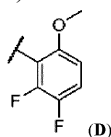
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения U представляет собой простую связь. X может быть, например, группой, представленной -O-L-Y. L может быть, например, метиленовой группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения Y представляет собой необязательно замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (C)



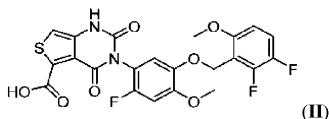
где каждый R^C независимо представляет собой атом галогена, необязательно замещенную низшую алкильную группу или OW^9 , где каждый W^9 независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенную низшую алкильную группу; а также

p представляет собой целое число от 0 до 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения Y представляет собой замещенное бензольное кольцо, представленное формулой (D)



В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение представлено формулой (II)



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение представляет собой холиновую соль соединения, представленного формулой (II), т.е. холин 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилат.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антагонист GnRH включает соединение, представленное формулой (II), в кристаллическом состоянии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение демонстрирует характерные пики при рентгеновской порошковой дифрактометрии при около 7,1, 11,5, 19,4, 20,3, 21,5, 22,0, 22,6, 23,5 и 26,2° 2θ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение демонстрирует пики ^{13}C твердотельного ЯМР с центрами около 155,8, 149,8, 145,3, 118,0, 113,7, 111,6, 110,3, 98,1, 69,8, 58,7, 57,1 и 55,5 ч./млн. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение демонстрирует пики ^{19}F твердотельного ЯМР, с центрами около -131,6, -145,2 и -151,8 ч./млн.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ включает введение пациенту препарата прикрытия. Препарат прикрытия можно вводить пациенту одновременно с антагонистом GnRH, до введения антагониста GnRH или после введения антагониста GnRH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия вводят в виде комбинации с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH, эстроген и один или большее количество дополнительных агентов, таких как прогестин, в одной фармацевтической композиции. Например, препарат прикрытия можно назначить в виде комбинации с фиксированной дозой антагониста GnRH, эстрогена (например, в форме β17-эстрадиола, этинилэстрадиола или конъюгированного эстрогена, такого как конъюгирован-

ный конский эстроген) и/или прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэстерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетата (также называемый в данном документе "NETA"), среди прочих агентов, таких как прогестерон, норгестимат, медроксипрогестерон и дроспиренон) в форме одной фармацевтической композиции, такой как одна таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия вводят перорально, трансдермально или интравагинально.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает эстроген. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эстроген выбирают из группы, состоящей из β 17-эстрадиола, этинилэстрадиола и конъюгированных эстрогенов, таких как конъюгированные конские эстрогены.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эстроген представляет собой β 17-эстрадиол. В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 до около 2,5 мг, например, в дозе около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 или 2,5 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг, например, путем перорального введения.

В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту один или большее количество раз в сутки, неделю или месяц. В β 17-эстрадиол можно вводить пациенту, например, в дозе от около 0,1 до около 2,5 мг/сутки, например, в дозе около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 или 2,5 мг/сутки, например, перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 1,0 мг/сутки, например, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения β 17-эстрадиол вводят пациенту в дозе 0,5 мг/сутки, например, путем перорального введения.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает эстроген и прогестин. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает β 17-эстрадиол и норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает от около 0,75 до около 1,25 мг β 17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и от около 0,25 до около 0,75 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает 1,0 мг β 17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает 1,0 мг β 17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и в той же фармацевтической композиции, 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает 1,0 мг β 17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и в отдельной фармацевтической композиции 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит около 200 мг соединения (например, 200 мг соединения), от около 0,75 до около 1,25 мг β 17-эстрадиола и от около 0,25 до около 0,75 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетата. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит около 200 мг соединения (например, 200 мг соединения), около 1,0 мг β 17-эстрадиола (например, 1,0 мг β 17-эстрадиола) и около 0,5 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетата (например, 0,5 мг норэтиндрона) или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона (например, норэтиндрона ацетата). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит 200 мг соединения, 1,0 мг β 17-эстрадиола и 0,5 мг норэтиндрона ацетата.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения вышеуказанную композицию с фиксированной дозой вводят пациенту в одной или большем количестве доз за 12, 24, 48, 72 ч, неделю, месяц или год, например, от 1 до 10 доз за 12 ч (например, 1 доза каждые 12 ч, 2 дозы каждые 12 ч, 3 дозы каждые 12 ч, 4 дозы каждые 12 ч, 5 доз каждые 12 ч, 6 доз каждые 12 ч, 7 доз каждые 12 ч, 8 доз каждые 12 ч, 9 доз каждые 12 ч или 10 доз каждые 12 ч), от 1 до 10 доз за 24 ч (например, 1 доза каждые 24 ч, 2 дозы каждые 24 ч, 3 дозы каждые 24 ч, 4 дозы каждые 24 ч 5 доз каждые 24 ч, 6 доз каждые 24 ч, 7 доз каждые 24 ч, 8 доз каждые 24 ч, 9 доз каждые 24 ч или 10 доз каждые 24 ч), от 1 до 10 доз за 48 ч (например, 1 доза каждые 48 ч, 2 дозы каждые 48 ч, 3 дозы каждые 48 ч, 4 дозы каждые 48 ч, 5 доз каждые 48 ч, 6 доз каждые 48 ч, 7 доз каждые 48 ч, 8 доз каждые 48 ч, 9 доз каждые 48 ч или 10 доз каждые 48 ч), от 1 до 10 доз за 72 ч (например, 1 доза каждые 72 ч, 2 дозы каждые 72 ч, 3 дозы каждые 72 ч, 4 дозы каждые 72 ч, 5 доз каждые 72 ч, 6 доз каждые 72 ч, 7 доз каждые 72 ч, 8 доз каждые 72 ч, 9 доз каждые 72 ч или 10 доз каждые 72 ч), от 1 до 10 доз за неделю (например, 1 доза каждую неделю, 2 дозы каждую неделю, 3 дозы каждую неделю, 4 дозы каждую неделю, 5 доз каждую неделю, 6 доз каждую неделю, 7 доз каждую неделю, 8 доз каждую неделю, 9 доз каждую неделю или 10 доз каждую неделю), или от 1 до 60 доз за месяц (напри-

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

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает от около 0,25 до около 0,75 мг β 17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и от около 0,05 до около 0,2 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает 0,5 мг β 17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает 0,5 мг β 17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и в той же фармацевтической композиции 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает 0,5 мг β 17-эстрадиола, например, вводимого перорально, и в отдельной фармацевтической композиции 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетат, например, вводимого перорально.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит около 200 мг соединения (например, 200 мг соединения), от около 0,25 до около 0,75 мг β 17-эстрадиола и от около 0,05 до около 0,2 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетата. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит около 200 мг соединения (например, 200 мг соединения), около 0,5 мг β 17-эстрадиола (например, 0,5 мг β 17-эстрадиол) и около 0,1 мг норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетата (например, 0,1 мг норэтиндрона) или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетата). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соединение вводят пациенту в композиции с фиксированной дозой, которая содержит 200 мг соединения, 0,5 мг β 17-эстрадиола и 0,1 мг норэтиндрона ацетата.

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

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пациент имеет концентрацию

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[illegible]

В другом аспекте данное изобретение относится к набору, который содержит соединение по любо-

му из предшествующих аспектов или вариантов осуществления данного изобретения. Указанный комплект может дополнительно содержать листок-вкладыш в упаковку. Листок-вкладыш в упаковку может содержать инструкции для пользователя набора относительно выполнения способа по любому из вышеупомянутых аспектов или вариантов осуществления данного изобретения.

Определения

В данном контексте термин "около" относится к значению, которое находится в пределах 10% выше или ниже описываемого значения.

В данном контексте термин "препарат прикрытия" относится к введению эстрогена в схеме лечения, такой как лечение антагонистом GnRH (например, на основе уровня АМН или E2 у пациента, как описано в данном документе), так чтобы противодействовать побочным эффектам, возникающим при чрезмерном подавлении активности эстрадиола. Такие побочные эффекты могут включать, например, снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ). МПКТ пациента можно оценить с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, например, в позвоночнике или бедре пациента. Препарат прикрытия может быть назначен пациенту в соответствии со способами, описанными в данном документе, так чтобы уменьшить снижение МПКТ, вызванное введением антагониста GnRH. Например, препарат прикрытия может быть назначен пациенту, получающему терапию антагонистом GnRH, так что у пациента не будет наблюдаться снижение МПКТ более чем на 5% (например, не более чем на 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1% или менее). Препарат прикрытия может включать эстроген в форме E2 и может включать один или большее количество дополнительных агентов, таких как прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетата). Препарат прикрытия может быть составлен для перорального введения, например, в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. Препарат прикрытия может включать комбинированное соединение, содержащее эстроген (например, в форме E2) и дополнительный агент, такой как прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетата). Например, препарат прикрытия можно вводить пациенту в форме одной таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии, которая содержит как эстроген (например, в форме E2), так и прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетата). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия вводят в виде комбинации с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH, эстроген и один или большее количество дополнительных агентов, таких как прогестин, в одной фармацевтической композиции. Например, указанный препарат прикрытия можно вводить в виде комбинации с фиксированной дозой антагониста GnRH, эстрогена (например, в форме E2) и прогестина (например, норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который дезэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона (например, норэтиндрона ацетата) в форме одной фармацевтической композиции, такой как одна таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия.

В данном контексте термин "аффинность" относится к силе связывающего взаимодействия между двумя молекулами, такими как лиганд и рецептор. В данном контексте термин " K_i " предназначен для обозначения константы ингибирования антагониста конкретной молекулы, представляющей интерес, и может быть выражен в виде молярной концентрации (М). Значения K_i для взаимодействий "антагонист-мишень" можно определить, например, с помощью способов, хорошо известных в данной области техники. Способы, которые можно применять для определения K_i антагониста для молекулярной мишени, включают эксперименты по конкурентному связыванию, например, как описано в патенте США № 9040693. В данном контексте термин " K_d " предназначен для обозначения константы диссоциации, которая может быть получена, например, из отношения константы скорости диссоциации двух молекул (k_d) к константе скорости ассоциации двух молекул (k_a) и выражается как молярная концентрация (М). Значения K_d для взаимодействия "рецептор-лиганд" можно определить, например, с помощью способов, хорошо известных в данной области техники. Способы, которые можно применять для определения K_d взаимодействия "рецептор-лиганд", включают поверхностный плазмонный резонанс, например, посредством применения биосенсорной системы, такой как система BIACORE®.

В данном контексте термин "референсный диапазон антимюллерового гормона" или "референсный диапазон АМН" относится к диапазону концентраций АМН, присутствующих в организме млекопитающего (например, в организме субъекта-человека) или выделенном образце, который указывает на то, что субъект является фертильным или имеет овариальный резерв, способный обеспечить беременность. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения референсный диапазон АМН составляет от 15 до 35 пМ (например, от 15 до 25 пМ, от 20 до 30 пМ или от 25 до 35 пМ, например, от 16 до 34 пМ, от 17 до 33 пМ, от 18 до 32 пМ, от 19 до 31 пМ, от 20 до 30 пМ, от 21 до 29 пМ, от 22 до 28 пМ, от 23 до

27 пМ или от 24 до 26 пМ).

В данном контексте термин "референсный диапазон β 17-эстрадиола" или "референсный диапазон E2" относится к диапазону концентраций E2, присутствующих в организме млекопитающего (например, в организме субъекта-человека), который ранее подвергался лечению по поводу эндометриоза, например, с применением антагониста GnRH, или в образце, выделенном из такого организма. Референсный диапазон E2 может составлять, например, от 20 до 50 пг/мл (например, от 20 до 40, от 30 до 50 или от 25 до 45, например, от 21 до 49, от 22 до 48, от 23 до 47, от 24 до 46, от 25 до 45, от 26 до 44, от 27 до 43, от 28 до 42, от 29 до 41, от 30 до 40, от 31 до 39/мл, от 32 до 38, от 33 до 37 или от 34 до 36 пг/мл).

В данном контексте термин "шкала Бибероглу и Бермана" или "шкала B&B" относится к мульти-балльной шкале, которая может применяться для указания степени тяжести одного или большего количества симптомов, испытываемых пациентом, который страдает эндометриозом. Балл по шкале B&B можно оценить путем словесного побуждения пациента указывать на степень функции или качество жизни. Балл по шкале B&B может применяться, например, для оценки степени тяжести таких симптомов, как дисменорея, диспареуния, хроническая боль в области таза, напряжение в области таза, а также уплотнение, кроме прочего. Способы определения балла по шкале B & B подробно описаны, например, в Vincent et al., *Fertility and Sterility*, 93:62-67 (2010).

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

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

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

В данном контексте термин "Профиль эндометриоза-5" или "ENP-5" относится к вопроснику, который можно применять для оценки качества жизни у пациента, страдающего эндометриозом. Балл, полученный в этом опроснике (т.е. "балл ENP-5"), может указывать на степень боли пациента, ощущения контроля и бессилия, эмоционального благополучия, социальной поддержки и/или самооценки. Опросник ENP-5 и получение из него баллов подробно описаны, например, в публикации Renouvel et al., *Journal of Gynecologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 38:404-410 (2009).

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

В данном контексте термин "антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона" или "антагонист GnRH" относится к соединению, способному ингибировать рецептор гонадотропин-высвобождающего гормона, например, когда ингибируется выделение одного или большего количества гонадотропинов (таких как фолликулостимулирующий гормон и лютеинизирующий гормон). Антагонисты GnRH для применения с композициями и способами по данному изобретению включают производные и варианты тиено[3,4-d]пиримидина, такие как описанные в патенте США № 9040693, описание которого в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Например, антагонисты GnRH включают 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси) 4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротииено[3,4-d]пиримидин-5-карбоновую кислоту или ее холиновую соль, например, как описано в патенте США № 9169266, описание которого в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Дополнительные примеры антагонистов GnRH включают производные и варианты 2-фенилэтилпиримидин-2,4(1H, 3H-диона, такие как те, которые описаны в патентах США № 7056927; 7176211; и 7419983; описания каждого из которых в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки. Типовые антагонисты GnRH включают, среди прочего, элаголикс, релуголикс, ASP-1707, SKI2670 и BAY-784, такие как описанные в данном документе.

В данном контексте термин "IC₅₀" относится к концентрации вещества (антагониста), которая снижает эффективность эталонного агониста или конститутивную активность биологической мишени на 50%, например, что измеряется в конкурентном анализе связывания с лигандом. Типовые конкурентные анализы связывания с лигандом, известные в данной области техники, включают конкурентные анализы связывания с радиолигандом, конкурентные ферментные иммуносорбентные анализы (ИФА) и анализы на основе анизотропии флуоресценции, и другие.

В данном контексте термин "балл количественной оценки" (NRS) относится к баллу по 11-балльной числовой шкале от 0 до 10, который указывает на степень боли, испытываемой пациентом. Например, балл 0 может указывать на то, что пациент не испытывает боли, в то время как балл 1-3 может указывать на то, что пациент испытывает легкую боль. Балл от 4 до 6 может указывать на то, что пациент испытывает умеренную боль, а балл от 7 до 10 может указывать на то, что пациент испытывает сильную боль. Как правило, для определения балла NRS пациента просят указать степень боли, испытываемый в настоящее время, а также боль, испытываемую в наиболее интенсивных и наименее интенсивных случаях. Способы определения NRS подробно описаны, например, в публикации McCaffery et al., *Pain: Clinical Manual for Nursing Practice*. Baltimore (1993).

В данном контексте термин "фармацевтическая композиция" означает смесь, содержащую терапевтическое соединение для введения субъекту, такому как млекопитающее, например, человек, для предотвращения, лечения или контроля конкретного заболевания или патологического состояния, поражающего млекопитающего, такого как эндометриоз.

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

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

В данном контексте фразы "специфически связывает" и "связывает" относятся к реакции связывания, которая определяет присутствие определенного белка в гетерогенной популяции белков и других биологических молекул, которые распознаются, например, посредством лиганда со специфичностью. Лиганд (например, белок, протеогликан или гликозаминогликан), который специфически связывается с белком, будет связываться с белком, например, с K_D менее 100 нМ. Например, лиганд, который специфически связывается с белком, может связываться с белком с K_D до 100 нМ (например, от 1 пМ до 100 нМ). Лиганд, который не проявляет специфического связывания с белком или его доменом, может продемонстрировать K_D более 100 нМ (например, более 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 нМ, 1, 100, 500 или 1 мМ) для данного конкретного белка или его домена. Для определения аффинности лиганда к конкретному белку можно применять различные форматы анализа. Например, твердофазные анализы ИФА обычно применяют для идентификации лигандов, которые специфически связывают целевой белок. См., например, H^{arlow} & Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, New York (1988) and H^{arlow} & Lane, *Using Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, New York (1999), для описания форматов анализа и условий, которые можно применять для определения специфического связывания белка.

В данном контексте термины "субъект" и "пациент" являются взаимозаменяемыми и относятся к организму, который получает лечение по поводу конкретного заболевания или патологического состояния, как описано в данном документе (например, эндометриоз), или у которого диагностируется заболевание или патологическое состояние в соответствии со способами, описанными в данном документе. Примеры субъектов и пациентов включают млекопитающих, таких как люди, получающие лечение по поводу заболеваний или патологических состояний, например эндометриоза.

В данном контексте термины "лечить" или "лечение" относятся к терапевтическому лечению, при котором целью является предотвращение или замедление (уменьшение) нежелательных физиологических изменений или нарушений, таких как прогрессирование эндометриоза. Полезные или желательные клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптомов, таких как боль, ассоциированная с эндометриозом. К числу тех, кто нуждается в лечении, относятся, например, субъекты женского пола, у которых уже диагностирован эндометриоз, а также лица, склонные к развитию этого патологического состояния. Признаки успешного лечения эндометриоза включают обнаружение того, что у пациента наблюдается снижение концентрации β17-эстрадиола в сыворотке, например, от исходного значения, превышающего 50 пг/мл, до конечного значения от около 20 пг/мл до около 50 пг/мл (например, конечное значение около 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50) или меньше, например, значение от около 5 до около 15 (например, конечное значение около 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 пг/мл). Дополнительные показатели успешного лечения эндометриоза включают наблюдение того, что пациент испытывает снижение уровня боли после лечения, например, с помощью антагониста GnRH, описанного в дан-

ном документе. Снижение интенсивности боли можно определять с помощью любой одной или большего количества шкал оценки боли, описанных в данном документе или известных в данной области техники.

В данном контексте термин "шкала вербальной оценки" (VRS) относится к субъективной мульти-балльной шкале, применяемой для обозначения уровня боли, испытываемого пациентом, получающим терапию или ранее получавшим терапию по поводу заболевания или патологического состояния, такого как эндометриоз. VRS может быть пятибалльной шкалой и при ее применении пациенту предлагается ответить на один или большее количество вопросов, чтобы определить уровень боли, в настоящее время испытываемый пациентом. Способы оценки VRS подробно описаны, например, в публикации Jensen et al., *Journal of Pain and Symptom Management*, 41:1073-1093 (2011).

Применяемые в данном документе фразы в контексте достижения терапевтического эффекта в течение определенного периода времени после введения препарата субъекту, такого как введение антагониста GnRH субъекту, имеющему эндометриоз, такие как "в течение около 4 недель после указанного введения", "в течение около 8 недель после указанного введения", "в течение около 12 недель после указанного введения", "в течение около 24 недель после указанного введения", "в течение около 36 недель после указанного введения" и тому подобное относятся к достижению терапевтического фенотипа в течение примерно указанного периода времени, измеряемого от даты первоначального введения конкретного антагониста GnRH субъекту. Типовые терапевтические фенотипы, которые могут быть достигнуты путем введения антагониста GnRH субъекту, страдающему эндометриозом, включают пониженные концентрации E2, LH и/или FSH в крови субъекта, а также уменьшение интенсивности боли, ассоциированной с эндометриозом. Например, считается, что у субъекта наблюдается пониженный уровень E2, LH или FSH "в течение от около 4 до около 36 недель" после введения указанному субъекту антагониста GnRH в соответствии с ежедневной схемой введения (например, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400 мг/сутки или более, как описано для различных антагонистов GnRH в данном документе), если у субъекта наблюдается пониженная концентрация E2, LH или FSH, соответственно (например, при оценке в выделенном образце от субъекта), в течение от около 4 недель до около 36 недель с даты первого введения антагониста GnRH субъекту. Субъекту может быть введен, например, антагонист GnRH, представленный формулой (I), (II) или (III), описанной в данном документе, по схеме введения, например, 50, 75 или 100 мг/сутки. Считается, что у субъекта имеется терапевтический фенотип, представляющий интерес, такой как пониженный уровень E2 (например, уровень E2 от 20 до 50 пг/мл) в течение от около 4 до около 36 недель после введения указанному субъекту антагониста GnRH, если у субъекта проявляется интересующий терапевтический фенотип в течение от около 4 до около 36 недель с даты первого введения указанному субъекту антагониста GnRH, представленного формулами (I), (II) или (III).

В данном контексте термин "арил" относится к ненасыщенной ароматической карбоциклической группе из 6-14 атомов углерода, имеющей одно кольцо (например, необязательно замещенный фенил) или несколько конденсированных колец (например, необязательно замещенный нафтил). Типовые арильные группы включают фенил, нафтил, фенантренил и т.п.

В данном контексте термин "циклоалкил" относится к моноциклической циклоалкильной группе, имеющей от 3 до 8 атомов углерода, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т.п.

В данном контексте термин "атом галогена" относится к атому фтора, атому хлора, атому брома или атому йода.

В данном контексте термин "гетероарил" относится к моноциклической гетероароматической или бициклической или трициклической гетероароматической группе с конденсированным кольцом. Типовые гетероарильные группы включают необязательно замещенный пиридил, пирролил, фурил, тие-нил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, бензофурил, [2,3-дигидро]бензофурил, изобензофурил, бензотиенил, бензотриазолил, изобензотиенил, индолил, изоиндолил, 3H-индолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-a]пиридил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолизинил, хиназолинил, пталазинил, хиноксалинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридо[3,4-b]пиридил, пиридо[3,2-b]пиридил, пиридо[4,3-b]пиридил, хинолил, изохинолин, тетразолил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолил, пуринил, птеридинил, карбазолил, ксантенил, бензохинолил и т.п.

В данном контексте термин "гетероциклоалкил" относится к 3-8-членной гетероциклоалкильной группе, имеющей один или более гетероатомов, таких как атом азота, атом кислорода, атом серы и т.п., и, необязательно, имеющей одну или две оксогруппы, такие как пирролидинил, пиперидинил, оксопиперидинил, морфолинил, пиперазинил, оксопиперазинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, оксазепанил, тиазепанил, диоксотиазепанил, азоканил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранинил и т.п.

В данном контексте термины "низший алкил" и "C₁₋₆алкил" относятся к необязательно разветвленному алкильному фрагменту, имеющему от 1 до 6 атомов углерода, такому как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, гексил и т.п.

В данном контексте термин "низший алкилен" относится к необязательно разветвленной алкиленовой группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, такой как метилен, этилен, метилметилен, триметилен, диметилметилен, этилметилен, метилэтилен, пропилметилен, изопропилметилен, диметилэтилен, бутилметилен, этилметилметилен, пентаметилен, диэтилметилен, диметилтриметилен, гексаметилен, диэтилэтилен и т.п.

В данном контексте термин "низший алкенил" относится к необязательно разветвленному алкенильному фрагменту, имеющему от 2 до 6 атомов углерода, такому как винил, аллил, 1-пропенил, изопропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 2-метилаллил и т.п.

В данном контексте термин "низший алкинил" относится к необязательно разветвленному алкинильному фрагменту, имеющему от 2 до 6 атомов углерода, такому как этинил, 2-пропинил и т.п.

В данном контексте термин "необязательно конденсированный" относится к циклической химической группе, которая может быть конденсирована с кольцевой системой, такой как циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил. Примеры кольцевых систем, которые могут быть конденсированы с необязательно конденсированной химической группой включают, например, индолил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, бензоксазол, бензотиазол, бензоизоксазол, бензоизотиазол, индазол, бензимидазол, хинолин, изохинолин, фталазин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, индолизин, нафтиридин, птеридин, индан, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, индолин, изоиндолин, 2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензоциклогептен, хроман и т.п.

В данном контексте термин "необязательно замещенный" относится к химическому фрагменту, который может иметь один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более химических заместителей, таких как низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, аминокс, аммоний, ацил, ацилокси, ациламино, аминокс, алкоксикарбонил, уреид, карбамат, сульфинил, сульфонил, алкокси, сульфанил, галоген, карбокси, тригалогенметил, циано, гидрокс, меркапто, нитро и т.п. Необязательно замещенный химический фрагмент может содержать, например, соседние заместители, которые подверглись замыканию кольца, такому как замыкание кольца заместителей вицинальных функциональных групп, с образованием таким образом, например, лактамов, лактонов, циклических ангидридов, ацеталов, тиоацеталов или аминалов, образованных замыканием кольца, например, с целью создания защитной группы.

В данном контексте термин "сульфинил" относится к химическому фрагменту "-S(O)-R", в котором R представляет собой, например, водород, арил, гетероарил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил или необязательно замещенный алкинил.

В данном контексте термин "сульфонил" относится к химическому фрагменту "-SO₂-R", в котором R представляет собой, например, водород, арил, гетероарил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил или необязательно замещенный алкинил.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой график, демонстрирующий дозозависимое подавление концентрации β 17-эстрадиола (E2) в сыворотке у ряда пациентов женского пола, страдающих эндометриозом, достигаемое посредством различных суточных доз антагониста GnRH, представленного в данном документе формулой (III) (холин 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротieno[3,4-*d*]пиримидин-5-карбоксилат). Пациенты, оцениваемые в этой группе, имели исходную сывороточную концентрацию анти-мюллерового гормона (АМН) менее 15 пМ. Значения вдоль оси *x* обозначают время в неделях от начала ежедневного лечения антагонистом GnRH в указанной дозе. Значения вдоль оси *y* обозначают концентрацию E2 в сыворотке в пг/мл.

Фиг. 2 представляет собой график, демонстрирующий подавление концентрации E2 в сыворотке у ряда пациентов женского пола, страдающих эндометриозом, достигаемое посредством различных суточных доз антагониста GnRH, представленного в данном документе формулой (III) (холин 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротieno[3,4-*d*]пиримидин-5-карбоксилат). Пациенты, оцениваемые в этой группе, имели исходную концентрацию АМН в сыворотке от 15 до 35 пМ. Значения вдоль оси *x* обозначают время в неделях от начала ежедневного лечения антагонистом GnRH в указанной дозе. Значения вдоль оси *y* обозначают концентрацию E2 в сыворотке в пг/мл.

Фиг. 3 представляет собой график, демонстрирующий дозозависимое подавление концентрации E2 в сыворотке у ряда пациентов женского пола, страдающих эндометриозом, достигаемое посредством различных суточных доз антагониста GnRH, представленного в данном документе формулой (III) (холин 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротieno[3,4-*d*]пиримидин-5-карбоксилат). У пациентов, оцениваемых в этой группе, исходная концентрация АМН в сыворотке крови превышала 35 пМ. Значения вдоль оси *x* обозначают время в неделях от начала ежедневного лечения антагонистом GnRH в указанной дозе. Значения вдоль оси *y* обозначают концентрацию E2 в сыворотке в пг/мл.

Подробное описание

В данном изобретении предлагаются композиции и способы лечения эндометриоза у пациента, та-

кого как пациент-человек женского пола в перименопаузе, с применением антагонистов рецептора гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH). С применением композиций и способов, описанных в данном документе, пациенту, такому как пациент-человек женского пола в перименопаузе, страдающему эндометриозом, может быть введен антагонист GnRH, такой как соединение формул (I), (II) или его фармацевтически приемлемая соль, такая как холин 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилат, с целью лечения этого заболевания. Показатели успешного лечения включают ослабление симптомов, таких как боль, ассоциированная с эндометриозом, и обнаружение того, что концентрация β 17-эстрадиола (E2) в сыворотке крови пациента снизилась и находится в диапазоне от 20 до 50 пг/мл или менее. В частности, антагонист GnRH, представленный формулами (I), (II), или его фармацевтически приемлемая соль, такая как холин 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилат может вводиться пациенту в количестве от около 35 до около 215 мг/сутки, например, в количестве 50, 75, 100 или 200 мг/сутки, с целью лечения указанного заболевания и получения фенотипов, описанных выше. Применяя композиции и способы, описанные в данном документе, антагонист GnRH можно вводить с препаратом прикрытия или без него. Препарат прикрытия, например, комбинированное применение эстрогена и прогестина, может быть назначен пациенту, чтобы предотвратить потерю минеральной плотности костной ткани, что в противном случае может быть ассоциировано со снижением концентрации E2 в сыворотке.

В данном изобретении дополнительно предлагаются способы лечения эндометриоза у пациента, такого как пациент-человек, путем введения указанному пациенту антагониста GnRH в количестве, которое может быть определено на основании концентрации анти-мюллерового гормона (AMH) и/или E2 у пациента или в образце (например, в образце сыворотки), выделенного из него. Применяя способы по данному изобретению, врач в данной области может оценить концентрацию AMH в образце, выделенном от пациента, чтобы определить оптимальную начальную дозу антагониста GnRH для введения пациенту, страдающему эндометриозом или склонному к развитию этого патологического состояния. Можно также использовать показатели концентрации E2 в сыворотке пациента в качестве биомаркера для определения того, следует увеличивать или уменьшать дозу антагониста GnRH у указанного пациента после начала лечения антагонистом GnRH.

Лечение эндометриоза.

Антагонисты GnRH, такие как описанные в данном документе, представляют собой полезный терапевтический подход в лечении эндометриоза. Учитывая снижение высвобождения FSH and LH из передней доли гипофиза антагонистами GnRH, их можно применять для подавления выработки эстрогена, в результате чего уменьшается aberrантный рост ткани эндометрия. В настоящее время было обнаружено, что эффективное лечение пациентов с эндометриозом, имеющих повышенные уровни эндогенного AMH, такие как концентрация в крови более 35 пМ, может быть достигнуто путем введения таким пациентам увеличенной дозы антагониста GnRH по сравнению с дозой, которую обычно назначают или вводят для лечения эндометриоза. Примеры типовых доз определенных антагонистов GnRH для лечения эндометриоза описаны в данном документе, например, в таблице. В соответствии со способами по данному изобретению, если определено, что концентрация AMH в образце, выделенном от пациента, является повышенной, например, находится за пределами референсного диапазона AMH (например, от 15 до 35 пМ), врач может определить, что пациенту следует вводить более высокую дозу антагониста GnRH по сравнению с дозой антагониста GnRH, которую обычно назначают или вводят пациенту для лечения эндометриоза. Аналогичным образом, в настоящее время было обнаружено, что эффективное лечение эндометриоза у пациента с пониженным уровнем эндогенного AMH, такой как концентрация AMH в крови менее 15 пМ, может быть достигнуто путем введения таким пациентам уменьшенной дозы антагониста GnRH по сравнению с дозой, которую обычно назначают или вводят пациенту для лечения эндометриоза. Таким образом, в соответствии со способами, описанными в данном документе, если определено, что уровень эндогенного AMH у пациента является низким, например, ниже нижней границы референсного диапазона AMH (например, от 15 до 35 пМ), врач может определить, что пациенту следует вводить более низкую дозу антагониста GnRH по сравнению с дозой антагониста GnRH, которую обычно назначают или вводят пациенту для лечения эндометриоза. Кроме того, в настоящее время было обнаружено, что оптимальное лечение эндометриоза у пациента с концентрацией эндогенного AMH, которая находится в пределах референсного диапазона AMH, такого как референсный диапазон AMH от 15 до 35 пМ, может быть достигнуто путем введения таким пациентам дозы антагониста GnRH, которую обычно назначают или вводят пациенту для лечения эндометриоза. Например, определение того, что уровень AMH пациента находится в пределах конкретного референсного диапазона AMH от 15 до 35 пМ, может указывать на то, что пациенту следует вводить промежуточное количество антагониста GnRH, такое как указанное количество антагониста GnRH в таблице.

Применяя способы по данному изобретению, врач может впоследствии вводить антагонист GnRH пациенту подходящим путем, таким как пероральный или внутривенный, в дозе, определенной на основании предшествующего анализа.

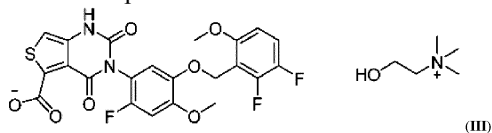
Примеры обычно вводимых доз антагонистов GnRH

Антагонист GnRH	Обычно назначаемая доза для лечения эндометриоза	Дополнительный агент(ы), вводимый в комбинации с антагонистом GnRH
Элаголикс	150 мг 1 р/сут или 200 мг 2 р/сут	-
Элаголикс	Менее чем 150 мг 1 р/сут или 200 мг 2 р/сут	Рифампин или кетоконазол
Релуголикс	40 мг/сутки	-
ASP-1707	10 мг/сутки	-

В данном изобретении дополнительно предлагаются способы оптимизации схемы введения для пациента, страдающего эндометриозом и получающего в настоящее время лечение антагонистом GnRH по поводу этого заболевания, путем оценки уровня E2 у пациента во время лечения и сравнения уровня E2 у пациента с предшествующим измерением уровня E2 у пациента, такого как измерение, полученное до начала терапии. В соответствии со способами по данному изобретению, определение того, что уровень E2 у пациента увеличился в течение периода лечения (например, в настоящее время находится выше референсного диапазона E2), может указывать на то, что пациенту следует вводить повышенную дозу антагониста GnRH. Аналогично, определение того, что уровень E2 у пациента уменьшился в течение периода лечения (например, в настоящее время находится ниже референсного диапазона E2), может указывать на то, что пациенту следует вводить уменьшенную дозу антагониста GnRH. Определение того, что уровень E2 у пациента не изменился или остался в пределах референсного диапазона E2 в течение периода лечения, может указывать на то, что пациенту следует вводить первоначально отмеренную дозу антагониста GnRH. Применяя способы по данному изобретению, врач может впоследствии вводить антагонист GnRH пациенту в дозе, определенной на основании вышеуказанного анализа.

3-[2-Фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-тиено[3,4(1)]пиримидин-5-карбоновая кислота (соединение II).

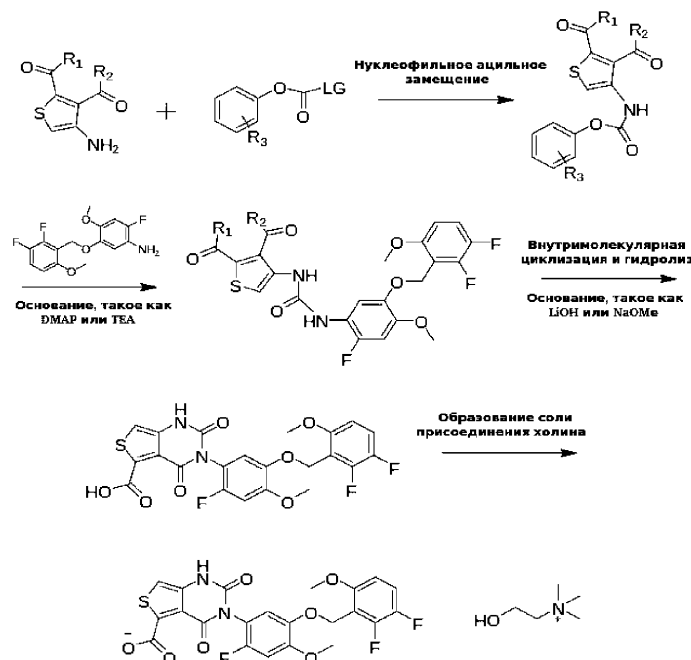
Данное изобретение частично основано на открытии, что 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-тиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоновая кислота и ее холиновая соль, представленные приведенной ниже формулой (III), представляют собой активный при пероральном введении непептидный антагонист GnRH. Было продемонстрировано, что указанное соединение подавляет лютеинизирующий гормон (LH) и β 17-эстрадиол (E2) и значительно уменьшает интенсивность боли, ассоциированной с эндометриозом, у японских женщин в дозах от 50 до 200 мг в сутки с надлежащим профилем безопасности и переносимости.



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

Схема 1

Типовое получение соединения (II) и его холиновой соли



где R_1 и R_2 , каждый независимо, представляют собой C_{1-6} алкоксигруппы;

LG представляет собой нуклеофугальной уходящей группой, такой как хлор или бром, среди прочих;

R_3 представляет собой необязательный заместитель, такой как галоген, ацильная группа, C_{1-6} алкильная группа или нитрозаместитель;

DMAP обозначает N-диметиламинопиридин;

TEA обозначает триметиламин.

Соединение (II), а также его холиновая соль проявляют высокую аффинность к рецептору GnRH человека (27,4 нМ) и способны значительно подавлять концентрацию LH в сыворотке, секрецию E2 и размер эндометриотических поражений в различных моделях эндометриоза на животных. Применяя способы по данному изобретению, врач в данной области может определить схему введения для пациента, страдающего эндометриозом, путем анализа уровней AMH и/или E2 пациента, как описано в данном документе. На основании уровней этих эндогенных веществ врач в данной области техники может вводить производное тиено[3,4-d]пиримидина, представленное выше формулой (I), такое как соединение (II) или его холиновая соль (соединение (III)), пациенту в соответствии со схемой введения по данному изобретению.

Например, в соответствии со способами по данному изобретению врач в данной области может оценить уровень AMH у пациента, например, до начала терапии антагонистом GnRH. Если определено, что концентрация AMH в образце, выделенном от пациента, является повышенной, например, относительно референсного диапазона AMH (например, от 15 до 35 пМ), врач может определить, что пациенту следует вводить более высокую дозу производного тиено[3,4-d]пиримидина, представленного приведенной выше формулой (I), такого как соединение (II) или его холиновая соль (например, от 75 до 225 мг/сутки, например, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225 мг/сутки или более). Например, повышенный уровень AMH относительно референсного диапазона AMH может указывать на то, что пациенту следует вводить 75, 100 или 200 мг/сутки производного тиено[3,4-d]пиримидина, представленного формулой (I) выше, такого как соединение (II) или его холиновая соль.

Аналогичным образом, если определено, что уровень AMH пациента является низким, например, относительно референсного диапазона AMH (например, от 15 до 35 пМ), врач может определить, что пациенту следует вводить более низкую дозу производного тиено[3,4-d]пиримидина, представленного приведенной выше формулой (I), такое как соединение (II) или его холиновая соль (например, от около 35 до около 125 мг/сутки, например, около 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120 или 125 мг/сутки). Например, пониженный уровень AMH относительно референсного диапазона AMH может указывать на то, что пациенту следует вводить 50, 75 или 100 мг/сутки производного тиено[3,4-d]пиримидина, представленного формулой (I) выше, такого как соединение (II) или его холиновая соль.

Определение того, что уровень AMH у пациента находится в пределах определенного референсного диапазона AMH (например, от 15 до 35 пМ), может указывать на то, что пациенту следует вводить про-

межуточное количество производного тиено[3,4-d]пиримидина, представленного формулой (I) выше, такого как соединение (II) или его холиновая соль (например, от около 45 до около 215 мг/сутки, например, около 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210 или 215 мг/сутки). Например, уровень АМН у пациента, который находится в пределах референсного диапазона АМН, может указывать на то, что пациенту следует вводить 50, 75, 100 или 200 мг/сутки производного тиено[3,4-d]пиримидина, представленного формулой (I) выше, такого как соединение (II) или его холиновая соль. Применяя способы по данному изобретению, врач может впоследствии вводить антагонист GnRH пациенту в дозе, определенной на основании вышеуказанного анализа.

Кроме того, применения способы по данному изобретению, врач в данной области техники может оптимизировать схему введения производного тиено[3,4-d]пиримидина, представленного приведенной выше формулой (I), такого как соединение (II) или его холиновая соль, для пациента, страдающего эндометриозом и в настоящее время получающего лечение антагонистом GnRH по поводу этого заболевания. Врач может оценить уровень E2 у пациента во время лечения и сравнить уровень E2 у пациента с предшествующим измерением уровня E2 у пациента, таким как измерение, осуществленное до начала терапии. В соответствии со способами по данному изобретению, определение того, что уровень E2 у пациента повысился в течение периода лечения (например, в настоящее время находится выше референсного диапазона E2), может указывать на то, что пациенту следует вводить повышенную дозу производного тиено[3,4-d]пиримидина, представленного приведенной выше формулой (I), такого как соединение (II) или его холиновая соль (например, от 75 до 225 мг/сутки, например, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225 мг/сутки или более). Например, повышенный уровень E2 относительно референсного диапазона E2 может указывать на то, что пациенту следует вводить 75, 100 или 200 мг/сутки производного тиено[3,4-d]пиримидина, представленного формулой (I) выше, такого как соединение (II) или его холиновая соль.

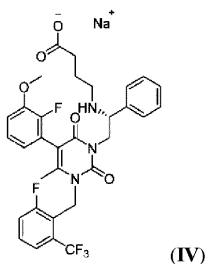
Аналогичным образом, определение того, что уровень E2 у пациента снизился в течение периода лечения (например, в настоящее время находится ниже референсного диапазона E2), может указывать на то, что пациенту следует вводить уменьшенную дозу производного тиено[3,4-d]пиримидина, представленного приведенной выше формулой (I), такого как соединение (II) или его холиновая соль (например, от около 35 до около 125 мг/сутки, например, около 35, 40, 45) день, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120 или 125 мг/сутки). Например, пониженный уровень E2 относительно референсного диапазона E2 может указывать на то, что пациенту следует вводить 50, 75 или 100 мг/сутки производного тиено[3,4-d]пиримидина, представленного формулой (I) выше, такого как соединение (II) или его холиновая соль.

Определение того, что уровень E2 у пациента не изменился или оставался в пределах референсного диапазона E2 в течение периода лечения, может указывать на то, что указанному пациенту следует вводить первоначально отмеренную дозу производного тиено[3,4-d]пиримидина, представленного формулой (I) выше, такого как соединение (II) или его холиновая соль (например, от около 45 до около 215 мг/сутки, например, около 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210 или 215 мг/сутки). Например, уровень E2 у пациента, который находится в пределах референсного диапазона E2, может указывать на то, что пациенту следует вводить 50, 75, 100 или 200 мг/сутки производного тиено[3,4-d]пиримидина, представленного формулой (I) выше, такого как соединение (II) или его холиновая соль.

Применяя способы по данному изобретению, врач может впоследствии вводить антагонист GnRH пациенту в дозе, определенной на основании вышеуказанного анализа.

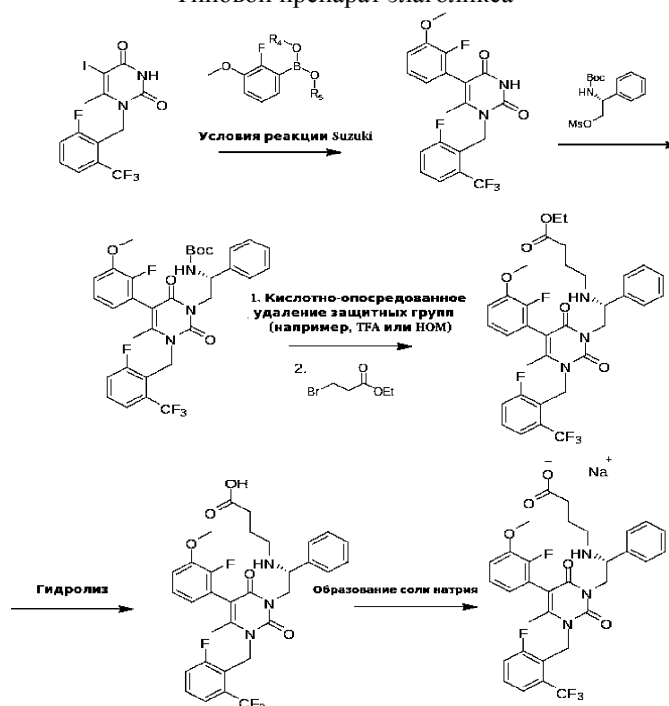
Элаголикс.

Дополнительные антагонисты GnRH, которые можно применять в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, включают элаголикс (натриевая соль 4-((R)-2-[5-(2-фтор-3-метоксифенил)-3-(2-фтор-6-трифторметилбензил)-4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2H-пиримидин-1-ил]-1-фенилэтиламино)масляной кислоты), представленный формулой (IV), ниже, а также его производные и варианты, такие как соединение, описанное в патентах США № 7056927; 7176211; 7419983; 8765948 или 9382214 или в публикациях заявок на патент США № 2014/0288031 или 2017/0056403, описания которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.



Элаголикс может быть синтезирован, например, с применением методики, описанной в патенте США № 8765948, описание которого включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Типовая схема синтеза, которая может применяться для приготовления элаголикса, приведена на Схеме 2.

Схема 2
Типовой препарат элаголикса



где R_4 и R_5 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-4} алкильные группы или R_4 и R_5 объединяются с образованием C_{1-6} гетероциклоалкильного кольца;
 Boc обозначает трет-бутоксикарбонильную защитную группу;
 TFA обозначает трифторуксусную кислоту;
 HOMs обозначает метансульфовую кислоту.

Обычно назначаемые или вводимые дозы элаголикса для лечения эндометриоза включают 150 и 400 мг/сутки (например, 200 мг 2 р/сут), как указано в таблице выше. Сниженные дозы элаголикса можно вводить пациенту, когда элаголикс представлен в комбинации с модулятором изоформы 3A4 цитохрома P450, таким как рифампин или кетоконазол (как описано, например, в публикации заявки на патент США № 2017/0056403, описание которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Например, при введении в комбинации с рифампином или кетоконазолом, элаголикс можно вводить пациенту в дозе, которая снижена относительно 150 мг/сутки, такой как доза 50, 75, 100 или 125 мг/сутки. В качестве другого примера, элаголикс можно вводить в комбинации с рифампином или кетоконазолом в дозе, которая снижена относительно 400, такой как доза 200, 250, 300 или 350 мг/сутки.

В настоящее время было обнаружено, что такие низкие дозы элаголикса можно применять для лечения эндометриоза, когда у пациента отмечается пониженная концентрация АМН относительно референсного диапазона АМН. Например, если пациент имеет концентрацию АМН в образце крови, отобранном у пациента, менее чем 15 пМ, в соответствии со способами, описанными в данном документе, указанный пациент может быть эффективно пролечен уменьшенной дозой элаголикса по сравнению с той, которую обычно вводят, например, как указано в таблице. Например, в этих условиях пациенту может быть назначена более низкая доза элаголикса, такая как доза, которая указана в публикации заявки на патент США № 2017/0056403, такая как доза 50, 75, 100 или 125 мг/сутки или доза 200, 250, 300 или 350 мг/сутки.

Таким образом, применяя способы по данному изобретению, врач в данной области техники может определить схему введения для пациента, страдающего эндометриозом, путем анализа уровней АМН и/или Е2 пациента, как описано в данном документе. На основании уровней этих эндогенных веществ врач в данной области может назначить пациенту элаголикс или его производное или вариант в соответствии со схемой введения по данному изобретению.

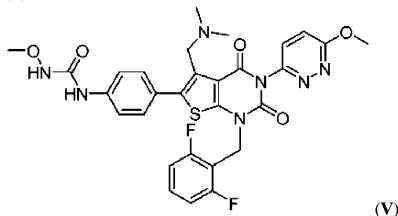
Например, в соответствии со способами по данному изобретению, врач в данной области может оценить уровень АМН у пациента, например, до начала терапии антагонистом GnRH. Если определено, что концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, повышена, например, за пределами референсного диапазона АМН (например, от 15 до 35 пМ), врач может определить, что пациенту следует вводить более высокую дозу элаголикса или его производного или варианта, такую как доза 150

или 400 мг/сутки или более (например, от 125 до 600 мг/сутки, например, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575 или 600 мг/сутки или более). Например, повышенный уровень АМН относительно референсного диапазона АМН может указывать на то, что пациенту следует вводить дозу элаголикса 150 мг/сутки, 400 мг/сутки или более. Аналогичным образом, если определено, что уровень АМН у пациента низкий, например, относительно референсного диапазона АМН (например, от 15 до 35 пМ), врач может определить, что пациенту следует вводить более низкую дозу элаголикса, такую как доза от 50 до 400 элаголикса или его производного или варианта (например, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 или 400 мг/сутки). Определение того, что уровень АМН пациента находится в пределах определенного референсного диапазона АМН (например, от 15 до 35 пМ), может указывать на то, что пациенту следует вводить промежуточное количество элаголикса или его производного или варианта, например, в дозе 150 мг/сутки или 400 мг/сутки (например, 200 мг 2 р/сут). Например, уровень АМН пациента, который находится в пределах референсного диапазона АМН, может указывать на то, что пациенту следует вводить 150 мг/сутки или 400 мг/сутки (например, 200 мг 2 р/сут) элаголикса. Применяя способы по данному изобретению, врач может впоследствии вводить антагонист GnRH пациенту в дозе, определенной на основании вышеуказанного анализа.

Кроме того, применяя способы по данному изобретению, врач в данной области может оптимизировать схему введения элаголикса или его производного или варианта для пациента, страдающего эндометриозом и в настоящее время получающего лечение антагонистом GnRH по поводу этого заболевания. Врач может оценить уровень E2 у пациента во время лечения и сравнить уровень E2 у пациента с предшествующим измерением уровня E2 у пациента, таким как измерение, осуществленное до начала терапии. В соответствии со способами по данному изобретению определение того, что уровень E2 пациента увеличился в течение периода лечения (например, в настоящее время находится выше референсного диапазона E2), может указывать на то, что пациенту следует вводить повышенную дозу элаголикса или его производного или его варианта, такую как доза 150 или 400 мг/сутки или более (например, от 155 до 395 мг/сутки или от 400 до 600 мг/сутки). Например, повышенный уровень E2 относительно референсного диапазона E2 может указывать на то, что пациенту следует вводить дозу элаголикса, превышающую 150 мг/сутки или превышающую 400 мг/сутки. Аналогично, определение того, что уровень E2 у пациента уменьшился в течение периода лечения (например, в настоящее время находится ниже референсного диапазона E2), может указывать на то, что пациенту следует вводить уменьшенную дозу элаголикса или его производного или варианта, такую как доза от 50 до 125 мг/сутки элаголикса или его производного или варианта. Определение того, что уровень E2 пациента не изменился или остался в пределах определенного референсного диапазона E2 в течение периода лечения, может указывать на то, что пациенту следует вводить первоначально отмеренную дозу элаголикса или его производного или варианта, такую как доза 150 мг/сутки или 400 мг/сутки (например, 200 мг 2 р/сут). Например, уровень E2 у пациента, который находится в пределах референсного диапазона E2, может указывать на то, что пациенту следует вводить 150 или 400 мг/сутки (например, 200 мг 2 р/сут) элаголикса. Применяя способы по данному изобретению, врач может впоследствии вводить антагонист GnRH пациенту в дозе, определенной на основании вышеуказанного анализа.

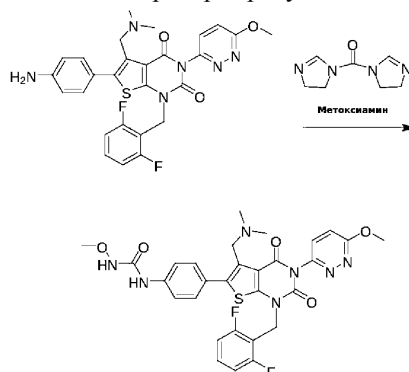
Релуголикс.

Дополнительные антагонисты GnRH, которые можно применять в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, включают релуголикс (1-{4-[1-(2,6-дифторбензил)-5-диметиламинометил-3-(6-метоксипиридазин-3-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-ил]фенил}-3-метоксимочевина или ее соль), например, как представлено формулой (V), ниже, а также его производные и варианты, такие как соединение, описанное в патентах США № 7300935; 8058280; 8735401 или 9346822 или в публикации заявки на патент США № 2015/0266891, описания которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.



Релуголикс может быть синтезирован, например, с применением методики, описанной в патенте США № 8765948, описание которого включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Типовая схема одnoreакторного синтеза, которая может применяться для приготовления релуголикса, приведена на Схеме 3.

Схема 3
Типовой препарат релуголикса



Применяя способы по данному изобретению, врач в данной области может определить схему введения для пациента, страдающего эндометриозом, путем анализа уровней АМН и/или Е2 пациента, как описано в данном документе. На основании уровней этих эндогенных веществ врач в данной области может назначить пациенту релуголикс или его производное или вариант в соответствии со схемой введения по данному изобретению.

Например, в соответствии со способами по данному изобретению, врач в данной области может оценить уровень АМН у пациента, например, до начала терапии антагонистом GnRH. Если определено, что концентрация АМН в образце, выделенном от пациента, является повышенной, например, находится за пределами референсного диапазона АМН (например, от 15 до 35 пМ), врач может определить, что пациенту следует вводить высокую дозу релуголикса или его производного или варианта, такую как доза, которая превышает 40 мг/сутки (например, от 45 до 150 мг/сутки). Например, повышенный уровень АМН относительно референсного диапазона АМН может указывать на то, что пациенту следует вводить дозу релуголикса, превышающую 40 мг/сутки. Аналогичным образом, если определено, что уровень АМН у пациента низкий, например, относительно референсного диапазона АМН (например, от 15 до 35 пМ), врач может определить, что пациенту следует вводить более низкую дозу релуголикса или его производного или варианта, такую как доза от 10 до 35 мг/сутки. Например, пониженный уровень АМН относительно референсного диапазона АМН может указывать на то, что пациенту следует вводить дозу от 10 до 35 мг/сутки релуголикса. Определение того, что уровень АМН пациента находится в пределах определенного референсного диапазона АМН (например, от 15 до 35 пМ), может указывать на то, что пациенту следует вводить промежуточное количество релуголикса или его производного или варианта, например, в дозе 40 мг/сутки. Например, уровень АМН у пациента, который находится в пределах референсного диапазона АМН, может указывать на то, что пациенту следует вводить 40 мг/сутки релуголикса. Применяя способы по данному изобретению, врач может впоследствии вводить антагонист GnRH пациенту в дозе, определенной на основании вышеуказанного анализа.

Кроме того, применяя способы по данному изобретению, врач в данной области может оптимизировать схему введения релуголикса или его производного или варианта для пациента, страдающего эндометриозом и в настоящее время получающего лечение антагонистом GnRH по поводу этого заболевания. Врач может оценить уровень Е2 у пациента во время лечения и сравнить уровень Е2 у пациента с предшествующим измерением уровня Е2 у пациента, таким как измерение, осуществленное до начала терапии. В соответствии со способами по данному изобретению определение того, что уровень Е2 у пациента увеличился в течение периода лечения (например, в настоящее время находится выше референсного диапазона Е2), может указывать на то, что пациенту следует вводить повышенную дозу релуголикса или его производного или его варианта, такую как доза, которая превышает 40 мг/сутки (например, от 45 до 150 мг/сутки). Например, повышенный уровень Е2 относительно референсного диапазона Е2 может указывать на то, что пациенту следует вводить дозу релуголикса, превышающую 40 мг/сутки. Аналогично, определение того, что уровень Е2 у пациента уменьшился в течение периода лечения (например, в настоящее время находится ниже референсного диапазона Е2), может указывать на то, что пациенту следует вводить уменьшенную дозу релуголикса или его производного или варианта, например, такую как доза от 10 до 35 мг/сутки релуголикса или его производного или варианта. Например, пониженный уровень Е2 относительно референсного диапазона Е2 может указывать на то, что пациенту следует вводить дозу от 10 до 35 мг/сутки релуголикса. Определение того, что уровень Е2 пациента не изменился или остался в пределах определенного референсного диапазона Е2 в течение периода лечения, может указывать на то, что пациенту следует вводить первоначально отмеренную дозу релуголикса или его производного или варианта, такую как доза 40 мг/сутки. Например, уровень Е2 у пациента, который находится в пределах референсного диапазона Е2, может указывать на то, что пациенту следует вводить 40 мг/сутки релуголикса. Применяя способы по данному изобретению, врач может впоследствии вводить антагонист GnRH пациенту в дозе, определенной на основании вышеуказанного анализа.

Способы оценки концентраций АМН и Е2.

Методы определения концентраций АМН и Е2 в организме пациента или в образце, выделенном от пациента, известны в данной области техники. Например, специалист в данной области техники может применять иммуноанализ, такой как ферментативный иммуносорбентный анализ (ИФА), для количественного определения концентрации АМН или Е2 в образце, выделенном от пациента (например, образце крови, выделенном от пациента). Такие методы могут использовать антитела против АМН и антитела против Е2, примеры которых известны в данной области техники. Например, иммуноанализ для обнаружения и количественного определения АМН в образце, который генерирует колориметрический или флуоресцентный сигнал (например, с использованием антител, конъюгированных с наночастицами золота или флуоресцентными частицами), известен в данной области техники и подробно описан, например, в публикации WO 2013/126517, описание которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В таких анализах генерируемый аналитический сигнал (например, поглощение в УФ-видимой области, флуоресценция или хемилюминесценция) пропорционален приблизительной концентрации АМН в образце.

Способы определения уровней Е2 у пациента или в образце, выделенном от пациента, известны в данной области техники и могут включать, например, конкурентные иммунологические анализы, в которых аналоги Е2 конкурируют с Е2 за связывание с антителом против Е2. Такие анализы конкурентного связывания подробно описаны, например, в патенте США № 6201141 и WO 1993/025672, описания которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

В дополнение к вышеизложенному, Pandey et al. (*Clinica Chimica Acta*, 190:175-184 (1990)) сообщили о количественном определении Е2 на основе ИФА с применением конъюгата эстрадиол-6-(О-карбоксиметил)оксима, связанного с пенициллиназой в лунках микротитровального планшета, покрытых антителами против эстрадиола. Кроме того, Maurel et al. (*J. Immunolog. Methods*, 102:165-172 (1987)) сообщили о Е2-чувствительном ИФА, в котором используется эстрадиол-6-(О-карбоксиметил) оксим, конъюгированный с β -галактозидазой. De Boever et al., (*Clin. Chem.* 32:1895-1900 (1986)) сообщили о хемилюминесцентном иммуноанализе для количественного определения Е2 с пределом чувствительности около 49 пг/мл и временем анализа порядка 90 мин. De Lauzon et al. (*J. Immunoassay*, 10:339-357 (1989)) сообщили о конкурентном иммуоферментном анализе для детекции Е2 в лунках микротитровального планшета, покрытых Е2, соединенных с бычьим сывороточным альбумином (BSA). В альтернативном способе могут применяться биотинилированные антитела против Е2 с последующей второй инкубацией с авидином, связанным с пероксидазой. Описания каждого из вышеупомянутых литературных источников включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Препарат прикрытия.

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

Среди потенциальных побочных эффектов терапии антагонистами GnRH является снижение минеральной плотности кости из-за чрезмерного истощения эстрогена (Newhall-Perry et al., *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 173:824-829 (1995)). Снижение минеральной плотности костной ткани обуславливает необходимость разработки препарата прикрытия, содержащего эстроген и/или выбранные прогестины, который можно вводить одновременно с антагонистами GnRH для уменьшения таких нежелательных симптомов и риска индуцированных заболеваний костей (Barbieri, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 166:740-745 (1992)).

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

гестины могут быть включены в комбинацию с эстрогеном в препарат прикрытия. Например, в соответствии со способами, описанными в данном документе, можно вводить эстроген (например, E2) в сочетании с прогестином (например, норэтиндрон или его сложным эфиром, таким как норэтиндрона ацетат) пациенту, подвергающемуся лечению антагонистами GnRH, чтобы противодействовать гипозестрогемии, которая может быть вызвана указанным антагонистом. Таким образом, препарат прикрытия может применяться для смягчения или предотвращения потенциально вредных побочных эффектов, таких как снижение минеральной плотности костной ткани.

Препарат прикрытия может быть составлен для перорального применения. Например, препарат прикрытия, вводимый в сочетании с композициями и способами, описанными в данном документе, может быть составлен в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия включает как эстроген, такой как β 17-эстрадиол, так и прогестин, такой как норэтиндрон или норэтиндрона ацетат. Эстроген и прогестин можно вводить отдельно или смешивать в одной композиции, такой как одна таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия. Например, препарат прикрытия может представлять собой комбинированное соединение, содержащее эстроген (например, в форме E2) и дополнительный агент, такой как прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетата).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия вводят пациенту в форме одной таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии, которая содержит как эстроген (например, в форме E2), так и прогестин (например, норэтиндрон или соединение, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, например норэтиндрона ацетата). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения препарат прикрытия вводят в виде комбинации с фиксированной дозой, содержащей антагонист GnRH, эстроген и один или большее количество дополнительных агентов, таких как прогестин, в одной фармацевтической композиции. Например, указанный препарат прикрытия можно вводить в виде комбинации с фиксированной дозой антагониста GnRH, эстрогена (например, в форме E2) и прогестина (например, норэтиндрона или соединения, которое метаболизируется *in vivo* с образованием норэтиндрона, такого как сложный эфир норэтиндрона, который деэтерифицируется *in vivo* с образованием норэтиндрона (например, норэтиндрона ацетата) в форме одной фармацевтической композиции, такой как одна таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия.

Фармацевтические композиции.

Антагонисты GnRH для применения с композициями и способами по данному изобретению могут быть составлены в фармацевтическую композицию для введения субъекту, например, субъекту-человеку женского пола, в биологически совместимой форме, пригодной для введения *in vivo*. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист GnRH (например, соединение, представленное приведенной выше формулой (I), такое как соединение (II) или его соль, элаголикс, релуголикс, ASP-1707, SKI2670 или BAY-784, или производное или его вариант) может дополнительно содержать пригодный разбавитель, носитель или вспомогательное вещество. Антагонисты GnRH можно вводить субъекту, например, перорально или путем внутривенной инъекции. В обычных условиях хранения и применения фармацевтическая композиция может содержать консервант, например, для предотвращения роста микроорганизмов. Обычные процедуры и ингредиенты для выбора и приготовления пригодных составов описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2012, 22nd ed.) и в Фармакопее США: Национальный формуляр (2015, USP 38 NF 33).

Фармацевтические композиции могут включать стерильные водные растворы, дисперсии или порошки, например, для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсий. Во всех случаях форма может быть стерилизована с помощью методик, известных в данной области техники, и может быть флуидизирована до такой степени, что ее можно легко вводить субъекту, нуждающемуся в лечении.

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

Пути введения.

Антагонисты GnRH для применения с композициями и способами по данному изобретению, такие как соединения формул (I), (II) и их фармацевтически приемлемые соли (например, их холиновая соль), можно вводить пациенту перорально, например, в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. Другие способы введения можно применять в сочетании с антагонистами GnRH, описанными в данном документе, такие как внутривенное введение, среди

прочего.

Примеры

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

Пример 1. Определение начальной дозы антагониста GnRH для лечения эндометриоза у субъекта-человека на основе уровня АМН.

С помощью способов по данному изобретению, специалист в данной области техники может оценить уровень АМН у пациента до начала терапии антагонистом GnRH для лечения эндометриоза. Антагонистом GnRH для введения пациенту может быть соединение, представленное формулой (III), т.е. холин 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-тиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилат. Врач в данной области может осуществить забор крови у пациента и впоследствии может выполнить один или большее количество аналитических методик, таких как иммуноанализ, известный в данной области техники или описанный данным документе, для количественного определения концентрации АМН в образце крови, выделенном от пациента. Если определено, что концентрация АМН в образце является повышенной относительно референсного диапазона АМН от 15 до 35 пМ, врач может определить, что пациенту следует вводить высокую дозу соединения (III), такую как от 85 до 115 мг/сутки, например 100, или от 185 до 215 мг/сутки, например 200 мг/сутки.

Если врач определяет, что уровень АМН у пациента является низким относительно референсного диапазона АМН, врач может определить, что пациенту следует вводить низкую дозу соединения (III), например от 35 до 65 мг/сутки, например 50 мг/сутки.

Определение того, что уровень АМН у пациента находится в пределах референсного диапазона АМН, может указывать на то, что пациенту следует вводить промежуточное количество соединения (III), например от 60 до 90 мг/сутки, например 75 мг/сутки.

После определения начальной дозы антагониста GnRH врач может вводить терапевтическое соединение пациенту, например, путем перорального или внутривенного введения. Указанное соединение можно вводить в сочетании с одним или большим количеством носителей, разбавителей или вспомогательных веществ, известных в данной области техники или описанных в данном документе.

Пример 2. Титрование дозы антагониста GnRH для лечения эндометриоза у человека на основе уровня E2.

Применяя способы по данному изобретению, врач в данной области может оценить уровень E2 у пациента, который в настоящее время подвергается терапии антагонистом GnRH для лечения эндометриоза, чтобы определить, следует ли продолжать вводить пациенту ту же дозу антагониста GnRH или пациенту следует вводить другую дозу антагониста GnRH для эффективного ослабления одного или большего количества симптомов эндометриоза. Антагонистом GnRH для введения пациенту может быть соединение, представленное формулой (III), т.е. холин 3-[2-фтор-5-(2,3-дифтор-6-метоксибензилокси)-4-метоксифенил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-тиено[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилат. Врач в данной области может осуществить забор крови у пациента и впоследствии может выполнить один или большее количество аналитических методик, таких как иммуноанализ, известный в данной области техники или описанный данным документе, для количественного определения концентрации E2 в образце крови, выделенном от пациента. Если определено, что концентрация E2 в образце является повышенной относительно уровня E2 в образце от пациента, который был отобран до начала терапии антагонистом GnRH, врач может определить, что пациенту следует вводить более высокую дозу соединения (III), такую как от 85 до 115 мг/сутки, например 100 мг/сутки, или от 185 до 215 мг/сутки, например 200 мг/сутки.

Если врач определяет, что уровень E2 у пациента является низким относительно уровня E2 в образце от пациента, который был отобран до начала терапии антагонистом GnRH, врач может определить, что пациенту следует вводить более низкую дозу соединения (III), например от 35 до 65 мг/сутки, например 50 мг/сутки.

Определение того, что уровень E2 пациента является приблизительно таким же, как уровень E2 в образце от пациента, который был отобран до начала терапии антагонистом GnRH (например, в пределах 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 пМ уровня E2 в образце от пациента, который был отобран до начала терапии антагонистом GnRH), может указывать на то, что пациенту следует вводить первоначально отмеренное количество соединения (III), например от 60 до 90 мг/сутки, например, 75 мг/сутки.

После определения новой дозы антагониста GnRH врач может вводить терапевтическое соединение пациенту, например, путем перорального или внутривенного введения. Указанное соединение можно вводить в сочетании с одним или большим количеством носителей, разбавителей или вспомогательных веществ, известных в данной области техники или описанных в данном документе.

Пример 3. Введение антагониста GnRH пациентам с эндометриозом, имеющим различные уровни АМН.

Для того, чтобы исследовать эффекты антагонистов GnRH, таких как соединение (I), (II), и их фар-

мацевтически приемлемых солей, таких как холиновая соль (соединение (III)), у пациентов с эндометриозом, имеющих различные исходные значения сыровоточного АМН, была проведена серия экспериментов, в которых пациенты были разделены на несколько групп лечения и перорально получали либо соединение (III), либо плацебо. В частности, совокупность из $n=327$ пациентов женского пола с эндометриозом была разделена на пять групп и получала либо плацебо, 50 мг/сутки соединения (III), 75 мг/сутки соединения (III), 100 мг/сутки соединения (III) или 200 мг/сутки соединения (III) путем перорального введения. Лечение с применением плацебо или соединения (III) в дозах, указанных выше, осуществляли непрерывно в течение 12 недель.

В разные моменты времени в ходе этих экспериментов пациентов оценивали по концентрации E2 в сыровотке. Как описано в данном документе, целью терапии эндометриоза с применением антагониста GnRH является подавление уровня E2 в сыровотке до диапазона от около 20 до около 50 пг/мл или ниже. Облегчение симптомов эндометриоза коррелирует со снижением уровня E2 в сыровотке, а достижение уровней E2 в сыровотке, которые находятся либо в этом диапазоне, либо ниже, являются показателями успешного лечения эндометриоза.

Чтобы проанализировать ответы пациентов с различными исходными концентрациями АМН в сыровотке, в дальнейшем пациенты были разделены на группы на основе исходного уровня АМН в сыровотке. Эти группы включали пациентов с исходными концентрациями АМН в сыровотке менее чем 15 пМ, от 15 до 35 пМ или более чем 35 пМ до начала лечения антагонистом GnRH. Чувствительность этих групп пациентов с эндометриозом к различным суточным дозам соединения (III) приведена на фиг. 1 (исходные значения АМН менее 15 пМ), на фиг. 2 (исходные значения АМН от 15 до 35 пМ) и на фиг. 3 (исходные значения АМН более 35 пМ).

Как демонстрируют эти данные, пациенты с более низкими исходными уровнями АМН в сыровотке обычно отвечают на более низкие дозы антагониста GnRH. Это проявляется, например, в способности схемы лечения 50 мг/день с применением соединения (III) достигать снижения концентрации E2 в сыровотке и, таким образом, успешно лечить эндометриоз в течение 12-недельного периода лечения у пациентов, имеющих исходную концентрацию АМН в сыровотке менее 15 пМ (фиг. 1). Напротив, более высокие дозы, такие как 100 мг/сутки и 200 мг/сутки, как правило, требуются для подавления концентрации E2 в сыровотке у пациентов с более высокими исходными уровнями АМН в сыровотке (фиг. 3).

В совокупности эти данные демонстрируют, что пациентам с эндометриозом, имеющим повышенные уровни АМН в сыровотке, обычно требуются более высокие дозы антагониста GnRH, чтобы снизить концентрации E2 в сыровотке до терапевтических уровней, в то время как пациентов с более низкими уровнями АМН в сыровотке можно успешно лечить с применением более низких количеств антагониста GnRH.

Другие варианты осуществления данного изобретения

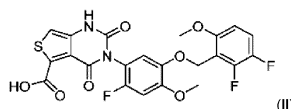
Все публикации, патенты и патентные заявки, упоминаемые в этом описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка был(а) конкретным и индивидуальным образом включена посредством ссылки.

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

Другие варианты осуществления данного изобретения изложены в формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ уменьшения боли, ассоциированной с эндометриозом, у пациента-женщины, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту соединения, представленного формулой (II)



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

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение вводят указанному пациенту в форме холиновой соли формулы (II).

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что указанное соединение вводят перорально указанному пациенту.

4. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что указанному пациенту дополнительно вводят препарат прикрытия.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия вводят указанному паци-

енту один раз в сутки.

6. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия содержит эстроген.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что указанный эстроген представляет собой β 17-эстрадиол.

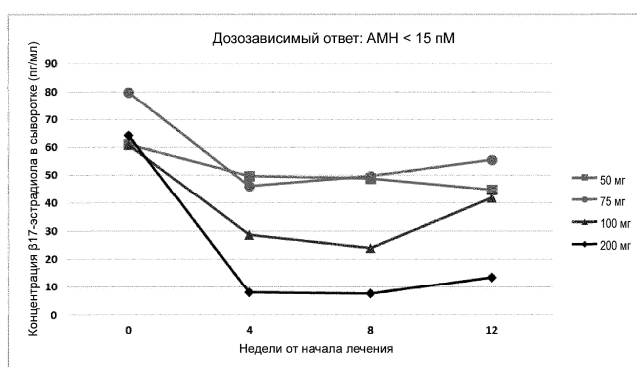
8. Способ по п.7, отличающийся тем, что указанный β 17-эстрадиол вводят указанному пациенту в дозе около 1,0 мг/сутки.

9. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия содержит прогестин.

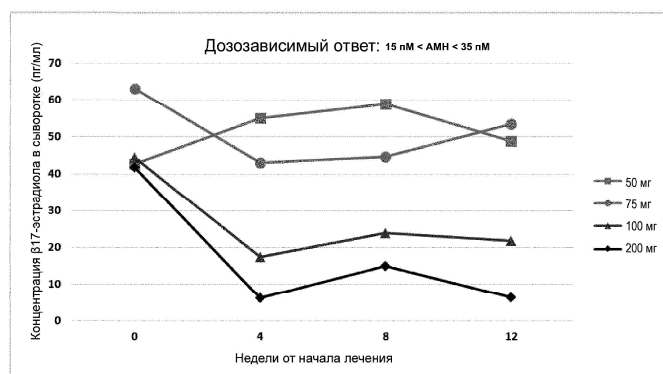
10. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанный прогестин представляет собой норэтиндрона ацетат.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что указанный норэтиндрона ацетат вводят указанному пациенту в дозе около 0,5 мг/сутки.

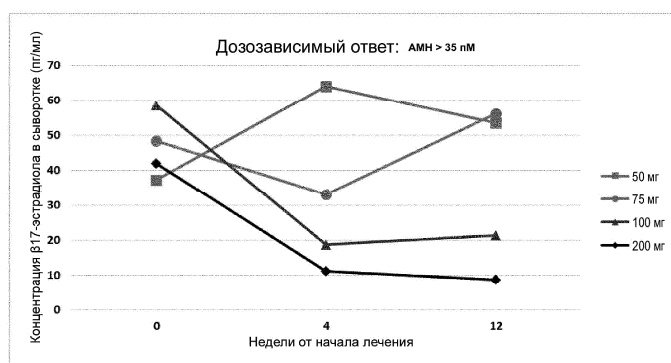
12. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанный препарат прикрытия содержит около 1,0 мг β 17-эстрадиола и около 0,5 мг норэтиндрона ацетата.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

