

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **024609**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.10.31

(21) Номер заявки
201390948

(22) Дата подачи заявки
2011.12.23

(51) Int. Cl. **A61K 31/57** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДИСЛОКАЦИЕЙ БАЗАЛЬНОГО СЛОЯ ЭНДОМЕТРИЯ

(31) **10197400.4; 61/457,107**

(32) **2010.12.30**

(33) **EP; US**

(43) **2013.11.29**

(86) **PCT/IB2011/055941**

(87) **WO 2012/090143 2012.07.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПРЕГЛЕМ СА (CH)

(72) Изобретатель:
Луме Эрнест (CH), Бештель Эльке (FR), Остерло Иэн (GB)

(74) Представитель:
**Новоселова С.В., Дощечкина В.В.,
Липатова И.И., Рыбаков В.М., Хмара
М.В. (RU)**

(56) CHWALISZC ET AL.: "Treatment of endometriosis with the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM) asoprisnil", FERTILITY AND STERILITY, ELSEVIER SCIENCE INC., NEW YORK, NY, USA, vol. 82, 1 September 2004 (2004-09-01), pages S83-S84, XP004589286, ISSN: 0015-0282, abstract

WO-A2-2008067086

SPITZ IRVING M.: "Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium", CURRENT OPINION IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, RAPID SCIENCE PUBLISHERS, US, vol. 21, no. 4, 1 August 2009 (2009-08-01), pages 318-324, XP009148241, ISSN: 1040-872X, the whole document

WO-A2-2007103510

US-A1-2009192130

(57) Изобретение в целом относится к гинекологическим заболеваниям и, в частности, к способу уменьшения боли, обусловленной дислокацией базального слоя эндометрия, путем введения пациенту улипристала или его метаболита в суточной дозе от 5 до 12 мг в течение от 1 до 120 суток, а также к набору для осуществления этого способа. Изобретение также относится к способу уменьшения или остановки кровотечения, способу предупреждения анемии и способу уменьшения объема матки у пациентки, страдающей дислокацией эндометрия.

B1**024609****024609****B1**

Область техники

Настоящее изобретение в целом относится к гинекологическим заболеваниям и, в частности, к способу уменьшения боли, обусловленной дислокацией базального слоя эндометрия.

Предшествующий уровень техники

Эндометриоз и аденомиоз часто рассматривают как варианты одного и того же состояния, то есть дислокация базального слоя эндометрия, но они представляют собой различные гинекологические состояния.

Аденомиоз, также известный как внутренний генитальный эндометриоз, характеризуется присутствием эктопической железистой ткани, обнаруживаемой в мышечной ткани. Обычно это заболевание относится к эктопической эндометриальной ткани (внутренней выстилке матки) внутри миометрия (толстого мышечного слоя матки). В характерном случае это состояние обнаруживают у женщин в возрасте от 35 до 50 лет. Пациентки с аденомиозом могут страдать болезненными и/или профузными менструациями. Однако, поскольку эндометриальные железы заключены в миометрии, возможно, пациентки страдают повышенной болезненностью без усиленного кровотечения. При аденомиозе базальный слой эндометрия проникает в гиперпластические волокна миометрия. Поэтому в отличие от функционального слоя, базальный слой не претерпевает типичных циклических изменений в менструальном цикле.

Эндометриоз характеризуется присутствием ткани, подобной эндометрию, снаружи полости матки, чаще всего в брюшной полости. Эндометриоз почти исключительно поражает женщин в период пременопаузы и является высоко распространенным и в высокой степени редко диагностируемым состоянием. В США число пациенток с эндометриозом оценивают как 7 млн, в Европе 12-14 млн и в остальном мире его оценивают как 80 млн. Эндометриоз является основной причиной хронической боли в тазовой области, диспареунии и недостаточности репродуктивной функции. Это состояние в характерном случае обнаруживают у женщин в возрасте от 15 до 50 лет.

Если анальгетики, такие как ингибиторы циклооксигеназы-2, неэффективны, лечение эндометриоза в настоящее время нацелено на уменьшение или подавление менструации и продуцирование эстрогена яичниками. Данная цель достигается посредством даназола, прогестинов, пероральных контрацептивных пилюль и агонистов ГнВГ (гонадотропин-высвобождающего гормона, англоязычная аббревиатура - GnRH, от "gonadotropin release hormone"). Однако существует множество побочных эффектов, например применение агонистов ГнВГ ограничено до 6 месяцев в связи с потенциальными побочными эффектами в отношении минеральной плотности костей и лечение даназолом также ограничено в связи с его андрогенными побочными эффектами. Кроме того, среди пациенток, реагирующих на лечение агонистами ГнВГ, у большинства пациенток в течение 5 лет после прекращения лечения описаны рецидивы симптомов.

Боль, обусловленная эндометриозом, является симптомом, который труднее всего купировать у большинства женщин. Для многих из них боль, которой они страдают, серьезно препятствует повседневной жизни. Эта боль может быть постоянной или циклической и совпадать с периодом менструального цикла.

Недавно в международной заявке на патент WO 2009/134718A1 (Repros Therapeutics) был описан способ лечения эстрогензависимого состояния, включающий введение женщине, нуждающейся в этом, композиции, содержащей эффективное количество антагониста прогестерона в течение периода введения, начинающегося с лютеиновой фазы менструального цикла этой женщины, в течение которой эндометрий женщины, по существу, не утолщен. Эндометриоз указан как одно из многочисленных возможных эстрогензависимых состояний.

В данном документе также описан способ лечения боли, обусловленной, например, эндометриозом, где антагонист прогестерона представляет собой CDB4124 (Proellex®).

В данном документе также представлены результаты 6-месячного исследования эффекта Proellex® при лечении эндометриоза. Описано, что "данные результаты четко подтверждают дозозависимый эффект CDB4124" и, кроме того, что "в конце первых месяцев терапии в группе, получавшей 50 мг Proellex, число суток боли было статистически значимо снижено по сравнению с этапом включения, но не было снижено в трех остальных терапевтических группах" (в контрольной группе, группе Proellex 12,5 мг и Proellex 25 мг).

Тем не менее, в программе клинической разработки Proellex® при введении данного лекарственного средства наблюдали дозозависимое возрастание уровней ферментов печени (признак печеночной токсичности, то есть лекарственного поражения печени [DILI, Drug Induced Liver Injury]) (пресс-релиз, опубликованный 7 июля 2009 г. "Repros Therapeutics Inc. Provides Additional Information on Proellex Clinical Program"). Вследствие этого FDA (Управлением США по надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств) было принято решение о прекращении испытания Proellex® 12,5, 25 и 50 мг (пресс-релиз, датированный 3 августа 2009 г. "Repros Therapeutics Inc. Suspends dosing of Proellex® and provides Update on Financial Status").

На настоящий момент полностью оптимального лечения против боли, обусловленной эндометриозом или аденомиозом, не существует. Применяемые в настоящее время фармацевтические препараты, а

именно нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) и гормональные терапии, такие как даназол, прогестины или агонисты ГнВГ, облегчают болевые симптомы только менее чем у половины пациенток.

Следовательно, остаются значительные неудовлетворенные потребности в эффективных, безопасных и более долгосрочных терапиях для лечения боли, обусловленной эндометриозом или аденомиозом.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении предложен усовершенствованный и надежный способ уменьшения боли, обусловленной дислокацией эндометрия, где улипристал или его метаболит вводят при ежедневном дозировании в терапевтически эффективном количестве, составляющем от 5 до 12 мг.

В настоящем изобретении предложен усовершенствованный и надежный способ уменьшения боли, обусловленной аденомиозом, где улипристал или его метаболит вводят при ежедневном дозировании в терапевтически эффективном количестве, составляющем от 5 до 12 мг.

В настоящем изобретении также описан способ уменьшения или остановки кровотечения у пациентки, страдающей аденомиозом, включающий введение пациентке, нуждающейся в этом, суточной дозы от 5 мг до 12 мг улипристала или любого его метаболита.

В настоящем изобретении также описан способ предупреждения или лечения анемии у пациентки, страдающей аденомиозом, включающий введение пациентке, нуждающейся в этом, суточной дозы от 5 до 12 мг улипристала или любого его метаболита.

В изобретении также предложен способ уменьшения объема матки у пациентки, страдающей аденомиозом, включающий введение пациентке, нуждающейся в этом, суточной дозы от 5 до 12 мг улипристала или любого его метаболита.

В настоящем изобретении предложен усовершенствованный и надежный способ уменьшения боли, обусловленной эндометриозом, включающий введение пациентке, нуждающейся в этом, суточной дозы от 5 до 12 мг улипристала или любого его метаболита.

В настоящем изобретении также описан способ уменьшения или остановки кровотечения у пациентки, страдающей эндометриозом, включающий введение пациентке, нуждающейся в этом, суточной дозы от 5 до 12 мг улипристала или любого его метаболита.

В настоящем изобретении также описан способ предупреждения или лечения анемии у пациентки, страдающей эндометриозом, включающий введение пациентке, нуждающейся в этом, суточной дозы от 5 до 12 мг улипристала или любого его метаболита.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

В контексте настоящего описания фраза "дислокация базального слоя эндометрия" относится к неадекватному, аномальному положению эндометрия относительно его нормального положения в качестве выстилки полости матки кнаружи от этого положения, то есть к положению, где эндометриальная ткань находится либо внутри миометрия матки (аденомиоз), либо снаружи матки (эндометриоз).

В контексте настоящего описания термин "эндометриоз" относится к состоянию, характеризующемуся присутствием ткани, подобной эндометрию (железы и стромы), снаружи полости матки, чаще всего в брюшной полости. Эндометриоз почти исключительно поражает женщин в репродуктивном возрасте. Эндометриоз является высоко распространенным и в высокой степени редко диагностируемым состоянием. В США число пациенток с эндометриозом оценивают как 7 миллионов, в Европе 12-14 млн и в остальном мире его оценивают как 80 млн. Эндометриоз является основной причиной хронической боли в тазовой области, диспареунии и недостаточности репродуктивной функции. Проплиферация и рост эндометриальной ткани зависят от эстрогена.

Дислокация базального слоя эндометрия также показана у женщин, страдающих "аденомиозом". Это состояние, также известное как внутренний генитальный эндометриоз, характеризуется присутствием эктопической железистой ткани в мышечной ткани матки (то есть в миометрии). Как уже обсуждалось выше, пациентки с аденомиозом могут страдать болезненными и/или профузными менструациями. Однако, поскольку эндометриальные железы заключены в миометрии, возможно, они страдают повышенной болезненностью без усиленного кровотечения. При аденомиозе базальный слой эндометрия проникает в гиперпластические волокна миометрия. Поэтому в отличие от функционального слоя, базальный слой не претерпевает характерных циклических изменений в менструальном цикле.

Хотя эндометриоз и аденомиоз часто рассматривают как варианты одного и того же состояния, оказывается, что аденомиоз обычно встречается в старшей возрастной группе (в возрасте примерно от 35 до 50 лет) по сравнению с эндометриозом (в возрасте примерно от 15 до 50 лет). Кроме того, аденомиоз часто сопровождается тяжелым менструальным кровотечением, что обычно не характерно для эндометриоза. Наконец, возможный метод операции для лечения аденомиоза в основном ограничен гистерэктомией, тогда как при лечении эндометриоза широко применяют консервативное хирургическое лечение, нацеленное на эксцизию эндометриозных повреждений, а гистерэктомия как таковая не обладает эффективностью без сочетания с овариэктомией. Кроме того, эффективность стандартного лечения для эндометриоза обладает ограниченной пользой при аденомиозе.

Примерно 10% женщин с аденомиозом страдают также эндометриозом в других местах, таких как тазовая стенка, яичники, фаллопиевы трубы и т.д.

Хотя аденомиоз и эндометриоз часто считают родственными, тем не менее, они представляют собой два различных состояния.

В 2008 г. авторами Templeman et al. (Vol. 90, No. 2, August 2008 in Fertility and Sterility) продемонстрированы оси дифференциации между аденомиозом и эндометриозом, среди которых важен "возрастной" критерий. Этими авторами продемонстрировано, что "Женщины, у которых диагностирован эндометриоз, были моложе тех, у которых диагностирован аденомиоз".

Авторами Vavilis D. et al. при исследовании оценки частоты и факторов риска аденомиоза описано, что "связь между аденомиозом и эндометриозом не обнаружена" (Clin Exp Obstet Gynecol. 1997; 24(1):36-8).

Авторы Vercelleni et al. (Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology Volume 20, Issue 4, Pages 465-477, August 2006) при исследовании, относящемся к эпидемиологическим факторам аденомиоза, пришли к заключению, что "значимая связь между аденомиозом и эндометриозом не показана. Эти два состояния обладают различными эпидемиологическими характеристиками. Данные открытия позволяют предположить, что эти два расстройства представляют собой различные клинические и нозологические группы без общих этиологических механизмов".

Как было показано, эндометриоз и аденомиоз представляют собой два различных состояния без общих этиологических механизмов и, кроме того, поражающих различные категории населения. Это позволяет предположить, что способ лечения обоих состояний может различаться, поскольку лечение, подходящее для эндометриоза, может быть не показано и непригодно для лечения аденомиоза.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что введение ежесуточной дозировки терапевтически эффективного количества улипристала или любого его метаболита пациентке, страдающей или пораженной эндометриозом или внутренним генитальным эндометриозом (аденомиозом), уменьшает боль, обусловленную этими состояниями.

В контексте данного описания "терапевтически эффективное количество" представляет собой эффективное, а также безопасное количество для ослабления или предупреждения симптомов, например боли, кровотечения, анемии.

Достаточно неожиданно авторы изобретения показали, что уменьшение боли, обусловленной эндометриозом или аденомиозом, является более значительным при терапевтически эффективной дозе или количестве, составляющем от 5 до 12 мг улипристала, даже более значительным при дозе, составляющей приблизительно 10 мг, по сравнению с дозой 5 мг. Таким образом, наиболее предпочтительна доза, составляющая 10 мг в сутки. Рассмотрена также более низкая дозировка, составляющая, например, от 5 до 12 мг в сутки, предпочтительно от 9 до 11 мг в сутки.

"Введение", как этот термин использован в настоящем изобретении, относится к приведению в контакт улипристала или любого его метаболита, обычно в форме терапевтически эффективного количества, с пациентом, предпочтительно человеком, наиболее предпочтительно женщиной.

У пациенток с эндометриозом или аденомиозом могут быть представлены различные симптомы различной тяжести. Чаще всего эти симптомы представляют собой дисменорею, но часть совокупности симптомов эндометриоза или аденомиоза также составляют межменструальная боль, диспареуния, дисхезия, меноррагия и бесплодие. Обычно боль относится к хронической боли в тазовой области, боли перед месячными и во время месячных, боль при половом контакте, боль в нижней части спины, болезненная перистальтика кишечника (особенно во время менструации) и болезненное мочеиспускание во время менструации. Обычно, но не всегда, боль связана со степенью вовлечения в патологический процесс.

В контексте настоящего описания улипристал (ацетат), ранее известный как CDB-2914, представляет собой 17 α -ацетокси-11 β -[4-N,N-диметиламино-фенил]-19-норpregна-4,9-диен-3,20-дион. Это соединение представляет собой хорошо известный стероид, более конкретно 19-норпрогестерон, который обладает антипрогестагенной и антиглюкокортикоидной активностью. Данное соединение и способы его получения описаны в патентах US 4954490 US 5073548 и US 5929262 и в международных заявках на патенты WO 2004/065405 и WO 2004/078709. Свойства этого соединения дополнительно описаны авторами Blithe et al в статье Steroids, 2003 Nov; 68(10-13):1013-7.

"Активный метаболит" в контексте настоящего описания относится к продукту, образовавшемуся в результате метаболизма указанного соединения или его соли в организме, где этот продукт проявляет такую же биологическую активность, как указанное соединение. Активные метаболиты улипристала или его соли можно идентифицировать, используя рутинные методы, известные в данной области техники, и их активности определяют, используя тесты, как описано в настоящем изобретении. Такие метаболиты могут образоваться, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, деамидирования, эстерификации, деэстерификации, ферментативного расщепления и тому подобного введенного улипристала или его соли. Соответственно изобретение включает активные метаболиты улипристала или его соли, включая соединения, образовавшиеся в результате способа, включающего приведение соединения по данному изобретению в контакт с молокопитающим в течение периода времени, достаточного для образования продукта его метаболизма. Такой метаболит может быть также получен *in vitro* путем окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, деамидирования, эстерификации, деэстерификации или ферментативного расщепления соответствующего улипристала или его соли.

Примеры метаболитов улипристала (CDB-2914) включают метаболиты, описанные в следующих документах: Attardi et al., 2004, например монодеметилованный CDB-2914 (CDB-3877); дидеметилованный CDB-2914 (CDB-3963); 17-альфа-гидроксид CDB-2914 (CDB-3236); ароматическое А-кольцевое производное CDB-2914 (CDB-4183).

Улипристал или его метаболит можно вводить любым удобным путем, включая пероральный, трансбуккальный, подязычный, парентеральный, чрескожный, вагинальный, ректальный и т.д.

Для краткого обзора современных способов доставки лекарственных средств см. документ Langer, Science 249:1527-1533 (1990), который включен в настоящее описание посредством ссылки. Способы получения соединений для введения известны или очевидны специалистам в данной области техники и более подробно описаны, например, в руководстве Remington's Pharmaceutical Science, 17th Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), который включен в настоящее описание посредством ссылки, и которое далее называют "Remington".

Предпочтительны стандартные единичные дозы препаратов быстрого высвобождения.

Для твердых композиций можно использовать традиционные нетоксичные твердые носители, которые включают, например, фармацевтические марки маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарината натрия, талька, целлюлозы, глюкозы, сахарозы. Фармацевтически приемлемую нетоксичную композицию для перорального введения составляют путем включения любых обычно применяемых наполнителей, таких как носители, перечисленные выше.

Возможности пути введения включают таблетки, капсулы, лепешки, пилюли, чрескожные пластыри, зубные пасты, суппозитории, ингаляционные препараты, спреи, системы интраназальной доставки, растворы, мази, парентеральные депо-препараты, вагинальные кольца, вагинальные гели и внутриматочные системы доставки.

Пероральные твердые лекарственные формы преимущественно представляют собой прессованные таблетки или капсулы. Прессованные таблетки могут содержать разбавители для увеличения объема улипристала (CDB-2914) или его метаболита, чтобы было возможно получение прессованной таблетки практичного размера. Могут быть также необходимы связующие вещества, представляющие собой агенты, которые придают когезивные качества порошкообразным веществам. Можно использовать повидон, крахмал, желатин, сахара, такие как лактоза или декстроза, а также натуральные и синтетические камеди. В таблетках, как правило, необходимы разрыхлители, чтобы способствовать разрушению таблетки. Разрыхлители включают крахмалы, глины, целлюлозы, альгины, камеди и сшитые полимеры. Наконец, в таблетки включают небольшие количества материалов, известных как смазывающие вещества и вещества, способствующие скольжению, включают в таблетки, чтобы предотвратить адгезию таблеточного материала к поверхностям в процессе изготовления, а также для улучшения характеристик текучести порошкообразного материала в процессе изготовления. В качестве вещества, способствующего скольжению, чаще всего используют коллоидный диоксид кремния, а в качестве смазывающих веществ чаще всего используют такие соединения, как тальк, стеарат магния или стеариновые кислоты. Методы получения и изготовления прессованных таблеток хорошо известны специалистам в данной области техники (см. Remington).

Капсулы представляют собой твердые лекарственные формы, в которых преимущественно используют либо твердую, либо мягкую желатиновую оболочку в качестве контейнера для смеси прогестогенного агента или модулятора рецептора прогестерона и инертных ингредиентов. Методы получения и изготовления твердых желатиновых и мягких эластичных капсул хорошо известны специалистам в данной области техники (см. Remington).

Пероральный путь является предпочтительным. Другие пути введения могут быть целесообразными по сравнению с пероральными путями постольку, поскольку для обеспечения клинического успеха используют показатели в крови.

В случаях, где улипристал или его метаболит включают в раствор, препарат может содержать суспендирующие агенты, такие как, например, среди прочего этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, либо смеси этих веществ.

Полезные интраназальные препараты улипристала или его метаболита могут содержать стабилизатор и сурфактант. Среди фармацевтически приемлемых сурфактантов находятся полиоксиэтиленовые производные касторового масла, такие как полиоксиэтилен-глицерин-тририцинолеат, также известный как полиоксил 35 касторовое масло (CREMOPHOR EL) или полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (CREMOPHOR RH40), причем оба эти вещества имеются в продаже от фирмы BASF Corp.; сложные моноэфиры жирных кислот и полиоксиэтилен(20)сорбитана, такие как полиоксиэтилен(20)сорбитаномонолаурат (TWEEN 80), полиоксиэтиленмоностеарат (TWEEN 60), полиоксиэтилен(20)сорбитаномонопальмитат (TWEEN 40) или полиоксиэтилен(20)сорбитаномонолаурат (TWEEN 20) (все эти вещества имеются в продаже от фирмы ICI Surfactants of Wilmington, Del.); полиглицеридовые сложные эфиры, такие как полиглицеридолеат; и полиоксиэтилированное косточковое масло (LABRAFIL, имеется в продаже от фирмы Gattefosse Corp.). Предпочтительно количество сурфактанта составляет приблизительно от 0,01 до 10 мас.% фармацевтической композиции. Среди фармацевтически полезных

стабилизаторов находятся антиоксиданты, такие как сульфит натрия, метабисульфит натрия, тиосульфат натрия, натрия формальдегид сульфоксилат, диоксид серы, аскорбиновая кислота, изоаскорбиновая кислота, тиоглицерин, тиогликолевая кислота, цистеина гидрохлорид, ацетилцистеин, аскорбилпальмитат, гидрохинон, пропилгаллат, нордигидроугайретовая кислота, бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол, альфа-токоферол и лецитин. Предпочтительно количество стабилизатора составляет приблизительно от 0,01 до 5 мас.% фармацевтической композиции.

Суспензии могут также включать хелатирующие агенты, такие как, среди прочего, этилендиамин-тетрауксусная кислота, ее производные и соли, дигидроксипропан, лимонная кислота и винная кислота. Дополнительно надлежащую текучесть суспензии можно поддерживать, например, путем использования материалов покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем использования сурфактантов, таких как упомянуты выше. Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным, фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или следующим веществом:

- (a) наполнителями или объемообразующими агентами, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота;
- (b) связующими веществами, такими как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь;
- (c) увлажнителями, такими как глицерин;
- (d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия;
- (e) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин;
- (f) ускорителями всасывания, такими как соединения четвертичного аммония;
- (g) смачивающими агентами, такими как цетиловый спирт и глицерилмоностеарат;
- (h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; и
- (i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также включать буферные агенты.

Предпочтительно количество улипристала или его метаболита эффективно для облегчения боли, обусловленной эндометриозом или аденомиозом, при отсутствии клинически значимой антиглюкокортикоидной активности.

Согласно данному изобретению улипристал или его метаболит вводят, предпочтительно ежедневно, пероральным путем в течение периода от 1 вплоть до 120 суток, предпочтительно вплоть до 91 суток (13 недель). В течение данного периода лечения введение можно прекратить, если пациентка считает, что боль, обусловленная аденомиозом или эндометриозом, уменьшилась. Курс лечения, как описано выше, можно повторять при необходимости от 2 до 3 раз в год, если между двумя курсами лечения прошла по меньшей мере одна спонтанная менструация.

В данном изобретении также рассмотрено применение улипристала или его метаболита в форме фармацевтически приемлемой соли. Неограничивающие примеры таких солей могут включать соли натрия, калия, кальция, алюминия, золота и серебра. Рассмотрены также соли, образованные с фармацевтически приемлемыми аминами, такими как аммиак, алкиламины, гидроксиалкиламины, N-метилглюкамин и тому подобное. Некоторые основные соединения также образуют фармацевтически приемлемые соли, например соли присоединения кислоты. Например, пиридо-атомы азота могут образовывать соли с сильной кислотой, тогда как соединения, имеющие основные заместители, такие как аминогруппы, также образуют соли с более слабыми кислотами. Примерами подходящих кислот для образования соли являются соляная, серная, фосфорная, уксусная, лимонная, щавелевая, малоновая, салициловая, яблочная, фумаровая, янтарная, аскорбиновая, малеиновая, памовая, метансульфоновая кислота, а также другие минеральные и карбоновые кислоты, хорошо известные специалистам в данной области техники. Соли получают путем приведения свободного основания в контакт с достаточным количеством нужной кислоты с получением соли традиционным способом. Формы свободного основания можно регенерировать путем обработки соли разбавленным водным раствором подходящего основания, таким как разбавленный водный раствор NaOH, карбоната калия, аммиака и бикарбоната натрия. Формы свободного основания несколько отличаются от их соответствующих солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но во всем остальном соли кислот и оснований эквивалентны их соответствующим формам свободного основания для целей данного изобретения.

Все такие соли кислот и оснований должны представлять собой фармацевтически приемлемые соли в пределах объема изобретения, и все такие соли кислот и оснований считают эквивалентными свободным формам соответствующих соединений для целей данного изобретения.

Альтернативно или дополнительно, очевидно, что улипристал или его метаболит можно вводить отдельно или в комбинации с другими терапиями, терапевтическими средствами или агентами, либо одновременно, либо последовательно в зависимости от состояния, подлежащего лечению. Например, ули-

пристал или его метаболит в способе по изобретению можно вводить в сочетании с обезболивающим средством или препаратом железа и/или последовательно с прогестероном.

В пределах объема настоящего изобретения также находится способ уменьшения или остановки кровотечения у пациентки, страдающей дислокацией эндометрия (эндометриозом или аденомиозом), включающий введение пациентке, нуждающейся в этом, суточной дозы, составляющей от 5 до 12 мг улипристала или любого его метаболита. Как показано в примерах 1 и 2, по окончании лечения пациентки, пролеченные улипристалом в суточной дозе 5 или 10 мг, имели балл по шкале ГОВК (графическая оценка величины менструальной кровопотери), соответствующий аменорее.

Настоящее изобретение дополнительно включает способ предупреждения или лечения анемии у пациентки, страдающей дислокацией эндометрия (эндометриозом или аденомиозом), включающий введение пациентке, нуждающейся в этом, суточной дозы, составляющей от 5 до 12 мг улипристала или любого его метаболита, отдельно или в комбинации, например, с железом. Как проиллюстрировано в настоящей работе, уровни Hb (гемоглобина) пациенток, пролеченных улипристалом в суточной дозе 5 или 10 мг, повысились в процессе лечения (документированная коррекция анемии) независимо от сопутствующего лечения этих пациенток препаратами железа.

Дополнительно в данном изобретении предложен способ уменьшения объема матки у пациентки, страдающей дислокацией эндометрия (эндометриозом или аденомиозом), включающий введение пациентке, нуждающейся в этом, суточной дозы, составляющей от 5 до 12 мг улипристала или любого его метаболита. В примерах 1 и 2 показано, что у пациенток, прошедших лечение улипристалом в суточной дозе 5 или 10 мг, объем матки был снижен по окончании лечения.

Специалистам в данной области техники понятно, что изобретение, описанное в данной работе, подвержено вариациям и модификациям, отличающимся от конкретно описанных в настоящей работе. Понятно, что изобретение включает все такие вариации и модификации без отклонения от его сущности или существенных характеристик. Изобретение также включает все стадии, признаки, композиции и соединения, относящиеся к данному описанию или указанные в нем, отдельно или совместно, и любую из данных комбинаций или любые два или более из указанных стадий или признаков. Таким образом, настоящее описание следует рассматривать во всех проиллюстрированных и неограничивающих аспектах, где объем изобретения определен прилагаемой формулой изобретения, и в изобретение следует включать все изменения, находящиеся в пределах значения и диапазона эквивалентности.

Каждая из различных ссылок, цитируемых на протяжении всего описания, полностью включена в данное описание посредством ссылки.

Приведенное выше описание должно быть понято более полно со ссылкой на приведенные ниже примеры. Такие примеры, тем не менее, являются только иллюстративными для способов осуществления настоящего изобретения на практике и не предназначены для ограничения объема данного изобретения.

Описание примеров осуществления изобретения

Пример 1. Действие терапии 5 и 10 мг улипристала на аденомиоз.

1. Клиническое исследование.

Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, оценивающее эффект долгосрочного (13 недель) перорального введения 5 или 10 мг улипристала пациенткам с тяжелым менструальным кровотечением и болью, включало 5 пациенток, страдающих аденомиозом.

Эти пациентки включали женщин в возрасте 36 лет или старше, у которых был диагностирован аденомиоз на основании МРВ (магнитно-резонансной визуализации), но отсутствие проявлений маточных фибридов.

Пациенток рандомизировали следующим образом: 1 пациентка получала ежедневное лечение плацебо (соответствующее внешнему виду таблетки Esmya) и препаратом железа 80 мг/сутки, 2 пациентки получали ежедневную дозу 5 мг улипристала (Esmya®) и препарат железа 80 мг/сутки и 2 пациентки получали ежедневную дозу 10 мг улипристала (Esmya®) и препарат железа 80 мг/сутки в течение 13 недель.

2. Оцениваемые параметры.

Различные параметры оценивали перед лечением (этап включения) и по окончании лечения (13 недель):

балл по шкале ГОВК (графическая оценка величины менструальной кровопотери) дает оценку менструальной кровопотери. Этот балл измеряли перед лечением и продолжали измерять вплоть до 13 недели лечения. Балл нормального менструального кровотечения составляет не более 75. Аномальное кровотечение (меноррагия) характеризуется баллом ГОВК более 100. Чем выше этот балл, тем хуже кровотечение;

объем матки оценивали перед лечением (объем матки на этапе включения) и процент изменения объема матки регистрировали по окончании лечения (неделя 13);

в качестве меры сенсорных, аффективных размеров и размеров интенсивности боли использовали опросный лист SF-MPQ, часть А (краткая форма опросного листа выраженности боли по Мак-Гиллу, англ. Short form Mc Gill Pain questionnaire). Боль оценивали перед лечением и изменение регистрировали

по окончании лечения (неделя 13) (примечание: чем ниже этот балл, тем он лучше);

опросный лист SF-MPQ часть В (краткая форма опросного листа выраженности боли по Мак-Гиллу) использовали при оценке боли с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) перед лечением и изменение регистрировали по окончании лечения (неделя 13) (примечание: чем ниже этот балл, тем он лучше);

опросный лист недомоганий (опросный лист качества жизни, характерного при заболевании), оценивающий качество жизни, использовали перед лечением и изменение регистрировали по окончании лечения (неделя 13) (примечание: чем ниже этот балл, тем он лучше);

уровень Hb (гемоглобина) измеряли перед лечением и по окончании лечения (примечание: чем выше этот уровень, тем он лучше).

3. Результаты.

Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1

Доза улипристала	0	5 мг	5 мг	10 мг	10 мг
Пациент №	126 / 1384	130 / 1368	142 / 1036	148 / 1427	154 / 1240
Возраст (лет)	45	41	48	36	48
ГОВК на этапе включения	186	232	994	624	536
ГОВК на неделе 13	273	0	0	0	0
Изменение ГОВК	+87	-232	-994	-624	-536
Объем матки на этапе включения	208,7	338,5	210,9	364,8	161,6
% изменения объема матки на неделе 13	+9,5%	-21,5%	+0,4%	36,4%	-32,0%
SF-MPQ часть А на этапе включения	27	6	1	3	14
Изменение на неделе 13	-14	-5	0	-2	-14
SF-MPQ часть В (ВАШ) на этапе включения	50	11	31	48	93
Изменение на неделе 13	+25	-7	-6	-43	-93
Опрос недомогания, этап включения	15	8	11	21	14
Изменение на неделе 13	-1	-5	-9	-20	-12
Hb (г/дл) на этапе включения	9,6	10	9,4	9,1	9,1
Hb на неделе 13	13,9	13,5	14	13,6	12,1
Операция	Лапаротомическая гистерэктомия	Без операции	Без операции	Лапаротомическая гистерэктомия	Без операции

3.1. Все четыре пациентки, пролеченные улипристалом, имели улучшения в отношении боли по сравнению с пациенткой, пролеченной плацебо, на основании измерения SF-MPQ часть В (ВАШ). У пациенток, пролеченных дозой 10 мг улипристала, облегчение боли было лучшим по сравнению с пациентками, получавшими 5 мг улипристала. Для обеих пациенток наблюдали весьма существенное улучшение в отношении боли при дозе, составляющей 10 мг улипристала, и у одной из этих пациенток наблюдали полное отсутствие боли.

3.2. Все четыре пациентки, пролеченные 5 или 10 мг улипристала, имели балл ГОВК, равный 0, по окончании лечения (неделя 13) (полное отсутствие кровотечения, то есть аменорея), тогда как у пациентки, пролеченной плацебо, менструальная кровопотеря на неделе 13 увеличилась (изменение +87).

3.3. % изменения объема матки на неделе 13 для пациенток, пролеченных улипристалом, составлял +36,4% для одной пациентки и +0,4%, -21,5% и -32% для других пациенток. Пациентка, пролеченная плацебо, имела процент изменения в объеме матки на неделе 13, составляющий +9,5%. Среди 4 пациенток, пролеченных улипристалом, у двух из них объем матки уменьшился по сравнению с пациенткой, пролеченной плацебо.

3.4. У всех четырех пациенток наблюдали существенное улучшение качества жизни по сравнению с пациенткой, пролеченной плацебо.

3.5. Уровни Hb позволили выявить, что у всех четырех пациенток, пролеченных улипристалом, а также у пациентки, пролеченной плацебо, уровень Hb увеличился по окончании лечения, в соответствии с тем фактом, что все пациентки получали сопутствующую терапию препаратом железа (1 таблетка, содержащая 80 мг железа, один раз в сутки, Tardyferon®), а также с отсутствием кровопотери у пациенток, пролеченных улипристалом ацетатом, на неделе 13. Тем не менее, такие же результаты наблюдали у па-

циенток, пролеченных только улипристалом.

Пример 2. Действие терапии 5 и 10 мг улипристала на боль у пациенток с аденомиозом или эндометриозом.

1. Клиническое исследование.

Двойное слепое, рандомизированное исследование, оценивающее эффект долгосрочного перорального введения 5 или 10 мг улипристала пациенткам с тяжелым менструальным кровотечением и болью.

Контрольная группа состояла из пациенток, пролеченных агонистом ГнВГ.

Эти пациентки включали женщин в возрасте 36 лет или старше с диагностикой маточных фиброидов и аденомиоза или эндометриоза, диагностированных с помощью ультразвукового исследования.

Пациентка 210/5252 (кандидат, страдающий аденомиозом) получала суточную дозу 5 мг улипристала (Esmya®) в течение 13 недель и проходила наблюдение вплоть до недели 38. Миомэктомия посредством лапаротомии была проведена после посещения на неделе 13.

Пациентка 281/5214 (кандидат, страдающий эндометриозом) получала суточную дозу 5 мг улипристала (Esmya®) в течение 13 недель и проходила наблюдение вплоть до недели 38.

Пациентка 210/5095 (кандидат, страдающий аденомиозом) получала суточную дозу 10 мг улипристала (Esmya®) в течение 13 недель и проходила наблюдение вплоть до недели 38. Гистерэктомия посредством лапаротомии была проведена после посещения на неделе 13.

Пациентка 210/5308 (кандидат, страдающий эндометриозом) получала суточную дозу 10 мг улипристала (Esmya®) в течение 13 недель и проходила наблюдение вплоть до недели 38. Миомэктомия посредством лапаротомии была проведена после посещения на неделе 13.

Миомэктомию посредством лапароскопии и гистероскопии проводили между посещениями на неделе 26 и 38.

Пациентка 250/5090 (кандидат, страдающий эндометриозом) получала суточную дозу 10 мг улипристала (Esmya®) в течение 13 недель и проходила наблюдение вплоть до недели 38.

2. Результаты.

Результаты исследования представлены в табл. 2 ниже.

Таблица 2

УПА	Пациент	Возраст (лет)	Посещение	A(SF-MPQ)		B(ВАШ)		ГОВК		Объем матки (см³)	% Изменения в объеме матки
				Балл +	CFB +	Балл	CFB+	Балл	CFB+		
5 мг	210/5252	37	Этап включения	12		43		225		236,1	
			Неделя 5	14	-2	64	21	375	150		
			Неделя 9	11	-1	57	14	283	58		
			Неделя 13	9	-3	37	-6	124	-101	251,7	6,6
			Неделя 17					НО			
			Неделя 26	8	-4	67	24	755	530		
			Неделя 38	9	-3	70	27	271	46		
Миомэктомия Лапаротомия после посещения на неделе 13											
5 мг	281/5214	49	Этап включения	4		20		220		131,1	
			Неделя 5	1	-3	3	-17	46	-174		
			Неделя 9	0	-4	0	-20	0	-220		
			Неделя 13	0	-4	0	-20	0	-220	159,1	21,3
			Неделя 17					NA		147,7	12,6
			Неделя 26			73	53	52	-168	102,2	-21,2
			Неделя 38	0	-4	0	-20	571	351	98,9	-24,6
Без операции											
10 мг	210/5095	49	Этап включения	14		88		860		368,5	
			Неделя 5	0	14	0	-88	328	-532		
			Неделя 9	0	14	0	-88	0	-860		
			Неделя 13	0	-14	0	-88	0	-860	284,7	-33,8
			Неделя 17	0	-14			NA			
			Неделя 26	0	-14	0	-88	0			
			Неделя 38	0	-14	0	-88				

				Балл +	CFB +	Балл	CFB+	Балл	CFB+		
5 мг	210/5252	37	Этап включения	12		43		225		236,1	
			Неделя 5	14	-2	64	21	375	150		
			Неделя 9	11	-1	57	14	283	58		
			Неделя 13	9	-3	37	-6	124	-101	251,7	6,6
			Неделя 17					НО			
			Неделя 26	8	-4	67	24	755	530		
			Неделя 38	9	-3	70	27	271	46		
Миомэктомия Лапаротомия после посещения на неделе 13											
5 мг	281/5214	49	Этап включения	4		20		220		131,1	
			Неделя 5	1	-3	3	-17	46	-174		
			Неделя 9	0	-4	0	-20	0	-220		
			Неделя 13	0	-4	0	-20	0	-220	159,1	21,3
			Неделя 17					NA		147,7	12,6
			Неделя 26			73	53	52	-168	102,2	-21,2
			Неделя 38	0	-4	0	-20	571	351	98,9	-24,6
Без операции											
10 мг	210/5095	49	Этап включения	14		88		860		368,5	
			Неделя 5	0	14	0	-88	328	-532		
			Неделя 9	0	14	0	-88	0	-860		
			Неделя 13	0	-14	0	-88	0	-860	284,7	-33,8
			Неделя 17	0	-14			NA			
			Неделя 26	0	-14	0	-88	0			
			Неделя 38	0	-14	0	-88				

2.1. У всех четырех пациенток, пролеченных улипристалом (281/5214, 210/5095, 210/5308, 250/5090), проявлялось улучшение в отношении боли на неделе 5, 9, 13 по сравнению с этапом включения. Данные, полученные для пациентки 210/5095, особенно релевантны, начиная с 5-й недели эта пациентка совсем не испытывала боли, а, начиная с недели 9, у нее даже совсем не было кровотечения.

Эти данные демонстрируют эффективность улипристала при уменьшении боли и кровотечения у пациенток, страдающих аденомиозом и маточными фиброидами, причем результаты сравнимы с операцией.

2.2. Все 3 пациентки (281/5214, 210/5095, 250/5090), пролеченные 5 или 10 мг улипристала, имели балл ГОВК, равный 0 (амеория), по окончании лечения (неделя 13), тогда как у пациентки, пролеченной плацебо (пример 1), менструальная кровопотеря на неделе 13 увеличилась (изменение +87). Пациентка 210/5308 имела значение ГОВК 55 на неделе 13, что считают нормальным менструальным кровотечением (ГОВК при нормальном менструальном кровотечении составляет менее 75).

2.3. Из 4 пациенток у 3 пациенток (210/5095, 210/5308, 250/5090) объем матки уменьшился на неделе 13 по сравнению с этапом включения.

Пример 3. Анализ печеночной токсичности улипристала.

1. Клиническое исследование.

Двойное слепое, рандомизированное исследование, оценивающее эффект долгосрочного перорального введения 5 или 10 мг улипристала пациенткам с тяжелым менструальным кровотечением и болью.

Анализ гепатобилиарных расстройств и безопасности для печени был проведен для всех пациенток.

Суммирование диапазонов значений биохимических параметров представлено в табл. 4.

Данная сводная таблица иллюстрирует увеличенное число субъектов из 3 терапевтических групп, у которых были повышенные уровни АСТ (аспартаттрансаминазы), АЛТ (аланинтрансаминазы) и общего билирубина в процессе исследования.

Эти данные включены в табл. 3 ниже.

Таблица 3

Суммирование биохимических показателей за пределами нормального диапазона (выборка для оценки безопасности)

Лабораторный параметр	Статус в период терапии	Неделя	Улипристал 5 мг (n=97)	Улипристал 10 мг (n=103)	Агонист ГНВГ (n=101)
АСТ	Посещение на этапе включения (нормальный)		95 (97,9%)	100 (97,1%)	97 (96,0%)
	Высокий не КЗ	5	6 (6,2%)	6 (5,8%)	2 (2,0%)
		9	3 (3,1%)	3 (2,9%)	9 (8,9%)
		13	2 (2,1%)	4 (3,9%)	3 (3,0%)
		17	3 (3,1%)	4 (3,9%)	3 (3,0%)
	Низкий не КЗ	5	0	0	0
		9	0	0	0
		13	0	0	0
17		0	0	0	
АЛТ	Посещение на этапе включения (нормальный)		94 (96,9%)	100 (97,1%)	98 (97,0%)
	Высокий не КЗ	5	4 (4,1%)	6 (5,8%)	3 (3,0%)
		9	0	3 (2,9%)	5 (5,0%)
		13	1 (1,0%)	5 (4,9%)	6 (5,9%)
	Высокий не КЗ	17	2 (2,1%)	4 (3,9%)	3 (3,0%)
	Высокий КЗ	17	0	0	1 (1,0%)
	Низкий не КЗ	5	0	0	0
		9	0	0	0
		13	0	0	0
		17	0	0	0
Общий билирубин	Посещение на этапе включения (нормальный)		92 (94,8%)	102 (99,0%)	98 (97,0%)
	Высокий не КЗ	5	2 (2,1%)	3 (2,9%)	0
			0	0	1 (1,0%)
	Высокий не КЗ	9	3 (3,1%)	4 (3,9%)	1 (1,0%)
		13	3 (3,1%)	6 (5,8%)	2 (2,0%)
		17	2 (2,1%)	2 (1,9%)	2 (2,0%)
	Низкий не КЗ	5	0	0	0
		9	0	0	0
		13	0	0	0
		17	0	0	0

АСТ - Аспартаттрансаминаза, значимый;

АЛТ - аланинтрансаминаза;

КЗ - клинически.

2. Результаты.

Слабо повышенные уровни трансаминаз были зарегистрированы для нескольких субъектов из всех 3 групп лечения; в целом эти повышения составляли 2× верхняя граница нормального диапазона (ВГН), были преходящими и восстанавливались после лечения. Повышенные уровни трансаминаз не сопровождались повышенными уровнями билирубина. У четырех субъектов (по одному субъекту из каждой группы улипристала 5 мг и агониста ГнВГ и у 2 субъектов из группы улипристала 10 мг) уровни как АСТ, так и АЛТ были повышены выше 2× ВГН, но менее 3× ВГН для последующего взятия образцов во время исследования. У одного субъекта из группы агониста ГнВГ были повышены уровни прямого, косвенного и общего билирубина на протяжении исследования, что не сопровождалось повышенными уровнями трансаминаз.

В результате в функциональных тестах печени сигналы о каких-либо изменениях, связанных с лечением, отсутствуют.

Кроме того, при анализе гепатобилиарных расстройств и безопасности для печени не выявлено данных, свидетельствующих о печеночной токсичности, на основании вызванных лечением побочных реакций (TEAE, англ. Treatment Emergent Adverse Events), указанных в клинических исследованиях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения боли, обусловленной дислокацией эндометрия, включающий введение пациенту улипристала или его метаболита, выбранного из группы, включающей следующие соединения: CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, CDB-4183, в суточной дозе от 5 до 12 мг в течение от 1 до 120 суток.

2. Способ по п.1, где результатом дислокации базального слоя эндометрия является аденомиоз или эндометриоз.

3. Способ по п.1 или 2, где боль выбрана из группы, включающей хроническую боль в тазовой области, боль до и во время менструации, боль при половом контакте, боль в нижней части спины, болезненную перистальтику кишечника (особенно во время менструации) и болезненное мочеиспускание во время менструации.

4. Способ по любому из пп.1-3, где улипристал или его метаболит, выбранный из группы, включающей CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, CDB-4183, вводят пациентке в виде таблетки.

5. Способ по любому из пп.1-4, где суточная доза улипристала или его метаболита, выбранного из группы, включающей CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, CDB-4183, составляет приблизительно 5 мг.

6. Способ по любому из пп.1-5, где суточная доза улипристала или его метаболита, выбранного из группы, включающей CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, CDB-4183, составляет приблизительно 10 мг.

7. Способ уменьшения или остановки кровотечения у пациентки, страдающей дислокацией эндометрия, включающий введение пациенту улипристала или его метаболита, выбранного из группы, включающей CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, CDB-4183, в суточной дозе от 5 до 12 мг в течение от 1 до 120 суток.

8. Способ предупреждения анемии у пациентки, страдающей дислокацией эндометрия, включающий введение пациентке ацетата улипристала или его метаболита, выбранного из группы, включающей CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, CDB-4183, в суточной дозе от 5 до 12 мг в течение от 1 до 120 суток.

9. Способ уменьшения объема матки у пациентки, страдающей дислокацией эндометрия, включающий введение пациентке улипристала или его метаболита, выбранного из группы, включающей CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, CDB-4183, в суточной дозе от 5 до 12 мг в течение от 1 до 120 суток.

10. Набор для лечения и/или предупреждения боли, обусловленной дислокацией эндометрия, включающий улипристал или его метаболит, выбранный из группы, включающей CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236, CDB-4183, реагенты и/или инструкции по применению.

