



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107635562 A

(43)申请公布日 2018.01.26

(21)申请号 201680029060.3

(22)申请日 2016.05.17

(30)优先权数据

15001475.1 2015.05.18 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.11.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2016/061037 2016.05.17

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/184863 EN 2016.11.24

(71)申请人 拜耳医药股份有限公司

地址 德国柏林

(72)发明人 C·塞茨 R·克瑙斯 S·佐恩

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 王媛 孙美焕

(51)Int.Cl.

A61K 31/57(2006.01)

A61P 15/08(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 15/00(2006.01)

A61P 7/04(2006.01)

权利要求书2页 说明书19页 附图7页

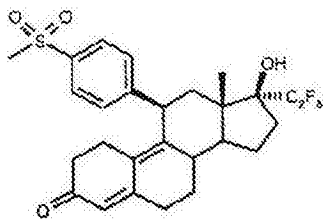
(54)发明名称

选择性孕酮受体调节剂(SPRM)方案

(57)摘要

本发明针对用于治疗和/或预防子宫肌瘤(肌瘤,子宫平滑肌瘤)的含有孕酮受体调节剂——即(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮——的药物组合物,其遵循一种特定方案给药至被诊断患有子宫肌瘤的患者。另外,本发明针对一种遵循一种特定方案来治疗子宫肌瘤(肌瘤,子宫平滑肌瘤)和/或减小子宫肌瘤(肌瘤,子宫平滑肌瘤)大小并减少与子宫肌瘤相关的症状的方法,以及针对一种治疗月经大出血(HMB)的方法。

1. 一种用于治疗 and/或预防子宫肌瘤的药物组合物, 其包含下式的 (11 β , 17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雌甾-4, 9-二烯-3-酮 (化合物1)

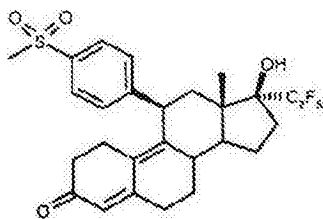


或盐、溶剂合物或盐的溶剂合物, 包括其所有结晶变体, 其中化合物1在四 (4) 周至一 (1) 年、优选十二 (12) 周最长达二十四 (24) 周的期间每日给药。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中 (11 β , 17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雌甾-4, 9-二烯-3-酮 (化合物1) 的给药期之后是间断期, 其中将化合物1的给药间断直到出现一 (1) 次或两 (2) 次出血事件, 且给药期和间断期重复至少一 (1) 次。

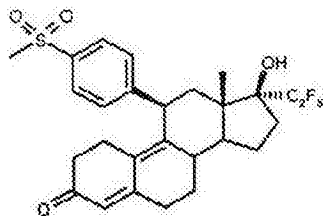
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的药物组合物, 其中化合物1在十二 (12) 周、十六 (16) 周、二十 (20) 周或二十四 (24) 周的期间给药。

4. 一种通过将药物组合物给药至患者来治疗子宫肌瘤的方法, 所述药物组合物包含下式的 (11 β , 17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雌甾-4, 9-二烯-3-酮 (化合物1)



或盐、溶剂合物或盐的溶剂合物, 包括其所有结晶变体, 其中化合物1在四 (4) 周至一 (1) 年、优选十二 (12) 周最长达二十四 (24) 周的期间每日给药, 随后间断, 其中将化合物1的给药间断直到出现一 (1) 次或两 (2) 次出血事件; 任选地给药和间断重复至少一 (1) 次。

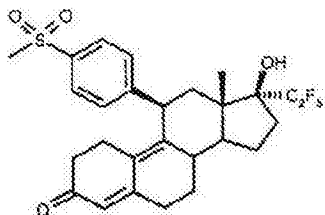
5. 一种通过将药物组合物给药至患者来减小子宫肌瘤大小和/或减少与子宫肌瘤相关的症状的方法, 所述药物组合物包含下式的 (11 β , 17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雌甾-4, 9-二烯-3-酮 (化合物1)



或盐、溶剂合物或盐的溶剂合物, 包括其所有结晶变体, 其中化合物1在四 (4) 周至一 (1) 年、优选十二 (12) 周最长达二十四 (24) 周的期间每日给药, 随后间断, 其中将化合物1的给药间断直到出现一 (1) 次或两 (2) 次出血事件; 任选地给药和间断重复至少一 (1) 次。

6. 一种通过将药物组合物给予患者来治疗月经大出血 (HMB) 的方法, 所述药物组合物包含下式的 (11 β , 17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雌甾-4, 9-二

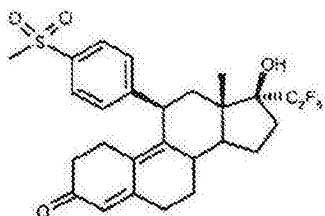
烯-3-酮(化合物1)



或盐、溶剂合物或盐的溶剂合物,包括其所有结晶变体,其中化合物1在四(4)周至一(1)年、优选十二(12)周最长达二十四(24)周的期间每日给药,随后间断,其中将化合物1的给药间断直到出现一(1)次或两(2)次出血事件;任选地给药和间断重复至少一(1)次。

7. 根据权利要求3、4或5所述的方法,其中化合物1在十二(12)周、十六(16)周、二十(20)周或二十四(24)周的期间给药。

8. 在治疗和/或预防子宫肌瘤的方法中使用的化合物1,其定义为下式的(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮



或盐、溶剂合物或盐的溶剂合物,包括所有的结晶变体,其中

a) 化合物1在四(4)周至一(1)年、优选地十(10)周最长达二十六(26)周的期间每日给药。

9. 根据权利要求8所述的化合物,其中步骤a)之后为

b) 间断期,其中间断化合物1的给药并囊括一(1)次或两(2)次出血事件且

c) 步骤a)和/或b)重复至少一(1)次。

10. 根据权利要求8或9所述的化合物,其中在步骤a)期间实现闭经。

11. 根据权利要求8或9所述的化合物,其中在步骤a)期间实现排卵抑制。

选择性孕酮受体调节剂 (SPRM) 方案

技术领域

[0001] 本发明针对用于治疗 and/或预防子宫肌瘤 (肌瘤, 子宫平滑肌瘤) 的含有孕酮受体调节剂——即 (11 β , 17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雌甾-4, 9-二烯-3-酮——的药物组合物, 其遵循一种特定方案每日给药于被诊断患有子宫肌瘤的患者。

[0002] 另外, 本发明针对一种遵循一种特定方案来治疗子宫肌瘤 (肌瘤, 子宫平滑肌瘤) 和/或减小子宫肌瘤 (肌瘤, 子宫平滑肌瘤) 大小和与子宫肌瘤相关的症状的方法, 以及针对一种治疗月经大出血 (HMB) 的方法。

背景技术

[0003] 子宫肌瘤 (也称为子宫平滑肌瘤或肌瘤) 是常见的子宫肌膜的良性肿瘤, 据报道, 在所有生育年龄女性中, 约30-40%的生育年龄女性出现子宫肌瘤。它们可根据数量、大小和位置保持无症状或导致出血异常和/或大块相关的症状 (bulk-related symptoms)。各种各样的药物治疗用于轻微疾病的症状导向疗法 (例如复合口服避孕药、孕激素、铁补充剂)。对于短期治疗和/或作为外科手术的前体, 促性腺素释放激素激动剂代表最有效的药物治疗。然而, 由于低雌激素副作用, 它们的使用限于6个月。为了确定性地治疗症状性平滑肌瘤, 目前治疗选择主要是外科手术。

[0004] 子宫肌瘤是子宫切除的主要原因。目前子宫切除是唯一的确定性治疗, 并消除了复发的可能性。

[0005] 各种各样的研究表明纤维瘤生长的类固醇依赖性, 其中孕酮具有关键作用。这由以下事实支持: 已证明孕酮受体 (PR) 拮抗剂——如米非司酮 (mifepristone, RU 486)——减小纤维瘤的大小和减少相关症状。因此, PR拮抗剂可能提供了一种有前景的治疗替代方案, 其满足症状性纤维瘤的药物长期治疗的需要, 其中口服有效剂不具有临床相关副作用。米非司酮 (RU 486) 公开于EP057115。

[0006] Spitz等人在Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2009, 21:318-324中公开了在子宫肌瘤的治疗中有效的化合物, 其中这与疼痛减少和出血减少以及生活质量改进和纤维瘤大小减小有关。长期治疗与子宫内膜增厚相关, 这由超声和子宫内膜的组织学变化证实。子宫内膜的变化例如子宫内膜增厚似乎与囊状腺扩张相联系。

[0007] 具有氟化的17 α -侧链的孕酮受体拮抗剂公开于W0 98/34947和Fuhrmann等人, J. Med. Chem. 43, 5010-5016 (2000)。

[0008] 在PEARL I和PEARL II试验 (N Engl J Med. 2012; 366:409-420) 中, 在最长达13周内对由于纤维瘤的存在而患有过度子宫出血的女性随机给予醋酸乌利司他 (ulipralsal acetate, 5mg对比10mg, 口服, 每日一次) 对比安慰剂或肌肉内注射醋酸亮丙瑞林 (leuprolide acetate)。

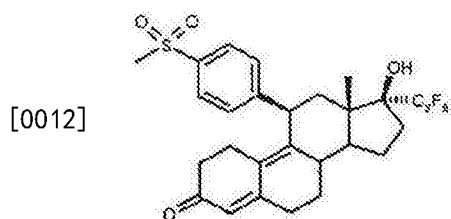
[0009] W02009/134178公开治疗子宫内膜增生的方法, 其中在6个月的治疗方案中使用孕酮拮抗药例如CDB-4124。不幸的是, 服用较低浓度的CDB-4124导致治疗期间子宫内膜显著

增厚。

[0010] W02004/098517公开了一种方案,其中连续50天以上给予女性雌激素和孕酮的复合剂型。

发明内容

[0011] 本发明针对一种用于治疗 and/或预防子宫肌瘤(肌瘤,子宫平滑肌瘤)的药物组合物,其包含下式的(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(化合物1),



[0013] 或盐、溶剂合物或盐的溶剂合物,包括其所有结晶变体,其中化合物1在十二(12)周最长达二十四(24)周的期间给药,随后是间断期,在间断期中将化合物1的给药间断直到出现一(1)次或两(2)次出血事件;任选地给药期和间断期重复至少一(1)次。

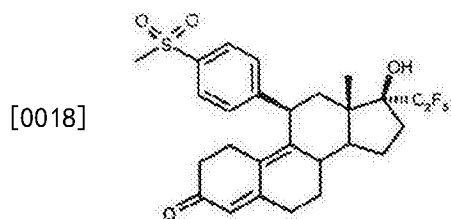
[0014] 另外,本发明针对一种通过将含有化合物1的药物组合物给药至患者来治疗子宫肌瘤和减小子宫肌瘤大小及减少与子宫肌瘤相关症状以及用于治疗月经大出血(HMB)的方法。

[0015] 化合物1是有效的选择性孕酮受体调节剂(SPRM),更特别是竞争性孕酮受体(PR)拮抗剂,其导致了治疗子宫肌瘤的供选方案。在用化合物1治疗的健康受试者中观察到闭经,这最初公开于W02011/009531A1中。闭经符合治疗的主要目的,即控制过度子宫出血。出乎意料地,现已发现,使用化合物1进行长期治疗对于有需要的患者是安全的。实际上,闭经在早期阶段观察到且具有高强度。此外,观察到排卵抑制,发现骨盆痛减少,没有子宫内膜增长(TEAE)的报告,且子宫肌瘤大小明显减小。最后,没有主要安全性发现的报告。

[0016] 另外,已发现,短的间断期(具有一次或两次出血事件)已经在一次出血之后解决了PAEC。

具体实施方式

[0017] 在第一方面中,本发明针对一种用于治疗 and/或预防子宫肌瘤(肌瘤,子宫平滑肌瘤)的药物组合物,其包含下式的(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(化合物1)



[0019] 或盐、溶剂合物或盐的溶剂合物,包括其所有结晶变体,其中化合物1在四(4)周至一(1)年、优选地十二(12)周最长达二十四(24)周的期间给药。

[0020] 在一个实施方案中,药物组合物针对的是这样的子宫肌瘤的治疗和/或预防,其中化合物1在十二(12)周最长达二十四(24)周的期间给药,随后是间断期,在间断期中将化合物1的给药间断直到出现一(1)次或两(2)次出血事件;任选地给药期和间断期重复至少一(1)次。

[0021] 在一个实施方案中,药物组合物针对的是这样的子宫肌瘤的治疗和/或预防,其中在治疗期间另外实现闭经。优选地,至少在给药3周后实现闭经。优选地,至少90%的用化合物1治疗的患者在3周或12周后实现闭经。更优选地,至少90%的用化合物1治疗的患者在3周后实现闭经。

[0022] 在一个实施方案中,药物组合物针对的是这样的子宫肌瘤的治疗和/或预防,其中在步骤a)期间另外实现排卵抑制。优选地,至少在给药3周后实现排卵抑制。

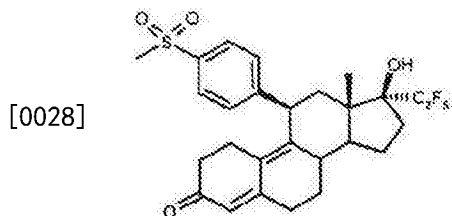
[0023] 在一个实施方案中,药物组合物针对的是这样的子宫肌瘤的治疗和/或预防,其中化合物1每日给药。

[0024] 在一个实施方案中,药物组合物针对的是这样的子宫肌瘤的治疗和/或预防,其中化合物1以1mg至5mg的剂量每日给药。

[0025] 在一个实施方案中,药物组合物针对的是这样的子宫肌瘤的治疗和/或预防,其中按照需要重复化合物1的给药期。

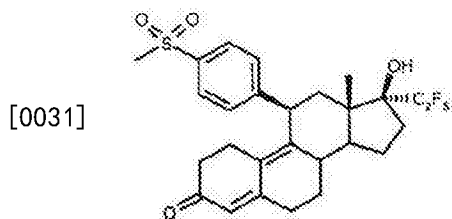
[0026] 优选地,化合物1的给药期重复至少一(1)次但不超过五(5)次。更优选地,化合物1的给药期重复至少两(2)次至三(3)次。

[0027] 在一个实施方案中,本发明针对一种用于治疗 and/或预防子宫肌瘤(肌瘤,子宫平滑肌瘤)的药物组合物,其包括下式的(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(化合物1)



[0029] 或盐、溶剂合物或盐的溶剂合物,包括其所有结晶变体,其中化合物1在十二(12)周、十六(16)周、二十(20)周或二十四(24)周的期间给药,随后间断,其中将化合物1的给药间断直到出现一(1)次或两(2)次出血事件;任选地给药期和间断期重复至少一(1)次。

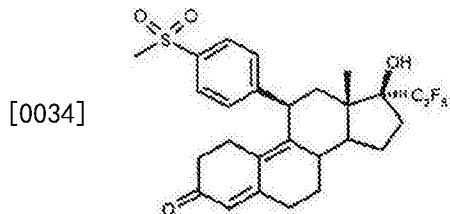
[0030] 在一个实施方案中,本发明针对一种用于治疗 and/或预防子宫肌瘤(肌瘤,子宫平滑肌瘤)的药物组合物,其包括下式的(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(化合物1)



[0032] 或盐、溶剂合物或盐的溶剂合物,包括其所有结晶变体,其中2mg的化合物1在十二(12)周、十六(16)周、二十(20)周或二十四(24)周的期间每日给药,随后间断,其中将化合

物1的给药间断直到出现一(1)次或两(2)次出血事件;任选地给药期和间断期重复至少一(1)次。

[0033] 在第二方面中,本发明针对一种通过将药物组合物给药至患者来治疗子宫肌瘤(肌瘤,子宫平滑肌瘤)的方法,所述药物组合物包括下式的(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(化合物1)



[0035] 或盐、溶剂合物或盐的溶剂合物,包括其所有结晶变体,其中化合物1在四(4)周至一(1)年、优选十二(12)周最长达二十四(24)周的期间给药,随后间断,其中将化合物1的给药间断直到出现一(1)次或两(2)次出血事件;任选地给药期和间断期重复至少一(1)次。

[0036] 在一个实施方案中,本发明针对一种治疗子宫肌瘤的方法,其中化合物1在四(4)周至一(1)年的期间给药。

[0037] 在一个实施方案中,本发明针对一种治疗子宫肌瘤的方法,其中化合物1在十二(12)周最长达二十四(24)周的期间给药。

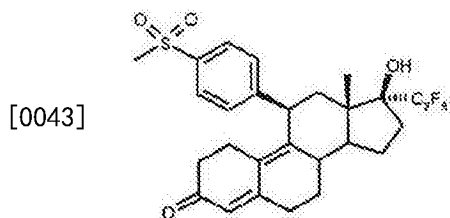
[0038] 在一个实施方案中,药物组合物针对的是这样的子宫肌瘤的治疗和/或预防,其中在治疗期间另外地实现闭经,优选地,至少在给药3周后实现闭经。优选地,至少90%的用化合物1治疗的患者在3周或12周后实现闭经。更优选地,至少90%的用化合物1治疗的患者在3周后实现闭经。

[0039] 在一个实施方案中,本发明针对一种治疗子宫肌瘤的方法,其中在治疗期间另外实现排卵抑制。优选地,至少在给药3周后实现排卵抑制。

[0040] 在一个实施方案中,本发明针对一种治疗子宫肌瘤的方法,其中化合物1每日给药。

[0041] 此处包括上文所述实施方案和优选特征。

[0042] 在第三方面中,本发明针对一种通过将药物组合物给药至患者来减小子宫肌瘤(肌瘤,子宫平滑肌瘤)大小和/或减少与子宫肌瘤相关症状的方法,所述药物组合物包括下式的(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(化合物1)



[0044] 或盐、溶剂合物或盐的溶剂合物,包括其所有结晶变体,其中化合物1在四(4)周至一(1)年、优选地十二(12)周最长达二十四(24)周期间给药,随后是间断期,在间断期中将化合物1的给药间断直到出现一(1)次或两(2)次出血事件;任选地给药期和间断期重复至少一(1)次。

[0045] 子宫肌瘤(肌瘤,子宫平滑肌瘤)大小的减小和/或与子宫肌瘤相关的症状的减少是部分的或完全的。

[0046] 与子宫肌瘤相关的症状为月经大出血(HMB),疼痛或压力如骨盆的、背痛或下肢的疼痛或压力,月经期延长,尿频或便秘。

[0047] 在一个实施方案中,本发明针对的是减小子宫肌瘤(肌瘤,子宫平滑肌瘤)大小和/或减少与子宫肌瘤相关的症状的方法,其中化合物1在四(4)周至一(1)年的期间给药。

[0048] 在一个实施方案中,本发明针对的是减小子宫肌瘤(肌瘤,子宫平滑肌瘤)大小和/或减少与子宫肌瘤相关的症状的方法,其中化合物1在十二(12)周最长达二十四(24)周的期间给药。

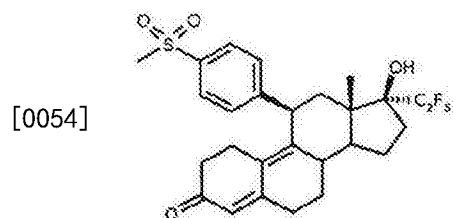
[0049] 在一个实施方案中,本发明针对的是减小子宫肌瘤(肌瘤,子宫平滑肌瘤)大小和/或减少与子宫肌瘤相关的症状的方法,其中在治疗期间另外实现闭经。优选地,至少在给药3周后实现闭经。优选地,至少90%的用化合物1治疗的患者在3周或12周后实现闭经。更优选地,至少90%的用化合物1治疗的患者在3周后实现闭经。

[0050] 在一个实施方案中,本发明针对的是减小子宫肌瘤(肌瘤,子宫平滑肌瘤)大小和/或减少与子宫肌瘤相关的症状的方法,其中在治疗期间另外实现排卵抑制。优选地,至少在给药3周后实现排卵抑制。

[0051] 在一个实施方案中,本发明针对的是一种治疗子宫肌瘤的方法,其中化合物1每日给药。

[0052] 此处包括上文所述实施方案和优选特征。

[0053] 在第四方面中,本发明针对一种通过将药物组合物给药至患者来治疗月经大出血(HMB)的方法,所述药物组合物包括下式的(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(化合物1)



[0055] 或盐、溶剂合物或盐的溶剂合物,包括其所有结晶变体,其中化合物1在四(4)周至一(1)年、优选十二(12)周最长达二十四(24)周的期间给药,随后是间断期,在间断期中将化合物1的给药间断直到出现一(1)次或两(2)次出血事件;任选地给药期和间断期重复至少一(1)次。

[0056] 在一个实施方案中,本发明针对一种治疗月经大出血(HMB)的方法,其中在治疗期间实现闭经。优选地,至少在给药化合物1之后3周实现闭经。

[0057] 在一个实施方案中,本发明针对一种治疗月经大出血(HMB)的方法,其中化合物1在四(4)周至一(1)年的期间给药。

[0058] 在一个实施方案中,本发明针对一种治疗月经大出血(HMB)的方法,其中化合物1在十二(12)周最长达二十四(24)周的期间给药。

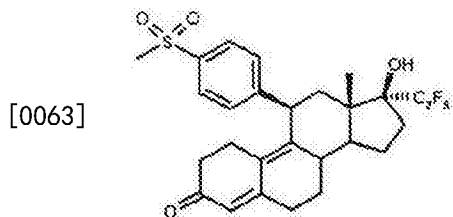
[0059] 在一个实施方案中,本发明针对治疗月经大出血(HMB)的方法,其中在治疗期间另外实现闭经,优选地,在至少给药3周后实现闭经。优选地,至少90%的用化合物1治疗的患

者在3周或12周后实现闭经。更优选地,至少90%的用化合物1治疗的患者在3周后实现闭经。

[0060] 在一个实施方案中,本发明针对一种治疗月经大出血(HMB)的方法,其中在治疗期间另外实现排卵抑制。优选地,在至少给药3周后实现排卵抑制。

[0061] 在一个实施方案中,本发明针对一种治疗月经大出血(HMB)的方法,其中化合物1每日给药。

[0062] 在第五方面,本发明针对用于治疗 and/或预防子宫肌瘤的方法的化合物1,其定义为下式的(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮



[0064] 或盐、溶剂合物或盐的溶剂合物,包括其所有结晶变体,其中

[0065] a) 化合物1在四(4)周至一(1)年、优选十(10)周最长达

[0066] 二十六(26)周的期间每日给药。

[0067] 在一个实施方案中,本发明针对在治疗和/或预防子宫肌瘤的方法中的用途,其中步骤a)之后为

[0068] b) 间断期,其中将化合物1的给药间断,并包括一(1)次或两

[0069] (2)次出血事件且

[0070] c) 步骤a) 和/或b) 重复至少一(1)次。

[0071] 在一个实施方案中,本发明针对在治疗和/或预防子宫肌瘤的方法中的用途,其中化合物1在十二(12)周最长达二十四(24)周的期间每日给药。

[0072] 优选地,步骤a) 和/或b) 重复至少一(1)次但不超过五(5)次。更优选地,步骤a) 和/或b) 重复至少两(2)至三(3)次。

[0073] 在一个实施方案中,本发明针对在治疗和/或预防子宫肌瘤的方法中的用途,其中在治疗期间另外实现闭经,优选地,至少在给药3周后实现闭经。优选地,至少90%的用化合物1治疗的患者在3周或12周后实现闭经。更优选地,至少90%的用化合物1治疗的患者在3周后实现闭经。

[0074] 在一个实施方案中,本发明针对在治疗和/或预防子宫肌瘤的方法中的用途,其中在治疗期间另外实现排卵抑制。优选地,在至少给药3周后实现排卵抑制。

[0075] 在一个实施方案中,本发明针对在治疗和/或预防子宫肌瘤的方法中的用途,其中步骤a) 中化合物1以1mg至5mg的剂量每日给药。

[0076] 此处包括上文/下文所述实施方案和优选特征。

[0077] 适用于第一至第五方面的优选特征:

[0078] 根据本发明子宫肌瘤的治疗意味着在将含有化合物1的药物组合物给药之后,子宫肌瘤的大小部分地或完全地减小或者与子宫肌瘤相关的已知症状如月经大出血(HMB)或骨盆痛部分地减少或不再被报告/可检测。

[0079] 所述患者为由于诊断出存在子宫肌瘤或正遭受子宫肌瘤相关症状(例如月经大出血(HMB),疼痛或压力如骨盆、背痛或下肢的疼痛或压力,月经期延长、尿频或便秘)的痛苦而需要治疗的人类女性。

[0080] 与子宫肌瘤相关的最常见的症状为骨盆痛和月经大出血。优选地,治疗的症状为月经大出血(HMB)。

[0081] 本发明的药物组合物包括的优选每日给药至患者的化合物1彼此独立地为约0.7至5mg、0.7至4.5mg、1至4.5mg、1至4mg、1.5至3.5mg或1.5至3mg的化合物1或其盐。更优选地,将约0.7至5mg、1至4mg或1.5至3mg化合物1给药至患者。甚至更优选地,将约1至5mg或1至4mg的化合物1给药至患者。甚至更优选地,给药2mg的化合物1。

[0082] 优选地,将0.5mg、0.7mg、1mg、2mg、3mg、4mg或5mg的化合物1给药至患者。更优选地,将2mg、3mg或4mg的化合物1给药至患者。甚至更优选地,给药2mg化合物1。

[0083] 应理解,剂量“约2mg”意指从1.5至2.5mg的任意剂量的化合物1。优选地,所述剂量为2mg的化合物1。

[0084] 化合物1在四(4)周至一(1)年、优选十一(11)周最长达二十五(25)周的期间给药。

[0085] 优选地,化合物1在十一(11)周最长达十三(13)周、十五(15)周最长达十七(17)周、十九(19)周最长达二十一(21)周或二十三(23)周最长达二十五(25)周的期间给药。

[0086] 化合物1在十二(12)周最长达二十四(24)周的期间给药。

[0087] 优选地,化合物1在十二(12)周、十六(16)周、二十(20)周或二十四(24)周的期间给药。

[0088] 更优选地,化合物1在十二(12)周或二十四(24)周的期间给药。

[0089] 甚至更优选地,化合物1在十二(12)周的期间给药。

[0090] 甚至更优选地,化合物1在二十四(24)周的期间给药。

[0091] 更优选地,化合物1在十六(16)周或二十(20)周的期间给药。

[0092] 甚至更优选地,化合物1在十六(16)周的期间给药。

[0093] 甚至更优选地,化合物1在二十(20)周的期间给药。

[0094] 优选地,化合物1在十二(12)周最长达十六(16)周、十六(16)周最长达二十(20)周,或二十(20)周最长达二十四(24)周的期间给药。

[0095] 优选地,化合物1每日给药。

[0096] 任选地,一(1)天至四(4)天的给药-间断发生在十二(12)周最长达二十四(24)周的给药期间或上文定义的任何其他给药期间。

[0097] 上文定义的给药期间应理解为包括+或-1或2天的可变性。

[0098] 优选地,在间断期存在一(1)次出血事件。

[0099] 优选地,在间断期存在两(2)次出血事件。

[0100] 任选地,给药期和给药后的间断期重复至少一(1)次但不超过两(2)次至十(10)次。重复给药在前次给药之后的首次出血事件的前三天内开始。

[0101] 第一次给药在女性月经周期的前十(10)天内开始。

[0102] 所述患者在治疗过程期间不再经历月经。

[0103] 另外,药物组合物另外包含药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂定义为填料(例如糖,例如乳糖、蔗糖、葡萄糖和葡萄糖结合剂;糖醇,例如甘露醇、山梨醇和木糖

醇)；碱土金属的碳酸盐和磷酸盐，例如碳酸钙和磷酸钙；纤维素，例如粉状纤维素和微晶纤维素；胶体二氧化硅；二氧化钛；高岭土；滑石)，或润滑剂(例如硬脂酸镁)。

[0104] 本发明包括(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮的所有的盐、溶剂合物或盐的溶剂合物，包括其所有结晶变体。

[0105] 药物组合物具有用于静脉注射(i.v.)给药、肌肉注射(i.m.)给药或口服给药的适当的形式。优选地，用于给药的口服形式例如为片剂、胶囊剂或溶液剂之类的剂型。然而，可任选地有必要偏离所述量，即根据体重、给药途径、个体对活性物质的反应、制剂类型和进行施用时的时间点或间隔。因而，在一些情况下，使用比前述最小量更小的量是足够的，而在另外情况下必须超过所述上限。在较大量给药的情况下，在全天内将它们分成数个单独剂量是适当的。

[0106] 优选地，化合物1的给药期重复至少一(1)次但不超过五(5)次。更优选地，化合物1的给药期重复至少两(2)次至三(3)次。

[0107] 定义

[0108] 药物组合物可为另外含有药学上可接受的赋形剂和/或至少一种或多种其他活性物质、特别是已知用于治疗 and/或预防前述疾病的活性物质的口服剂型的形式。

[0109] 优选本发明的化合物的生理学上无害的盐为本发明范围内的盐。然而，也涵盖本身不适合用于药学使用但可例如用于本发明的化合物的分离或纯化的盐。

[0110] 本发明的化合物的生理学上无害的盐包括——当它们包含碱性官能时——与无机酸或有机酸的盐，特别是矿物酸、羧酸和磺酸，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘-二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、马来酸和苯甲酸的盐。

[0111] 本发明的化合物的生理学上无害的盐包括——当它们包含酸官能时——碱金属盐、碱土金属盐或铵盐，例如可通过与相应的无机或有机碱的反应获得。我们可提及，例如且优选地，碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)和铵盐，衍生自氨或含有1至16个碳原子的有机胺，例如，例如且优选地，乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、双环-己基胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因、二苄胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺、N-甲基哌啶、N-甲基葡萄糖胺、D-甲基葡萄糖胺、乙基葡萄糖胺、1,6-己二胺、葡糖胺、N-甲基甘氨酸、2-氨基-1,3-丙二醇、三羟基甲基氨基甲烷和1-氨基-2,3,4-丁三醇。

[0112] 本发明化合物以固态或液态表现的与溶剂分子的加和形成的那些形式被定义为本发明范围内的溶剂合物。溶剂可以化学计量的或甚至非化学计量的比例存在。在化学计量的溶剂合物的情况下，它们也称为半-、(半-)、单-、一倍半-、二-、三-、四-、五-等溶剂合物。水合物为溶剂合物的特殊形式，其中与水发生配位作用。

[0113] 出血事件为至少一天的经血。

[0114] 子宫肌瘤完全地减小意指子宫肌瘤不能够通过通常方法(超声)检测。

[0115] 本发明的化合物给药至正遭受子宫肌瘤和与子宫肌瘤相关的症状(例如月经大出血(HMB)，疼痛或压力如骨盆的、背痛或下肢的疼痛活压力，月经期延长，尿频或便秘)的痛苦且需要治疗的患者。有需要的患者为女性哺乳患者且更特别是人类女性。

[0116] 间断期意指这样一段时间段：其中间断将化合物1向受试者(人类女性)物的给药

且其中出现一(1)次或两(2)次出血事件。

[0117] 长期治疗相当于超过3个月的治疗。

[0118] 短期治疗相当于少于3个月的治疗。

[0119] 一年意指12个月。

[0120] 本发明的化合物的药物疗效可由它们作为孕酮受体拮抗剂的作用且因而由它们对孕酮受体的拮抗作用来解释。

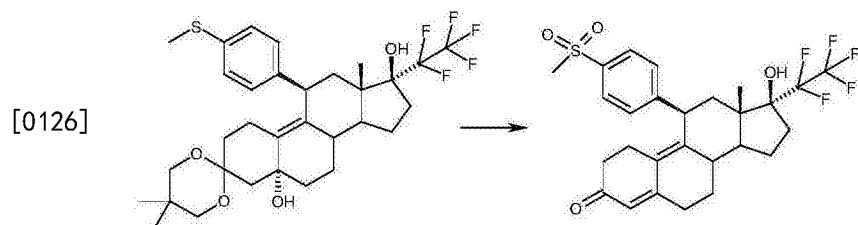
[0121] 实验部分

[0122] 本发明的化合物1表现出无法预料的有价值的药理学、药代动力学和药效方面的作用。

[0123] 下述实施例旨在解释本发明但不以任何方式限制本发明。

[0124] 实施例1:化合物1的合成路径

[0125] (11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮



[0127] 将5g上述化合物溶于140ml THF和140ml甲醇的混合物中。在0℃下,缓慢地滴加20gOxone[®]于94ml水中的溶液。然后在0℃下再搅拌3.5小时。然后将水和二氯甲烷的混合物加入至反应混合物中。进行相分离,将水相用二氯甲烷萃取数次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化。这得到3.8g标题化合物。

[0128] ¹H-NMR (300MHz, CDC1₃): δ = 7.86d (2H); 7.40d (2H); 5.81sbr (1H); 4.50dbr (1H); 3.07s (3H); 0.51s (3H)。

[0129] 实施例2:化合物1对诊断患有子宫肌瘤的患者的疗效和安全性:

[0130] 研究方案:

[0131] 女性,18至50岁,经筛选时的阴道超声或腹部超声的结果表明患有子宫肌瘤,具有至少一个最大直径 ≥ 3.0 cm的子宫肌瘤且月经大出血(HMB) >80 mL,这样的女性作为受试者参加研究。主要疗效变量是闭经(是/否),定义为直到各治疗结束时也没有监测到在最初出血事件结束后预定的出血/点滴出血。

[0132] 治疗组A1、B1:每组30名受试者

[0133] 治疗组A2、B2:每组6名受试者

[0134] • A1:化合物1:2mg (12周),化合物1:2mg (12周),

[0135] • A2:安慰剂(12周),化合物1:2mg (12周),

[0136] • B1:化合物1:2mg (12周),1次出血事件,化合物1:2mg (12周),

[0137] • B2:安慰剂(12周),1次出血事件,化合物1:2mg (12周)。

[0138] 目的研究:治疗12周且最长达24周后存在闭经。

[0139] 选择闭经作为用于评估子宫肌瘤病理学的主要疗效终点。

[0140] 实施例3:使用化合物1进行3个月治疗的子宫内膜厚度和PAEC

[0141] 经3个月[1×12周/84天]的治疗,对患有子宫肌瘤的受试者进行随机的、平行组的、双盲的、安慰剂对照的、多中心研究以评估不同剂量的化合物1的疗效,其中主要疗效变量为子宫内膜厚度,次要疗效变量为PAEC。

[0142] 研究方案(N°15788):

[0143] 试验药物:化合物1

[0144] 剂量:0.5mg、1mg、2mg或4mg,每日一次

[0145] 给药途径:口服

[0146] 治疗持续时间:1×12周(84天)

[0147] 对照药物:安慰剂

[0148] 治疗持续时间:1×12周(84天)

[0149] 纳入的诊断和主要标准:

[0150] 女性,18至50岁,经筛选时的阴道超声或腹部超声的结果表明患有子宫肌瘤,具有至少1个最大直径为3cm的子宫纤维瘤且月经大出血(HMB)为80mL,这样的女性有资格参加研究。

[0151] 女性数量:279名受试者(参见下表中的“n”)

[0152] 筛选期:

[0153] 筛选访视1(访视1)后,存在最长达90天的筛选期以为所有基线评估的完整结果做准备。在筛选期期间,受试者已证明具有资格,包括存在至少一个最大直径为3cm的子宫纤维瘤和HMB诊断——定义为在筛选访视1(访视1)之后在出血事件期间通过月经象形图(menstrual pictogram)(MP)评估的80ml的月经失血量。尽一切努力使筛选期的持续时间降到最低。在筛选访视2时进行子宫内膜活组织检查。

[0154] 第一次活组织检查:筛选期期间的活组织检查:

[0155] 在筛选访视1后,即在筛选访视2时,在第一次或第二次月经周期的第9+/-2天,进行第一次子宫内膜活组织检查。

[0156] 第二次活组织检查:活组织检查是随机决定的。这意味着受试者在随机的时间点进行第二次活组织检查且在随机化后直接被告知她们所在的组,随后通过剂量组分层。每位受试者在下述4个时间点中的一个进行活组织检查:在治疗第8周和第12周之间。

[0157] 如果受试者的该时间点是随机的,则排定在治疗访视2后的第一次月经周期的第9+/-2天(相当于访视5)——即在研究药物治疗的后四周期间进行活组织检查。如果在治疗访视2(访视5)和治疗结束(EoT)访视(访视6)之间没有出现经血,则活组织检查在治疗结束(EoT)访视(访视6)时进行。

[0158] 跟踪治疗结束后的第一次经血:

[0159] 如果受试者的该时间点是随机的,则排定在治疗结束后第一次月经周期的第9+/-2天进行活组织检查。如果直到治疗结束后12周——即直到随访2(访视8)仍没有出现经血,则在随访2(访视8)时进行活组织检查,并考虑诱导出血。

[0160] 跟踪治疗结束后的第二次经血:

[0161] 如果受试者的该时间点是随机的,则排定在治疗结束后第二次月经周期的第9+/-2天进行活组织检查。如果直到治疗结束后12周——即直到随访2(访视8)仍没有出现经血,

则在随访2 (访视8) 时进行活组织检查, 并考虑诱导出血。

[0162] 跟踪治疗结束后的第三次经血:

[0163] 如果受试者的该时间点是随机的, 则排定在治疗结束后第三次月经周期的第9+/-2天进行活组织检查。如果直到治疗结束后12周——即直到随访2 (访视8) 仍没有出现经血, 则在随访2 (访视8) 时进行活组织检查, 并考虑诱导出血。

[0164] 第三次活组织检查: 随访结束时, 即治疗结束后21至24周。

[0165] 第三次子宫内膜活组织检查在随访3 (访视9) 时进行, 其排定在治疗结束后的第20周后开始的月经周期的第9+/-2天。如果没有出现出血事件, 则在治疗结束后24周进行访视9, 即访视9在所有受试者的治疗结束后21至24周进行。如果在第三次子宫内膜活组织检查的排定日期前不到6周进行第二次子宫内膜活组织检查且没有病理发现, 则不需要进行第三次子宫内膜活组织检查。

[0166] 在某些情况中, 应另外进行未排定的子宫内膜生物活组织检查。

[0167] 治疗期:

[0168] 将有资格的受试者平等地随机分至治疗组 (安慰剂、0.5mg化合物1、1mg化合物1、2mg化合物1或4mg化合物1) 中的一组。在随机化后月经周期的第一周期间开始治疗。治疗期为12周 (84天) 的每日片剂摄入。

[0169] 随访期:

[0170] 治疗结束后, 对受试者随访21至24周 (随访期)。如果直到治疗结束12周仍未出现自发的经血, 则另外进行阴道超声 (TVU) 和子宫内膜活组织检查, 随后在必要时诱导出血。如果发现需要进一步随访, 则根据正常标准做法排定另外的访视。

[0171] 图1: 研究设计概观

[0172] EoT: 治疗结束访视

[0173] FUP1、2、3: 随访1、2、3

[0174] RND: 随机访视

[0175] SCR1、2: 筛选访视1、2

[0176] T1、2: 治疗访视1、2

[0177] 疗效测量:

[0178] -子宫内膜生物活组织检查

[0179] -子宫预涂片检查

[0180] -阴道超声TVU (子宫内膜厚度, 卵巢)

[0181] 对检测子宫内膜厚度 (双层) >18mm (或可疑出血模式, 例如连续的点滴出血、罕见的大出血) 的受试者, 立即通过另外的子宫内膜活组织检查进行评估。

[0182] 结果:

[0183] 在治疗下, 没有观察到子宫内膜厚度增加的明显倾向。在3个月治疗后检测子宫内膜厚度, 参见表1。在随访结束时, 子宫内膜生物活组织检查证明了良性的子宫内膜的组织学变化 (PAEC) 并报告了所有可取得的样品的子宫内膜生物活组织检查。没有增生的案例。

[0184] 结果, 没有出现治疗引出的危险的子宫内膜病变。

[0185] 另外, 随访期间PAEC (与子宫内膜的变化相关的孕酮受体调节剂) 回复到本底水平, 图2。数据表明, PAEC在一次出血后已经得到解决。

[0186] 表1:3个月治疗后的子宫内膜厚度

[0187]

	安慰剂 n=52	0.5 mg Cp01 n=57	1 mg Cp01 n=56	2 mg Cp01 n=58	4 mg Cp01 n=56
--	-------------	---------------------	-------------------	-------------------	-------------------

[0188]

在 EoT 时子宫内膜厚度中值, mm (max, SD)	8.5 (18.0, 3.9)	9.0 (27.0, 5.2)	10.0 (41.0, 7.0)	7.5 (27.0, 4.7)	8.5 (20.0, 4.9)
最大子宫内膜厚度>18 mm 的受试者, n (%)	2 (3.6)	2 (3.4)	7 (12.5)	2 (3.5)	0

[0189] EoT:治疗结束

[0190] Cp01:化合物01

[0191] n:受试者数量

[0192] max:最大

[0193] SD:标准偏差

[0194] 安全性数据集 (n=300)

[0195] 图2:在第一次/第二次/第三次出血事件(月经)后的活组织检查中的PAEC。对子宫内膜的药效作用。具有PAEC的受试者的百分数。

[0196] EoT:治疗结束

[0197] BL:基线

[0198] 实施例4:使用化合物1和醋酸乌利司他 (UPA) 的3个月治疗的闭经

[0199] 经3个月[1×12周/84天]治疗,对患有子宫肌瘤的受试者进行随机的、平行组的、双盲的、安慰剂对照的、多中心研究以评估不同剂量的化合物1的疗效,其中主要疗效变量为闭经。

[0200] 研究方案 (N°15788) :

[0201] 试验药物:化合物1

[0202] 剂量:0.5mg、1mg、2mg或4mg,每天一次

[0203] 给药途径:口服

[0204] 治疗持续时间:1×12周 (84天)

[0205] 对照药物:安慰剂

[0206] 治疗持续时间:1×12周 (84天)

[0207] 纳入的受试者的诊断和主要标准:

[0208] 女性,18至50岁,经筛选时的阴道超声或腹部超声的结果表明患有子宫肌瘤,具有至少1个最大直径为3cm的子宫纤维瘤且月经大出血 (HMB) 80mL,这样的女性有资格参加研究。

[0209] 女性数量:279名受试者

[0210] 筛选期:

[0211] 筛选访视1 (访视1) 后,存在最长达90天的筛选期以为所有基线评估的完整结果做准备。在筛选期期间,受试者证明具有资格,包括存在至少一个最大直径为3cm的子宫纤维瘤和HMB的诊断——定义为在筛选访视1 (访视1) 之后在出血事件期间通过月经象形图 (MP) 评估的80ml的月经失血量。尽一切努力使筛选期的持续时间降到最低。

[0212] 治疗期:

[0213] 将有资格的受试者平等地随机分至治疗组 (安慰剂、0.5mg化合物1、1mg化合物1、2mg化合物1或4mg化合物1) 中的一组。在随机化后月经周期的第一周期间开始治疗。治疗期为每日片剂摄入12周 (84天)。

[0214] 疗效测量:

[0215] -出血强度的每日证明文件 (电子日记或电子日记本 (eDiary))

[0216] -月经象形图MP (电子日记或电子日记本)

[0217] -收集卫生用品以用碱性血色素 (AH) 方法来分析月经失血量

[0218] 闭经开始的时间:

[0219] 闭经的开始由所有后续28天的周期一直到治疗期结束的月经失血量 (通过MP评估) 小于2ml的第一天来定义。

[0220] 主要目的是基于主要终点女性闭经与剂量估计剂量-反应曲线。

[0221] 结果:

[0222] 已证明化合物1对受试者的剂量依赖性闭经诱导。月经大出血得以快速地且可持续地减少。大多数受试者甚至已经实现了治疗期间的闭经,参见图3。

[0223] 治疗结束 (EoT=3个月) 时,91.65%的用2mg的化合物1治疗的受试者显示闭经 (<2ml出血),参见表2。

[0224] 表2:EoT时化合物1诱导的闭经 (<2ml) 对比醋酸乌利司他 (UPA)

[0225]

参数	安慰剂	0.5 mg Cp01	1 mg Cp01	2 mg Cp01	4 mg Cp01	5 mg 醋酸乌利司他*
在 EoT 12 周时 闭经 (< 2 ml) (%)	7.63	66.63	87.09	91.65	89.81	~ 75

[0226] Cp01:化合物01

[0227] EoT:治疗结束

[0228] *:来自Jacques Donnez等人的数据

[0229] Jacques Donnez等人在“The new England journal of medicine”中报道了相当

的研究和结果。(Donnez,Jacques等人*,“Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids”.N.Engl.J.Med. (2012):366;5.)

[0230] 表3:在EoT时醋酸乌利司他 (UPA) 诱导的闭经 (<2ml)

参数	醋酸乌利司他 5 mg
[0231] ≤ 2 ml, 表明闭经——没有/完全没有 (%), EoT 13 周	70/93 (75)

[0232] EoT:治疗结束

[0233] 图3:化合物1对月经大出血 (HMB) 的疗效

[0234] Cp01:化合物01

[0235] 实施例5:用化合物1治疗3个月对比6个月的闭经

[0236] 经3个月[1×12周]和6个月[2×12周,无治疗间断],对患有子宫肌瘤的受试者进行随机的、平行组的、双盲的、安慰剂对照的、多中心研究以评估剂量为2mg的化合物1的疗效,其中主要疗效变量为闭经。

[0237] 研究方案(N°17541):

[0238] 试验药物:化合物1剂量:2mg,一天一次

[0239] 给药途径:口服

[0240] 治疗持续时间:2×12周,无治疗间断

[0241] 对照药物:安慰剂

[0242] 治疗持续时间:1×12周(84天)

[0243] 纳入的诊断和主要标准:

[0244] 女性,18至50岁,经筛选时的阴道超声或腹部超声的结果表明患有子宫肌瘤,具有至少1个最大直径为3cm的子宫纤维瘤且月经大出血 (HMB) 80mL,这样的女性有资格参加研究。

[0245] 女性数量:174名受试者

[0246] 筛选期:

[0247] 筛选访视1(访视1)后,存在最长达60天的筛选期以为所有基线评估的完整结果做准备。在筛选期期间,受试者证明具有资格,包括存在至少一个最大直径为3cm的子宫纤维瘤和HMB的诊断——定义为在筛选访视1(访视1)之后在出血事件期间通过月经象形图(MP)评估的80ml的月经失血量。尽一切努力使筛选期的持续时间降到最低。筛选期最长达60天。将有资格的受试者随机化。

[0248] 治疗期:

[0249] 将有资格的受试者平等地随机分至治疗组(安慰剂、2mg化合物1)中的一组。在随机化后月经周期的第一周期间开始治疗。治疗期为1×12和2×12周(84天)的每日片剂摄入。

[0250] 治疗A1:2mg化合物1(12周)、2mg化合物1(12周),无治

[0251] 疗间断

[0252] 治疗A2:安慰剂(12周)、2mg化合物1(12周)。

[0253] 疗效测量:

[0254] -出血强度的每日证明文件(电子日记或电子日记本)

[0255] -月经象形图MP (电子日记或电子日记本)。

[0256] 闭经开始的时间：

[0257] 闭经的开始由所有后续28天的周期一直到治疗期结束的月经失血量(通过MP评估)小于2ml的第一天来定义。

[0258] 主要目的是基于主要终点女性闭经与剂量和治疗1×12周后和2×12周后闭经的存在估计剂量-反应曲线。

[0259] 结果：

[0260] 主要终点闭经(否/是)基于电子日记本/每日出血日记中记录的出血强度。

[0261] 基于受试者的初始数据,已发现,化合物1继续显示出对受试者的剂量依赖性闭经诱导直到6个月的治疗,其中在1×12周后观察到的闭经得到保持。

[0262] 用化合物1治疗6个月(2×12周,无治疗间断)的患者未示出关于卵巢囊肿或出血的不良事件的比例增加。同样,未发现子宫内膜厚度在18mm之上的受试者的比例增加。

[0263] 实施例6:使用化合物1的3个月对比6个月治疗的子宫内膜厚度

[0264] 经3个月对比6个月,在具有治疗间断或无治疗间断的情况下,对患有子宫肌瘤的受试者进行随机的、平行组的、双盲的、安慰剂对照的、多中心研究以评估剂量为2mg的化合物1的疗效,其中主要疗效变量为子宫内膜厚度。

[0265] 研究方案(N°17541)：

[0266] 试验药物:化合物1

[0267] 剂量:2mg,一天一次

[0268] 给药途径:口服

[0269] 治疗持续时间:2×12周(A1)或1×12周(A2),无治疗间断

[0270] 安慰剂:无治疗

[0271] 纳入的诊断和主要标准：

[0272] 女性,18至50岁,经筛选时的阴道超声或腹部超声的结果表明患有子宫纤维瘤,具有至少1个最大直径为3cm的子宫纤维瘤且月经大出血(HMB) 80mL,这样的女性有资格参加研究。

[0273] 女性数量:目前已完成治疗的13名受试者。

[0274] 筛选期：

[0275] 筛选访视1(访视1)后,存在最长达60天的筛选期以为所有基线评估的完整结果做准备。在筛选期期间,受试者证明具有资格,包括存在至少一个最大直径为3cm的子宫纤维瘤和HMB的诊断——定义为在筛选访视1(访视1)之后在出血事件期间通过月经象形图(MP)评估的80ml的月经失血量。尽一切努力使筛选期的持续时间降到最低。筛选期最长达60天。将有资格的受试者随机化。

[0276] 治疗期：

[0277] 将有资格的受试者平等地随机分至治疗组(安慰剂、2mg化合物1)中的一组。在随机化后的流血事件的前三天期间或随机化进行时开始治疗期。治疗期为3个月(12周)或6个月[2×12周(84天)]的每日片剂摄入,无治疗间断。

[0278] • 治疗A1:2mg化合物1(12周)、2mg化合物1(12周)。

[0279] • 治疗A2:安慰剂(12周)、2mg化合物1(12周)。

[0280] 随访期:

[0281] 治疗期结束后,对受试者随访12周。随访结束时,进行子宫内膜活组织检查(除非已实施子宫切除术)。如果直到治疗结束后10周仍没有出现自发的经血,则进行另外的阴道超声(TVU)和子宫内膜活组织检查,随后在必要时诱导出血。如果发现需要进一步随访,则根据正常标准做法排定另外的访视。任何关于外科手术治疗的决定由患者/受试者和研究者作出。外科手术不被认为是研究程序的一部分,且不被认为是不良事件(AE)。

[0282] 疗效测量:

[0283] -子宫内膜生物活组织检查,

[0284] -子宫预涂片检查,

[0285] -阴道超声(TUV)(子宫内膜厚度,卵巢)。

[0286] 图4:研究设计概观

[0287] EoT:治疗结束

[0288] FUP:随访1

[0289] RND:随机访视

[0290] SCR1、2:筛选访视1、2

[0291] T1、2、3、4、5和6:治疗访视1、2、3、4、5、6

[0292] B:间断,持续时间取决于组分配(对于组A,无间断)

[0293] TP1、2:治疗期1、2

[0294] 结果:

[0295] 上文公开的研究结果仍旧是盲目的。因而,考虑到结果,不能够将用化合物1治疗6个月的受试者与用化合物1治疗3个月随后用安慰剂治疗的受试者区分开。

[0296] 基于初始数据,已发现,在13名受试者中没有出现治疗引出的危险子宫内膜病变,其中子宫内膜大小没有增加到18mm以上。实际上,18mm以上的子宫内膜大小被食品与药物管理局(FDA)视为子宫内膜增生症的风险的阈值且会触发另外的诊断程序。

[0297] 实施例7:使用化合物1的2×3个月治疗和间断期的子宫内膜厚度

[0298] 经2×3个月且具有允许出血事件的间断期,对患有子宫纤维瘤的受试者进行随机的、平行组的、双盲的、安慰剂对照的、多中心研究以评估剂量为2mg的化合物1的疗效,其中主要疗效变量为子宫内膜厚度。

[0299] 研究方案(N°17541):

[0300] 试验药物:化合物1

[0301] 剂量:2mg,每天一次

[0302] 给药途径:口服

[0303] 治疗持续时间:2×3个月[2×12周]+一次流血事件(B1)和1×3个月[1×12周](B2),无治疗间断

[0304] 安慰剂:无

[0305] 纳入的诊断和主要标准:

[0306] 女性,18至50岁,经筛选时的阴道超声或腹部超声的结果表明患有子宫肌瘤,具有至少1个最大直径为3.0cm的子宫纤维瘤且月经大出血(HMB) 80mL,这样的女性有资格参加研究。

- [0307] 女性数量:已完成治疗的6名受试者
- [0308] 筛选期:如实施例6中的描述
- [0309] 治疗期:
- [0310] 将有资格的受试者平等地随机分至治疗组(安慰剂、2mg化合物1)中的一组。在随机化后流血事件的前三天期间或在随机化时开始治疗期。治疗期为每日片剂摄入,无治疗间断。
- [0311] -治疗B1:2mg化合物1(12周),1次流血事件,2mg化合物1(12周)。
- [0312] -治疗B2:安慰剂(12周),1次流血事件,2mg化合物1(12周)。
- [0313] 随访期:如实施例6中的描述
- [0314] 疗效测量:
- [0315] -子宫内膜生物活组织检查,
- [0316] -子宫预涂片检查,
- [0317] -阴道超声(TUV)(子宫内膜厚度,卵巢)。
- [0318] 图5:研究设计概观
- [0319] EoT:治疗结束访视
- [0320] FUP:随访1
- [0321] RND:随机访视
- [0322] SCR1、2:筛选访视1、2
- [0323] T1、2、3、4、5、6:治疗访视1、2、3、4、5、6
- [0324] B:间断期,持续时间取决于组分配
- [0325] TP1、2:治疗期1、2
- [0326] 结果:
- [0327] 上文公开的研究结果仍旧是盲目的。因而,不能够将用化合物1治疗2×3个月随后具有治疗间断的受试者与在3个月的单周期期间用化合物1治疗随后用安慰剂治疗的受试者区分开。
- [0328] 已发现,在6名受试者中没有出现治疗引出的危险子宫内膜病变,其中子宫内膜大小没有增加到18mm以上。实际上,子宫内膜大小18mm以上被食品与药物管理局(FDA)视为子宫内膜增生症的风险的阈值且引起另外的诊断程序。
- [0329] 实施例8:用化合物1治疗3个月最大纤维瘤体积的变化
- [0330] 对受试者(其中治疗为3个月[1×12周/84天])进行随机的、平行组的、双盲的、安慰剂对照的、多中心研究以评估不同剂量的化合物1的疗效,其中次要疗效变量为最大的纤维瘤的体积的变化。
- [0331] 研究方案(N°15788):
- [0332] 试验药物:化合物1
- [0333] 剂量:0.5mg、1mg、2mg或4mg,每日一次
- [0334] 给药途径:口服
- [0335] 治疗持续时间:1×12周(84天)
- [0336] 对照药物:安慰剂
- [0337] 治疗持续时间:1×12周(84天)

[0338] 纳入的诊断和主要标准:

[0339] 女性, 18至50岁, 经筛选时的阴道超声或腹部超声的结果表明患有子宫肌瘤, 具有至少1个最大直径3cm的子宫纤维瘤且月经大出血 (HMB) 80mL, 这样的女性有资格参加研究。

[0340] 女性数量: 279名受试者

[0341] 筛选期: 如实施例4中所述

[0342] 治疗期: 如实施例4中所述

[0343] 疗效测量:

[0344] 次要疗效变量为与基线比较最大纤维瘤的体积变化的百分数 (通过MRI和TVU测量)

[0345] MRI: 磁共振成像

[0346] TVU: 阴道超声/腹部超声

[0347] 阴道超声/腹部超声:

[0348] 进行与程序时间表 (表1) 一致的超声检查。对于每位受试者, 根据纤维瘤的位置使用最适当的超声方法 (阴道的或腹部的) 且在整个研究中始终如一地使用该方法。在整个研究中应使用同样的超声机器 (每个位点)。

[0349] 在筛选期期间确定3个最大的纤维瘤。在每次超声检查时记录这3个纤维瘤的最大的横向、纵向和前后径直径以用于体积计算。

[0350] 在相同的时间点也记录子宫的大小。这在具有多个小纤维瘤的受试者中是特别重要的。

[0351] 磁共振成像:

[0352] 在特定时间点对所有受试者进行骨盆MRI以用于子宫和纤维瘤的体积测量 (参见表1)。优选地在Tesla扫描仪的良好诊断质量的情况下进行没有给予造影剂的骨盆MRI。图像被发送到专门的图像核心实验室进行进一步评估。子宫和纤维瘤的体积测量是由中立的放射科医师集中进行的。

[0353] 表3: MRI和Utrasound研究设计概观:

[0354]

	筛选期			治疗期			随访期			
访视	S C R 1	S C R 2	R N D	T1	T2	EoT	FUP1	FUP2	电话联系	FUP3 ^h
访视 数量	1	2	3	4	5	6	7	8		9
时间 选择				第 4 周	第 8 周	第 12 周	时间选择取决于活组织检查样品的随机化 ^c	最后研究药物摄取后 12 周	对访视9的时间选择取得一致意见	最后研究药物摄取后 21-24 周
超声 检查	X	X	X	X	X	X	X	X		X
MRI ^f			X			X ^f				X ^f

[0355] EoT: 治疗访视结束

[0356] FUP1、2、3: 随访1、2、3

[0357] RND: 随机访视

[0358] SCR1、2:筛选访视1、2

[0359] T1、2:治疗访视1、2

[0360] 结果:

[0361] 化合物1已显示出在治疗期间的对纤维瘤大小的剂量依赖性的减小。该效果通过两种方法——即MRI和TVU证实。随访期间效果部分维持,参见图8和7。

[0362] 图6:最大纤维瘤体积变化的百分数 (MRI)

[0363] BL: 基线

[0364] EoT: 治疗结束

[0365] End of fup: 随访结束

[0366] Cp01: 化合物1

[0367] 图7:最大纤维瘤体积变化的百分数 (TVU)

[0368] BL: 基线

[0369] EoT: 治疗结束

[0370] FUP2: 随访

[0371] End of fup: 随访结束

[0372] Cp01: 化合物1

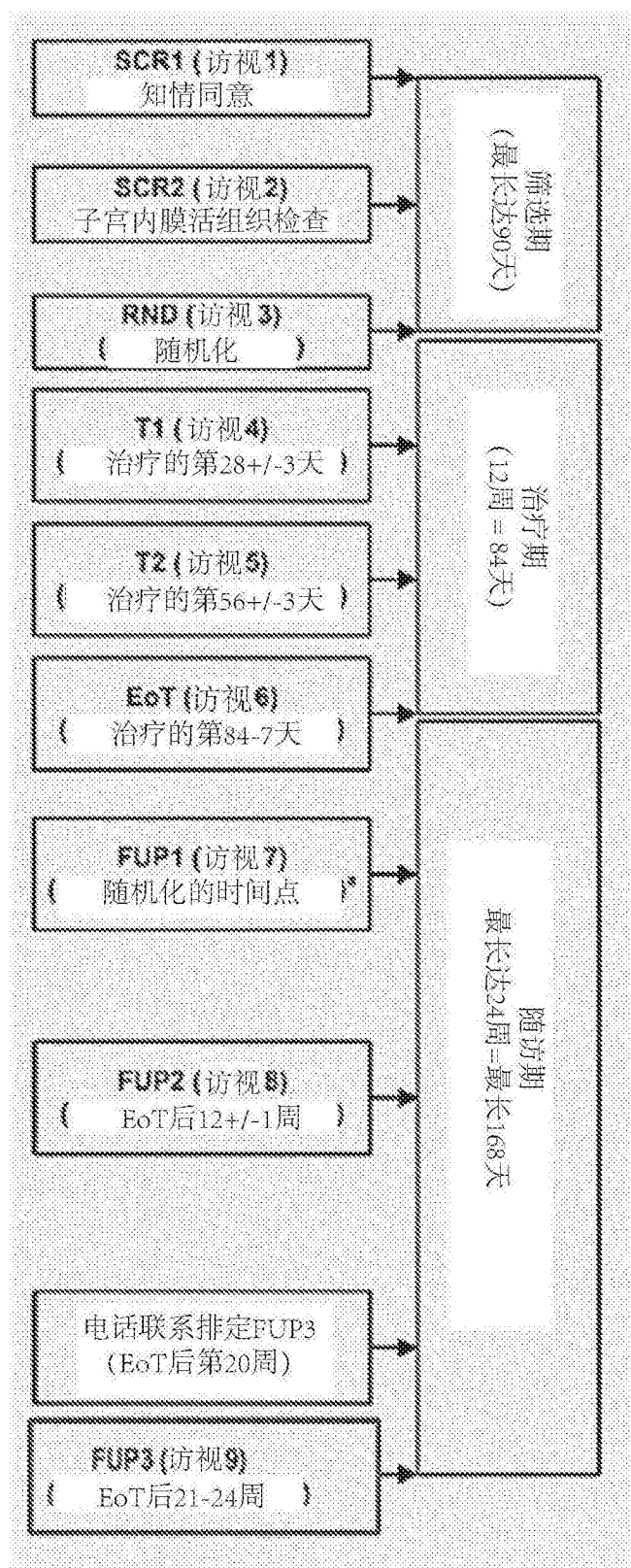


图1

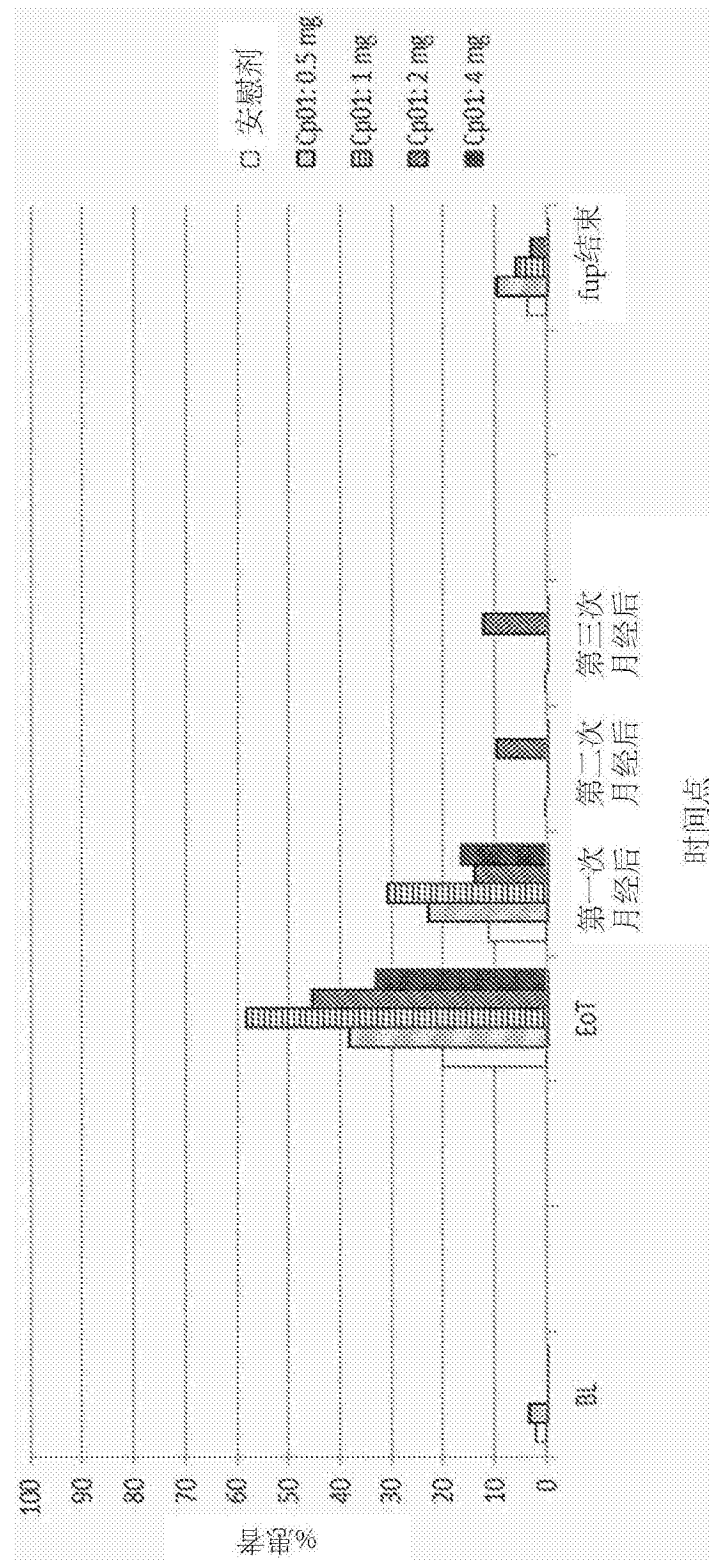


图2

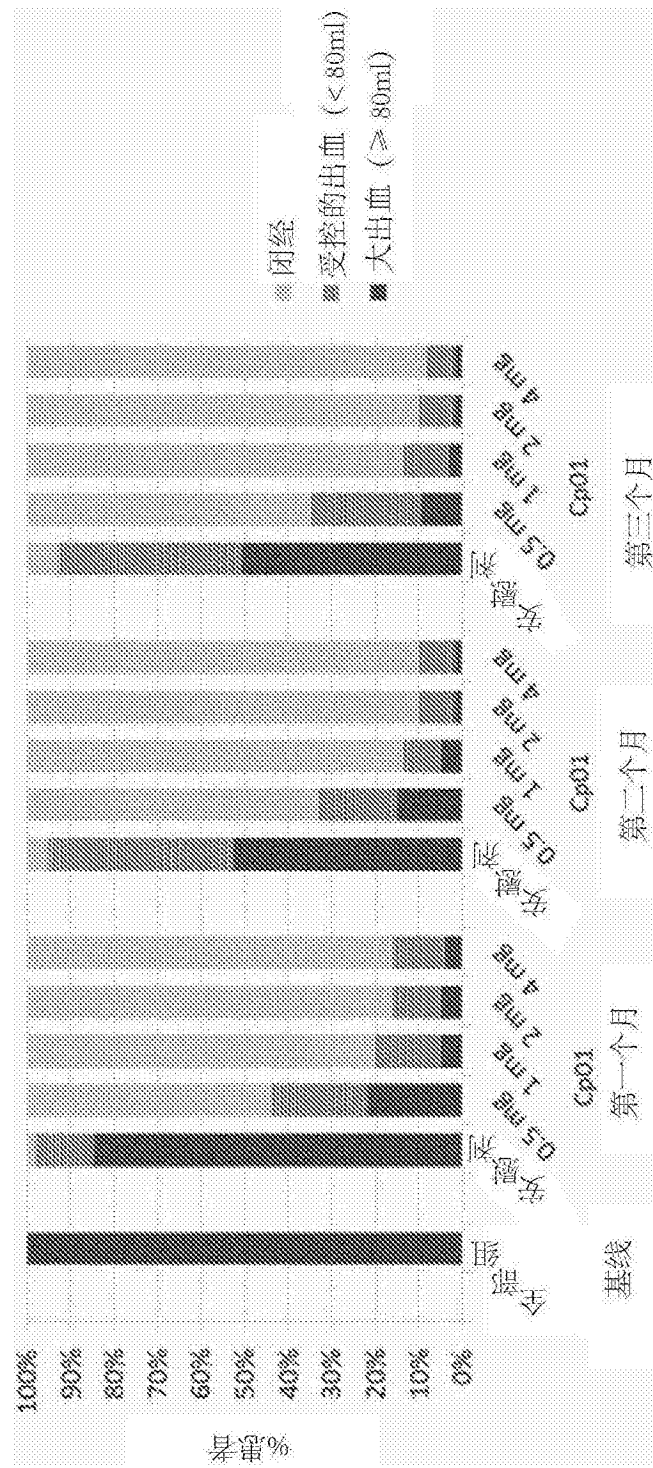


图3

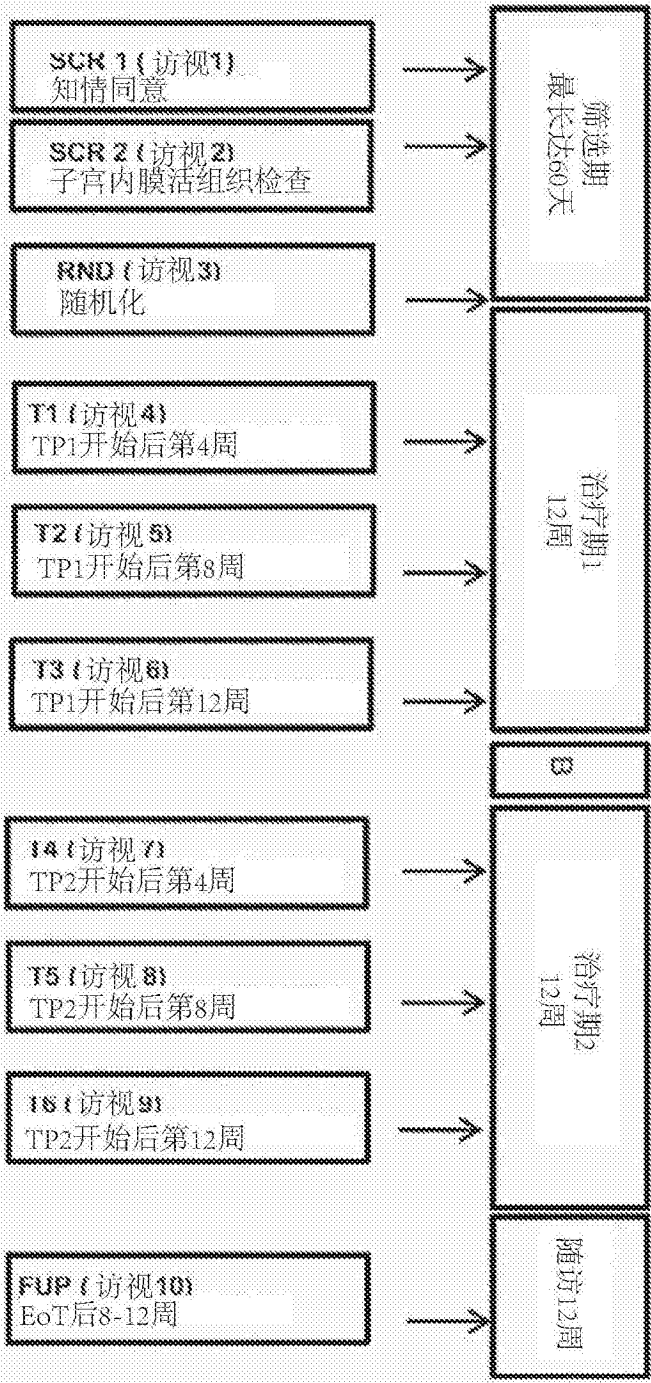


图4

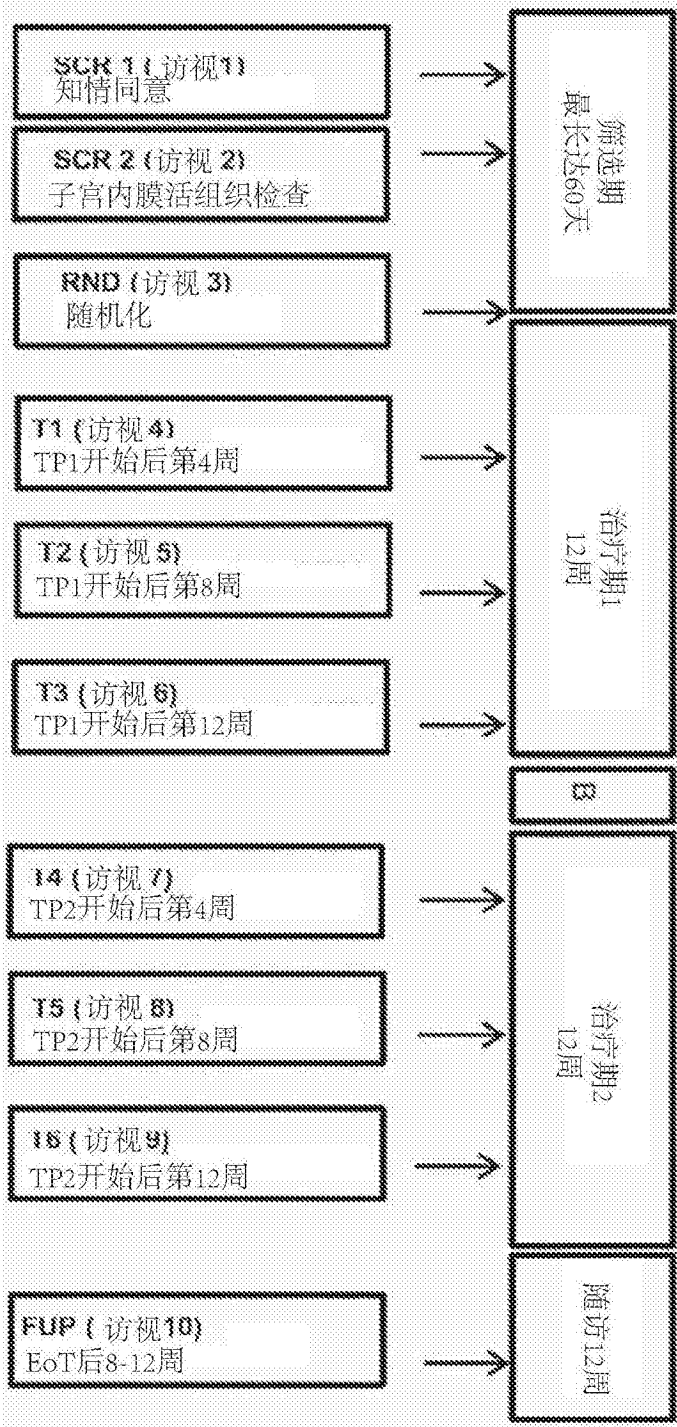


图5

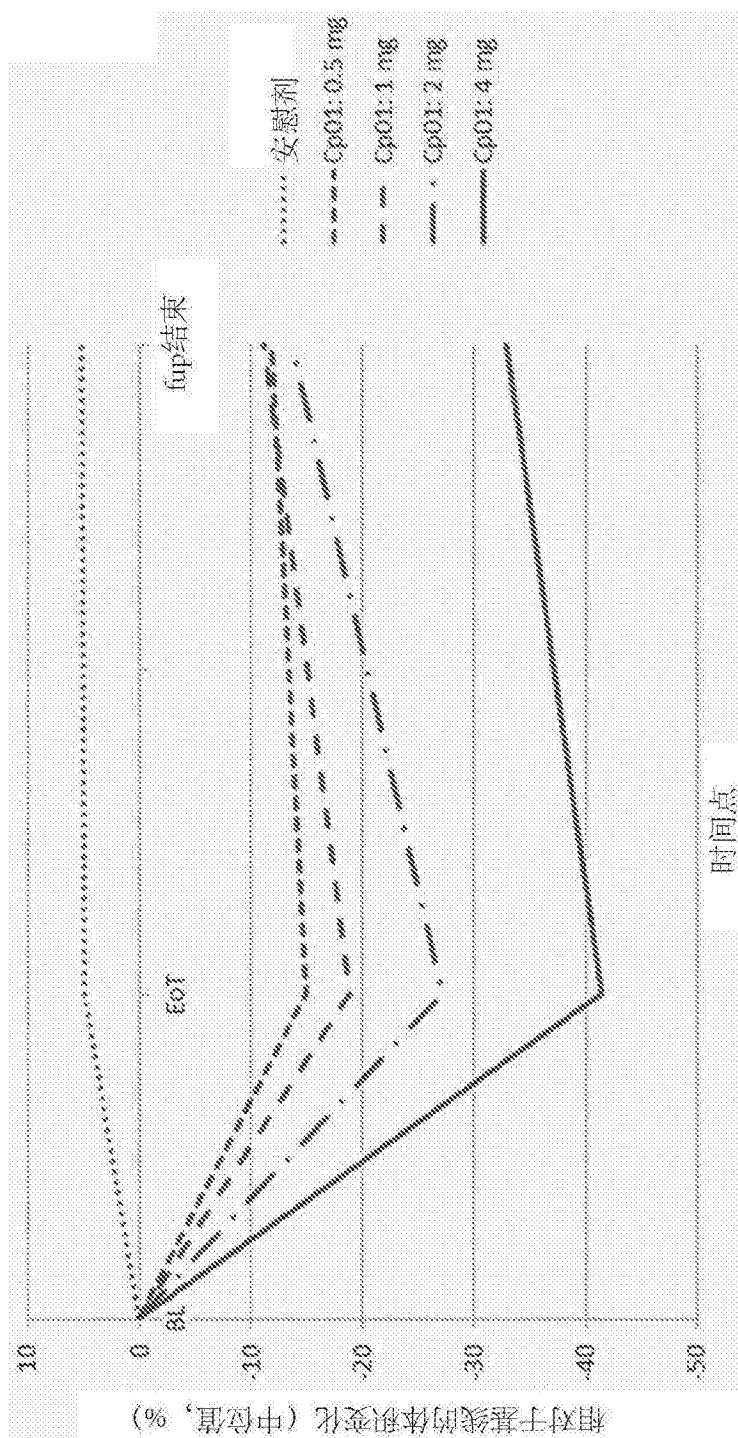


图6

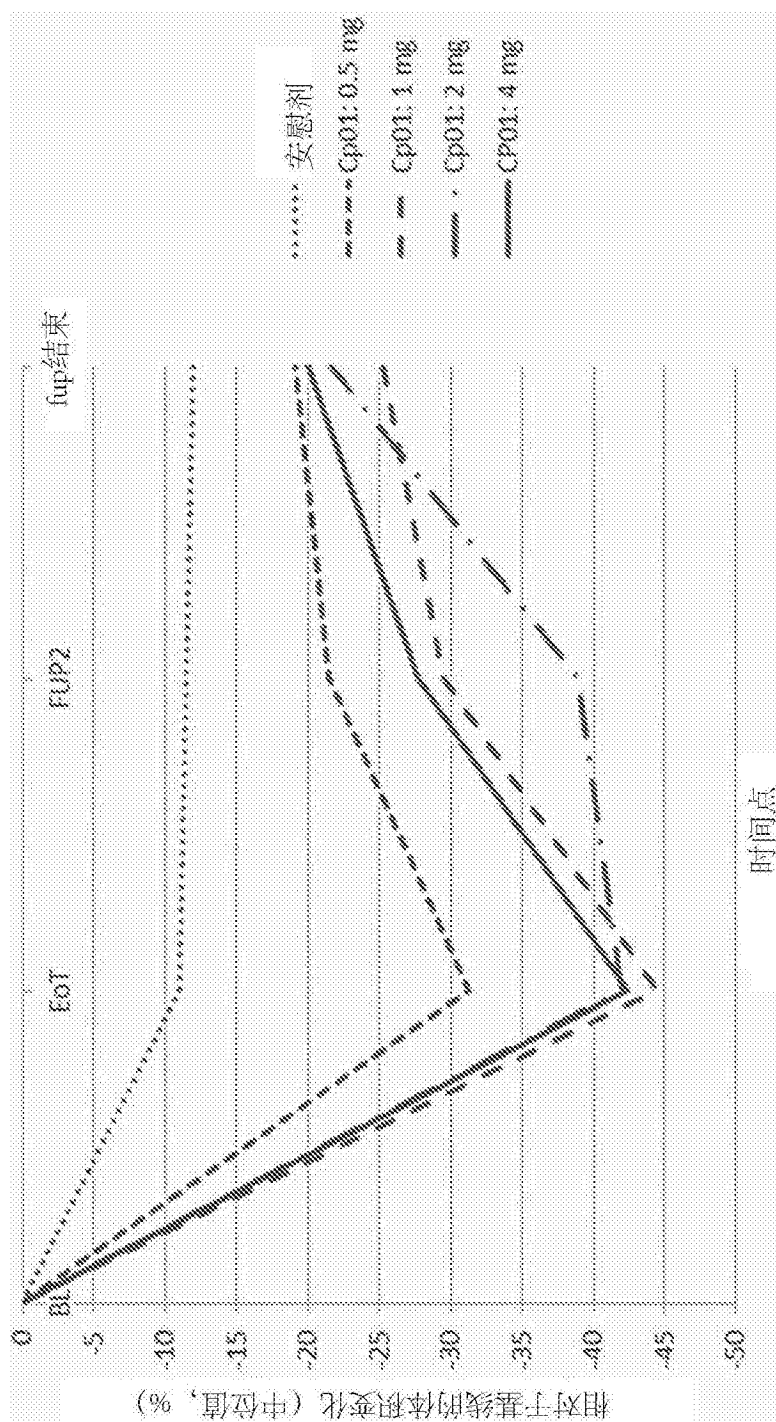


图7