



(19) **UA** (11) **73 956** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 38/09, A 61P 5/08**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002043346, 20.09.2000

(24) Дата начала действия патента: 17.10.2005

(30) Приоритет: 23.09.1999 US 60/155,478

(46) Дата публикации: 15.10.2005

(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP00/09212, 20000920

(72) Изобретатель:

Ангел Юрген, DE,
Рит-Мюллер-Винцен Хильда, DE,
Фельбербаум Риккардо, DE,
Дидрих Клаус, DE,
Кюпкер Вольфганг, DE

(73) Патентовладелец:

ЦЕНТАРИС ГМБХ, DE

(54) СПОСОБ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В ТАЗОВОЙ ОБЛАСТИ И НЕПРОХОДИМОСТИ
ФАЛЛОПИЕВЫХ ТРУБ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ВНЕМАТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ
ТКАНИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к акушерству и гинекологии и описывает способ терапевтического лечения внематочной пролиферации эндометриальной ткани, в частности эндометриоза, или терапевтического лечения хронической боли в области таза и/или непроходимости фаллопиевых труб, обусловленных внематочной пролиферацией эндометриальной ткани. Способ осуществляется путем введения антагониста LHRH на протяжении

приблизительно 4-12 недель, после чего, через несколько недель или месяцев курс лечения может быть повторен.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 10, 15.10.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **73 956** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 38/09, A 61P 5/08**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2002043346, 20.09.2000

(24) Effective date for property rights: 17.10.2005

(30) Priority: 23.09.1999 US 60/155,478

(46) Publication date: 15.10.2005

(86) PCT application:
PCT/EP00/09212, 20000920

(72) Inventor:

ENGEL JUERGEN, DE,
RIETHMUELLER-WINZEN HILDE, DE,
FELBERBAUM RICARDO, DE,
DIEDRICH KLAUS, DE,
KUEPKER WOLFGANG, DE

(73) Proprietor:

ZENTARIS GMBH, DE

(54) **METHOD FOR THERAPEUTIC MANAGEMENT OF EXTRAUTERINE PROLIFERATION OF ENDOMETRIAL TISSUE, CHRONIC PELVIC PAIN AND FALLOPIAN TUBE OBSTRUCTION DUE TO EXTRAUTERINE PROLIFERATION OF ENDOMETRIAL TISSUE**

(57) Abstract:

The present invention provides a method for therapeutic management of extrauterine proliferation of endometrial tissue, chronic pelvic pain and fallopian tube obstruction by short term induction treatment with an LH-RH antagonist for 4 to 12 weeks. Such course could

be repeated optionally in some weeks or months.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 10, 15.10.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **73 956** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 38/09, A 61P 5/08**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2002043346, 20.09.2000

(24) Дата набуття чинності: 17.10.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 23.09.1999 US 60/155,478

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.10.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/ЕР00/09212, 20000920

(72) Винахідник(и):

Енгел Юрген , DE,
Ріт-Мюллер-Вінцен Хільда , DE,
Фельбербаум Рікардо , DE,
Дідріх Клаус , DE,
Кюпкер Вольфганг , DE

(73) Власник(и):

ЦЕНТАРІС Гмбх, DE

(54) СПОСІБ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПОЗАМАТКОВОЇ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ЕНДОМЕТРІАЛЬНОЇ
ТКАНИНИ, ОБУМОВЛЕНИХ НЕЮ ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ І ЗАКУПОРЕННЯ ФАЛЛОПІЄВИХ ТРУБ

(57) Реферат:

Винахід відноситься до медицини, зокрема до
акушерства та гінекології і описує спосіб
терапевтичного лікування позаматкової
проліферації ендометріальної тканини, зокрема
ендометріозу, або терапевтичного лікування
хронічного болю в області тазу та/або

непрохідності фаллопієвих труб (НФТ),
обумовлених позаматковою проліферацією
ендометріальної тканини, шляхом введення
антагоніста LHRH протягом приблизно 4-12 тижнів,
після чого, через період часу в декілька тижнів
або місяців, необов'язково, курс лікування
повторюють.

Опис винаходу

Ендометріоз є одною з найбільш поширених патологій, що діагностується серед гінекологічних хворих. Наприклад, від 10% до 25% жінок мають відповідні гінекологічні симптоми у Сполученому Королівстві і США. Клінічна діагностика звичайно виконується способом лапароскопічного обстеження геморагічних або фіброзних тканин тазових органів. Ектопічна внутрішньоматкова тканина реагує на гормони яєчників під дією циклічних змін. Циклічна внутрішньоматкова кровотеча свідчить про локальний запальний процес. Ендометріоз звичайно уражає жінок протягом їх репродуктивного періоду з ймовірністю щонайменш 1% (див. Shaw, R.W. (1993), An Atlas of Endometriosis. The Parthenon Publishing Group).

Ендометріоз звичайно класифікують як ендометріоз (генітальний) внутрішній (аденоміоз), ендометріоз генітальний зовнішній і ендометріоз екстрагенітальний. Хронічний тазовий біль може виникнути як внаслідок ендометріозу, так і внаслідок іншої хвороби. Закупорка фаллопієвих труб (ЗФТ) є досить поширеною хворобою і може бути причиною до 20% випадків трубної безплідності (див. Winfield, A.C. et al., Apparent cornual occlusion in hysterosalpingography: Reversal by glucagon. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 139: 525-527).

Sampson висловив припущення, що менструальна регургітація і наступна імплантація внутрішньоматкової тканини на перитонеальну поверхню спричинює ендометріоз [Sampson, J.A.(1927), Перитонеальний ендометріоз внаслідок менструальної дисемінації внутрішньоматкової тканини у перитонеальну порожнину. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 14, 422.] Деякі етіологічні чинники можуть впливати на патогенез ендометріозу : Dmowski et. al. висловили припущення, що ендометріоз викликають генетичні та імунологічні чинники [Dmowski, W.P., Steele, R.W. and Baker, G.F. (1981). Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 141, 377).

Доведена васкулярна і лімфатична емболізація дистальних областей і дано пояснення (мало поширеному) виявленню ендометріозу поза перитонеальною порожниною, наприклад, у шкірі, легенях, нирках. Вистильні клітини протоки Мюлеріана походять від ембріональних клітин, які видозмінюються у перитонеальні клітини і поверхневі клітини яєчників. Припускається, що ці дорослі клітини зазнають зворотної видозміни до свого початкового ембріонального стану і надалі перетворюються у внутрішньоматкові клітини [Levander, G. (1941), Bone formation by induction. An experimental study. *Arch. Clin. Chin.* 202, 497] Дисменорея, гострий або хронічний тазовий біль, диспареунія та безпліддя є клінічними симптомами, що, як повідомляють, зустрічаються найчастіше. ЗФТ утворює гетерогенну групу основної патології, попередньої внутрішньої оклюзії або зовнішньої компресії, спричиненої естроген-чутливими розладами, такими як ендометріоз, аденоміоз, ендосальпінгіоз і міома. Крім лапароскопії, ЗФТ часто діагностується за допомогою гістросальпінгографії.

При лікуванні спочатку застосовується лапароскопічне видалення внутрішньоматкових уражень. Далі для курсу лікування можна застосовувати даназол або LHRH агоніст (протягом періоду до шести місяців). Жінки, що отримують даназол, можуть зазнати шлунково-кишкових і печінкових розладів, так само як і важких андрогенних побічних ефектів.

Для курсу лікування ендометріозу і маточної міоми було також теоретично запропоновано застосовувати антагоніст LHRH для термінового пригнічення з метою скорочення тривалості курсу лікування і більш швидкого поліпшення стану [Th. Reissmann et al. *Human Reproduction* vol. 10 No. 8 pp. 1974-1981, (1995)]

Далі в патенті США 5,658,884 Hodgen пропонує схему терапевтичного усунення гонадально залежного стану зменшенням постачання естрогенів шляхом довготривалого застосування антагоніста GnRH протягом 6 місяців або більше у кількості, достатній для інгібування проліферації внутрішньоматкової тканини без суттєвого пригнічення вироблення ендогенних естрогенів. З цією метою Hodgen пропонує таку схему або дози антагоніста GnRH, при якій рівень сироватки естрадіолу протягом 24 годин знаходиться в межах від 25 до 50 і у переважно від 35 до 45пг/мл. Однак, Hodgen не розглядає рівні сироватки естрадіолу, що коливаються від 50пг/мл до 75пг/мл. Більш того, у патенті 5,658,884 Hodgen пропонує тільки безперервний довготривалий курс лікування (на щоденній або періодичній основі, причому в даному разі періодичність означає застосування щотижня або щомісяця) а не короткостроковий період курсу лікування протягом тільки від 4 до 12 тижнів. Hodgen також не розглядає яку-небудь комплексну терапію з використанням антагоніста GnRH для курсу лікування ендометріозу. Розглядається тільки курс лікування на мавпах і також застосування дорогого і багаторазового тесту на прогестерон для забезпечення середнього рівня сироватки естрадіолу протягом 24 годин в межах від 30 до 50пг/мл. В результаті проведення терапії з застосуванням агоніста LHRH через деякий час може виникнути раптове загострення симптомів хвороби. При довгостроковому лікуванні, яке є необхідним для того, щоб уникнути повторної проліферації внутрішньоматкової тканини, виникають симптоми гормональної абстиненції, так само як і кісткової демінералізації. Саме тому ефективна лікарська терапія має безпосередньо зменшити залишкову внутрішньоматкову тканину, що з'являється після лапароскопічних операцій. Тривалість терапії має бути тільки від 4 до 12 тижнів для запобігання виникненню суттєвих симптомів гормональної абстиненції або утворення кісти яєчника. Антагоністи LHRH викликають негайний процес гормонального пригнічення, і саме тому доброякісні гінекологічні пухлини, такі як маточні фібрози, зменшуються протягом короткого часу [Human Reproduction 1998,13].

Даний винахід стосується вдосконалення курсу лікування позаматкової проліферації внутрішньоматкової тканини шляхом застосування антагоніста LHRH у хворих з клінічними симптомами ендометріозу, вдосконалення включає: швидке зменшення ектопічної внутрішньоматкової тканини швидко зникнення симптомів, як то сильний біль, хронічний тазовий біль і дисменорея запобігання подальшого розвитку хвороби уникнення симптомів гормональної абстиненції 5 запобігання утворення кісти яєчників, кісткової демінералізації, так само як і шлунково-кишкових або печінкових розладів.

Лікувальну терапію згідно з винаходом можна розпочинати на початку або в середині фолікулярної фази, переважно з першого до третього дня. Протягом курсу лікування концентрація сироватки естрадіолу підтримують на рівні від 35пг/мл до 80пг/мл, переважно приблизно у діапазоні 45-75пг/мл, найкраще у діапазоні 50-75пг/мл. Антагоніст LHRH вводять тільки протягом часу від 4 до 12 тижнів (скорочений курс лікування) щоденно, щотижня або щомісячно. За таким скороченим стимулюючим курсом лікування, згідно з даним винаходом, надалі застосовуються контрацептиви, нестероїдні антиревматичні препарати, аналгетики, андрогени, відмінні від 17-альфа-алкіл заміщених тестостеронів або будь-яких їх комплексів.

При лікуванні позаматкової внутрішньоматкової тканини антагоністом LHRH, терапію починають на початку менструального циклу від одного до трьох днів. Перед початком терапії антагоністом LHRH проводиться лапароскопічна діагностика. У випадках сильного болю терапію антагоністом LHRH можуть розпочинати без попередньої лапароскопії.

Терапія продовжується до того часу, поки не зникає клінічна симптоматика і вже не спостерігається проліферація ендометріозу. Внаслідок швидкого пригнічення гонадотропіну LG та ФСГ, так само як і статевих стероїдів естрадіолу і прогестерону, не відбувається подальшої проліферації ендометріозу. Доброякісні пухлини або інші статеві стероїдно залежні ураження, такі як ендометріоз, зменшуються протягом періоду від чотирьох до дванадцяти тижнів терапії. Внаслідок зменшення ймовірності раптового загострення хвороби не розвивається кіста яєчників. Далі також не спостерігаються симптоми гормональної абстиненції, так як рівні естрадіолу на початку фолікулярної фази підтримують в межах від 35 до 80пг/мл, переважно в межах 45-75пг/мл, найкраще в межах 50-75пг/мл, без подальшого збільшення або зменшення. Не є необхідним титрування дози антагоніста LHRH, наприклад, шляхом проведення дорогого контрольного тесту на прогестерон. Удосконалення способу терапевтичного усунення позаматкової проліферації внутрішньоматкової тканини згідно з винаходом полягає в: швидкому зменшенні ектопічної внутрішньоматкової тканини запобіганні подальшого розвитку хвороби уникненні симптомів гормональної абстиненції запобіганні утворення кісти яєчників, кісткової демінералізації, так само як і шлунково-кишкових або печінкових розладів початку лікарської терапії у період з першого до третього дня циклу і підтримання рівня естрадіолу на рівні початку фолікулярної фази протягом усього періоду курсу лікування шляхом застосування антагоністу LHRH, де таким антагоністом є переважно цетрорелікс, теверелікс, ганітелікс, антид або абарелікс. Таким антагоністом може також бути антагоніст LHRH D-63153 (Ac-D-Nal-D-pCl-Phe-D-Pal-Ser-N-Me-Tyr-D-Hci-Nle-Arg-Pro-D-Ala-NH₂), як викладено у заявці на патент Німеччини No. 19911771.3 зареєстрованої 11 березня 1999 року. Антагоніст LHRH може бути застосований протягом від 4 до 12 тижнів у тижневій дозі від 3 до 10мг на тиждень або від 4 до 12 тижнів у щоденній дозі від 0,25 мг до 0,5мг/добу.

Можливо також застосовувати антагоніст LHRH від 4 до 12 тижнів у місячній /дозі від 12 до 40мг на місяць.

При повторному терапевтичному лікуванні антагоніст LHRH застосовується протягом від 4 до 12 тижнів і такий курс повторюється двічі або тричі на рік, завдяки чому повторні курси не застосовуються відразу після скороченого стимулюючого курсу лікування. Зазвичай період часу протягом декількох тижнів або місяців, коли антагоніст LHRH не застосовується, припадає на кінець скороченого стимулюючого курсу і на початок повторного курсу лікування. Для демонстрації можливості підтримання низького рівня секреції естрадіолу з застосуванням курсу антагоністу LHRH таким чином, що при цьому терапевтичне пригнічення відбувається без симптомів абстиненції, було вибрано дев'ять хворих з підтвердженим ендометріозом, яким вводили 3мг Цетрореліксу ацетату п/ш на тиждень протягом 8 тижнів. В той час як хворі сприймали вказану терапію дуже добре, не спостерігалось припливів або інших симптомів абстиненції, припинявся подальший розвиток хвороби, що було підтверджено двома лапароскопічними дослідженнями, середня концентрація сироватки естрадіолу знаходилась в межах від 37пг/мл до 64пг/мл, переважно 45-75пг/мл, найкраще 50-75пг/мл. Гістологічна біопсія підтвердила відсутність проліферації ендометріозу в кінці курсу лікування. Не спостерігалось утворення кісти яєчників.

На Фіг.1 зображено стабільне пригнічення естрадіолу до рівнів, що були на початку фолікулярної фази (в діапазоні від 35пг/мл до 80пг/мл, переважно 45-75пг/мл, найкраще в діапазоні 50-75пг/мл) у хворих з ендометріозом при тижневій дозі 3мг Цетрореліксу (LHRH антагоніст) протягом 8 тижнів. Швидке і стабільне пригнічення рівнів естрадіолу було досягнуто без ніяких ознак симптомів абстиненції естрадіолу і при відсутності проліферації ендометріозу в кінці курсу лікування.

На Фіг.2 зображено рівні сироватки естрадіолу після застосування Цетрореліксу у тижневій дозі від 1мг до 3 мг один раз на тиждень. Рівні сироватки естрадіолу знаходились приблизно у межах 35-80пг/мл, переважно у межах 45-75пг/мл, найкраще у межах 50-75пг/мл.

Хворі на ендометріоз з вираженим симптоматичним болем страждають від хронічного перебігу хвороби. Хірургічні способи як лікувальна терапія, так само як і лікарські курси лікування для пригнічення рівня секреції статевих стероїдів надають лише тимчасове поліпшення. Частота рецидивів дуже висока і складає приблизно 70% протягом 5 років після закінчення лікування (Schwerpe, 1999). В той же час радикальні хірургічні втручання і пригнічення рівня секреції естрогенів призводять до значних побічних ефектів. Радикальні хірургічні втручання, такі як гістеректомія з двосторонньою аднексектомією, не є адекватною терапією для молодших жінок у пременопаузі. Хронічна недостатність естрогенів призводить до таких вегетативних симптомів як припливи, випотівання, сухість піхви, депресивний стан, і також є ризик остеопорозу. Альтернативна терапія синтетичною стероїдною сполукою Даназол може викликати симптоми вирилізації, спричиненої андрогенним ефектом.

Метою лікарської терапії хворих на ендометріоз із симптоматичним болем є застосування курсу лікування без побічних ефектів, особливо уникаючи негативних ефектів від пригнічення естрогенів, який діє тривалий час

після закінчення терапії. Специфічний фармакологічний режим дії антагоніста LHRH створює нові можливості для лікування ендометріозу.

Щотижневе застосування адекватної дози антагоніста LHRH, наприклад, 3мг Цетротід[®] п/ш на тиждень протягом восьми тижнів призводить до контрольованого пригнічення рівня секреції естрогену, причому концентрація сироватки знаходиться в межах 35-80пг/мл, переважно 45-75пг/мл, найкраще 50-75пг/мл. У таких діапазонах концентрації сироватки вегетативні симптоми не виникають. Також це дозволяє уникнути розвитку остеопорозу. Симптоматичний біль ефективно послаблюється на всіх стадіях хвороби (rAFS I-IV). На всіх стадіях rAFS I-II спостерігається клінічна регресія хвороби, що виявляється у зменшенні зони імплантації. (Felberbaum et. al, 2000). У кращому втіленні даного винаходу, після проведення даного курсу лікування протягом від восьми до дванадцяти тижнів, пацієнти можуть приймати контрацептиви, бажано оральні контрацептиви, ще краще з сполуками гестагену, крім випадків, коли вагітність є бажаною. У зв'язку з цим слід згадати про комплекс Лінестронол 2мг з 0,04мг Етинілстрадіолу або 2,5мг Лінестронолу з 0,05мг Етинілстрадіолу (наприклад, Ермоніл[®], Lyn-ratiopharm-Sequenz[®]).

Можна застосовувати також комплексну терапію з андрогенами, відмінними від 17-альфа-алкіл заміщених тестостеронів, таких як даназол, який може також бути застосований слідом за скороченою стимулюючою схемою з антагоністом LHRH або самостійно, або у комплексі з нестероїдними антиревматичними і/або анальгетиками. Прикладом відповідного андрогену є галотестин[™] (флуоксиместерон).

Курс лікування контрацептивами, краще оральними контрацептивами, найкраще такими, що містять гестагени, має бути індивідуально подовжений, поки існує характерне відчуття болю. На цій стадії хворі будуть мати відносно малу менструальну кровотечу як наслідок дії гестагену, що міститься в таких контрацептивах, переважно оральних контрацептивах. Для запобігання відчуття болю у критичний передменструальний і менструальний період призначається супутнє лікування відповідними не стероїдними антиревматичними ліками, як наприклад, диклофенак, ібупрофен, індометацин, похідні оксикаму або ацетилсаліцилової кислоти. Також можуть застосовуватись такі анальгетики як флупіртинmaleат (Katadolon[®]). Якщо надалі больові симптоми виникнуть протягом комплексної терапії з застосуванням гестагенних контрацептивів, переважно оральних контрацептивів, щоденна, тижнева або місячна терапія адекватними дозами антагоністу LHRH, як розглядалось вище, може бути повторена. Детальна інформація про відповідні курси лікування наведена нижче. Якщо пацієнти цілком звільняються від болю, у курсі лікування можна перейти до гестагенних контрацептивів, переважно оральних контрацептивів у поєднанні з супутнім лікуванням відповідними нестероїдними антиревматичними ліками або анальгетиками.

Така терапія, що використовує періодичне застосування антагоністу LHRH, призводить до створення нових сучасних лікувальних методик без побічних ефектів з суттєво полегшеною сприйнятливостю для хворих.

Фармацевтичні композиції, необхідні для курсу лікування

Приклади фармацевтичних композицій з антагоністом LHRH, необхідних для терапевтичного усунення позаматкової проліферації внутрішньоматкової тканини, хронічного тазового болю і закупорки фаллопієвих труб, наведені нижче, а саме:

- а) сполуки ацетатних солей у концентрації 1 мг/1 мл або нижче, причому порошок може розчинятися у воді для ін'єкцій (ВДІ) або у глюконової кислоти (ГК);
- б) сполуки ацетатних солей у концентрації від 1,5мг/1мл до 5,0мг/1мл, у переважно 2,5мг/1мл, причому порошок може розчинятися у воді для ін'єкцій (ВДІ) або у глюконової кислоти (ГК);
- в) сполуки памоатних солей у концентрації від 10мг/1мл до 30мг/1мл, переважно 15мг/1мл, причому порошок ліофілісату може бути розчинений у глюконової кислоти (ГК) або у воді для ін'єкцій (ВДІ).

Згідно з одним з аспектів даного винаходу, удосконалення способу терапевтичного усунення позаматкової проліферації внутрішньоматкової тканини, хронічного тазового болю і/або закупорки фаллопієвих труб (ЗФТ) полягає в застосуванні антагоністу LHRH у формі скороченого стимулюючого курсу лікування протягом періоду приблизно від 4 до 12 тижнів хворим, що потребують такого курсу лікування, причому поступово застосування антагоністу LHRH припиняється.

Тривалість скороченого стимулюючого курсу лікування становить приблизно від 4 до 12 тижнів, що означає, що курс лікування може продовжуватися приблизно від 28 до 84 днів або приблизно від одного до трьох місяців.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу спосіб, згаданий вище, удосконалений таким чином, що при застосуванні антагоністу LHRH рівень концентрації сироватки естрогену знаходиться в межах від 35пг/мл до приблизно 80пг/мл, переважно 45-75пг/мл, найкраще 50-75пг/мл.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу спосіб, згаданий вище, удосконалений таким чином, що після скороченого стимулюючого курсу лікування з антагоністом LHRH застосовується контрацептив, переважно оральний контрацептив. Згідно з іншим аспектом даного винаходу спосіб, згаданий вище, удосконалений таким чином, що після скороченого стимулюючого курсу лікування з антагоністом LHRH застосовується нестероїдний антиревматичний засіб. Згідно з іншим аспектом даного винаходу спосіб, згаданий вище, удосконалений таким чином, що після скороченого стимулюючого курсу лікування з антагоністом LHRH застосовуються анальгетики.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу спосіб, згаданий вище, удосконалений таким чином, що після скороченого стимулюючого курсу лікування з антагоністом LHRH застосовуються андрогени, відмінні від 17-альфа-алкіл заміщеного тестостерону. Згідно з іншим аспектом даного винаходу спосіб, згаданий вище, удосконалений таким чином, що після скороченого стимулюючого курсу лікування з антагоністом LHRH застосовуються комплексно або самостійно один або більше активних препаратів, вибраних з групи, що складається з контрацептиву, переважно орального контрацептиву, нестероїдного антиревматичного засобу, анальгетиків, андрогеновмісного 17-альфа-алкіл заміщеного тестостерону або його сполук. Згідно з іншим

аспектом даного винаходу спосіб, згаданий вище удосконалений таким чином, що антагоніст LHRH застосовують на початку або у середині фолікулярної фази, переважно з першої до третьої доби.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу спосіб, згаданий вище, удосконалений таким чином, що антагоніст LHRH відбирається з групи, що складається з центрореліксу, тевереліксу, ганіреліксу, антиду, абареліксу і D-63153. Згідно з іншим аспектом даного винаходу спосіб, згаданий вище, удосконалений таким чином, що антагоніст LHRH застосовують протягом скороченого стимулюючого курсу лікування від 4 до 12 тижнів у тижневій дозі від 3 до 10мг на тиждень. Згідно з іншим аспектом даного винаходу спосіб, згаданий вище, удосконалений таким чином, що антагоніст LHRH застосовують протягом скороченого стимулюючого курсу лікування від 4 до 12 тижнів при щоденній дозі від 0.25мг до 0.5мг/добу. Згідно з іншим аспектом даного винаходу спосіб, згаданий вище, удосконалений таким чином, що антагоніст LHRH застосовують протягом скороченого стимулюючого курсу лікування від 4 до 12 тижнів при місячній дозі від 12 до 40мг на місяць. Згідно з іншим аспектом даного винаходу спосіб, згаданий вище, удосконалений таким чином, що антагоніст LHRH застосовується для стимулюючого курсу лікування протягом від 4 до 12 тижнів і курс лікування повторюється двічі або тричі на рік. Згідно з подальшим аспектом даного винаходу фармацевтична композиція для лікування позаматкової проліферації внутрішньоматкової тканини, хронічного тазового болю і/або закупорки фаллопіївх труб (ЗФТ) з використанням антагоністу LHRH і одного або більше засобів, вибраних з групи, що складається з контрацептиву, переважно орального контрацептиву, нестероїдного антиревматичного засобу, анагетика, андрогенного засобу, відмінного від 17-альфа-алкіл заміщеного тестостерону або його сполук, разом з фармацевтично прийнятним наповнювачем, завдяки чому антагоніст LHRH застосовують для хворих, які цього потребують, протягом скороченого стимулюючого курсу приблизно від 4 до 12 тижнів, після чого застосування антагоністу LHRH припиняється, і надалі на хворих застосовують разом або самостійно контрацептив, переважно оральний контрацептив, нестероїдний антиревматичний засіб, анагетик, андроген, відмінний від 17-альфа-алкіл заміщеного тестостерона або його сполук.

Необхідні наповнювачі та дозування, описані, наприклад, K.H. Bauer, K.-H. Fromming and C. Fuhrer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6th edition, Stuttgart 1999, сторінки 163-186 (наповнювачі) і сторінки 227-386 (дозування), включаючи посилання.

Антагоніст LHRH може бути застосований, наприклад, підшкірно(п/ш), внутрішньом'язово (в/м) або інгаляційно. Препарати вибрані з групи, що складається з контрацептиву, переважно орального контрацептиву, нестероїдного антиревматичного засобу, анагетика, андрогена, відмінного від 17-альфа-алкіл заміщеного тестостерона або його сполук, і можуть бути застосовані як вже відомо з досвіду (див., наприклад, the German, European або U.S. pharmacopoeia), переважно орально або інгаляційно. Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказана вище композиція, причому при застосуванні антагоністу LHRH рівень концентрації сироватки естрогену знаходиться в межах від 35пг/мл і до приблизно 80пг/мл, переважно 45-75пг/мл, найкраще 50-75пг/мл.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказана вище фармацевтична композиція, причому після скороченого стимулюючого курсу 15 лікування антагоністом LHRH застосовується контрацептив, переважно оральний контрацептив.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказана вище фармацевтична композиція, причому після скороченого стимулюючого курсу лікування антагоністом LHRH застосовується нестероїдний антиревматичний засіб.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказана вище фармацевтична композиція, причому після скороченого стимулюючого курсу лікування антагоністом LHRH застосовуються анагетика.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказана вище фармацевтична композиція, причому після скороченого стимулюючого курсу лікування антагоністом LHRH застосовуються андрогени, відмінні від 17-альфа-алкіл заміщеного тестостерону.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказана вище фармацевтична композиція, причому після скороченого стимулюючого курсу лікування антагоністом LHRH застосовуються комплексно або самостійно один чи більше активних препаратів, вибраних з групи, що складається з контрацептиву, переважно орального контрацептиву, не стероїдного антиревматичного засобу, анагетика, андрогена, відмінного від 17-альфа-алкіл заміщеного тестостерону або його сполук.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказана вище фармацевтична композиція, причому антагоніст LHRH застосовують від початку до середини фолікулярної фази, переважно з першої до третьої доби.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказана вище фармацевтична композиція, причому антагоніст LHRH вибирається з групи, що 16 складається з центрореліксу, тевереліксу, ганіреліксу, антиду, абареліксу and D-63153.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказана вище фармацевтична композиція, причому антагоніст LHRH застосовують протягом скороченого стимулюючого курсу лікування від 4 до 12 тижнів у тижневій дозі від 3 до 10мг на тиждень.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказана вище фармацевтична композиція, причому антагоніст LHRH застосовують протягом скороченого стимулюючого курсу лікування від 4 до 12 тижнів при щоденній дозі від 0,25мг до 0,5мг/добу.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказана вище фармацевтична композиція, причому антагоніст LHRH застосовують протягом скороченого стимулюючого курсу лікування від 4 до 12 тижнів при місячній дозі від 12 до 40мг на місяць.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказана вище фармацевтична композиція, причому

антагоніст LHRH застосовується для стимулюючого курсу лікування протягом від 4 до 12 тижнів і курс лікування повторюється двічі або тричі на рік.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказана вище фармацевтична композиція, причому один або більше активних препаратів вибрано з групи, що складається з контрацептиву, переважно орального контрацептиву, нестероїдного антиревматичного засобу, аналгетика, андрогена відмінного від 17-альфа-алкіл заміщеного тестостерону або його сполук, знаходяться разом в одній або кожен в окремій пакувальній дозуючій формі.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується антагоніст LHRH для

приготування ліків для терапевтичного усунення позаматкової проліферації внутрішньоматкової тканини, хронічного тазового болю і/або закупорки фаллопіївх труб (ЗФТ), завдяки чому антагоніст LHRH застосовують для хворих, що потребують такого курсу, для скороченого стимулюючого курсу лікування протягом періоду від 4 до 12 тижнів лікування, після чого застосування антагоністу LHRH припиняється.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH, причому при застосуванні антагоністу LHRH рівень концентрації сироватки естрогену знаходиться в межах від 35 пг/мл до приблизно 80пг/мл, переважно 45-75пг/мл, найкраще 50-75пг/мл. Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH, причому після скороченого стимулюючого курсу лікування антагоністом LHRH застосовується контрацептив, переважно оральний контрацептив.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH, причому після скороченого стимулюючого курсу лікування антагоністом LHRH застосовується нестероїдний антиревматичний засіб. Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH, причому після скороченого стимулюючого курсу лікування антагоністом LHRH застосовуються аналгетики.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH, причому після скороченого стимулюючого курсу лікування антагоністом LHRH застосовуються андрогени, відмінні від 17-альфа-алкіл заміщеного тестостерону.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH, причому після скороченого стимулюючого курсу лікування антагоністом LHRH застосовуються комплексно або самостійно один чи більше активних препаратів, вибраних з групи, що складається з контрацептиву, переважно орального контрацептиву, нестероїдного антиревматичного засобу, аналгетика, андрогену, відмінного від 17-альфа-алкіл заміщеного тестостерону або його сполук. Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH, причому антагоніст LHRH застосовують від початку до середини фолікулярної фази, переважно з першої до третьої доби. Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH, причому антагоніст LHRH відбирається з групи, що складається з цетрореліксу, тевереліксу, ганіреліксу, антиду, абареліксу і D-63153. Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH, причому антагоніст LHRH застосовують протягом скороченого стимулюючого курсу лікування від 4 до 12 тижнів у тижневій дозі від 3 до 10мг на тиждень. Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH, причому антагоніст LHRH застосовують протягом скороченого стимулюючого курсу лікування від 4 до 12 тижнів при щоденній дозі від 0,25мг до 0,5мг/добу. Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH, причому антагоніст LHRH застосовують протягом скороченого стимулюючого курсу лікування від 4 до 12 тижнів при місячній дозі від 12 до 40мг на місяць.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH, причому антагоніст LHRH застосовується для стимулюючого курсу лікування протягом від 4 до 12 тижнів і курс лікування повторюється двічі або тричі на рік.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується антагоніст LHRH з одним або декількома активними препаратами, вибраними з групи, що складається з контрацептиву, переважно орального контрацептиву, нестероїдного антиревматичного засобу, аналгетика, андрогену, відмінного від 17-альфа-алкіл заміщеного тестостерону або його сполук, для приготування ліків для терапевтичного усунення позаматкової проліферації внутрішньоматкової тканини, хронічного тазового болю і/або закупорки фаллопіївх труб (ЗФТ), завдяки чому антагоніст LHRH застосовують для скороченого стимулюючого курсу лікування протягом періоду від 4 до 12 тижнів для хворих, що потребують такого курсу лікування, з наступним припиненням застосування антагоністу LHRH, причому один або декілька активних компонентів, вибраних з групи, що складається з контрацептиву, переважно орального контрацептиву, нестероїдного антиревматичного засобу, аналгетика, андрогена, відмінного від 17-альфа-алкіл заміщеного тестостерону або його сполук, застосовують для пацієнтів комплексно або кожний самостійно. Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH з одним або кількома активними препаратами, причому при застосуванні антагоністу LHRH рівень концентрації сироватки естрогену знаходиться в межах від 35пг/мл до приблизно 80пг/мл, переважно 45-75пг/мл, найкраще 50-75пг/мл.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH з одним або кількома активними препаратами, причому після скороченого стимулюючого курсу лікування антагоністом LHRH застосовується контрацептив, переважно оральний контрацептив.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH з одним або кількома активними препаратами, причому після скороченого стимулюючого курсу лікування антагоністом LHRH застосовується нестероїдний антиревматичний засіб.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH з одним або кількома активними препаратами, причому після скороченого стимулюючого курсу лікування антагоністом LHRH

застосовуються аналгетики.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH з одним або кількома активними препаратами, причому після скороченого стимулюючого курсу лікування антагоністом LHRH застосовується андроген, відмінний від 17-альфа-алкіл заміщеного тестостерону.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH з одним або кількома активними препаратами, причому після скороченого стимулюючого курсу лікування антагоністом LHRH застосовуються комплексно або самостійно один чи більше активних препаратів, вибраних з групи, що складається з контрацептиву, переважно орального контрацептиву, нестероїдного антиревматичного засобу, аналгетика, андрогена, відмінного від 17-альфа-алкіл заміщеного тестостерону або його сполук.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH з одним або кількома активними препаратами, причому антагоніст LHRH застосовують від початку до середини фолікулярної фази, переважно з першої до третьої доби.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH з одним або кількома активними препаратами, причому антагоніст LHRH відбирається з групи, що складається з цетрореліксу, тевереліксу, ганіреліксу, антиду, абареліксу і D-63153.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH з одним або кількома активними препаратами, причому антагоніст LHRH застосовують протягом скороченого стимулюючого курсу лікування від 4 до 12 тижнів у тижневій дозі від 3 до 10мг на тиждень. Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH з одним або кількома активними препаратами, причому антагоніст LHRH застосовують протягом скороченого стимулюючого курсу лікування від 4 до 12 тижнів при щоденній дозі від 0.25мг до 0.5мг/добу. Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH з одним або кількома активними препаратами, причому антагоніст LHRH застосовується протягом скороченого стимулюючого курсу лікування від 4 до 12 тижнів при місячній дозі від 12 до 40мг на місяць. Згідно з іншим аспектом даного винаходу, пропонується вказаний вище антагоніст LHRH з одним або кількома активними препаратами, причому антагоніст LHRH застосовується для стимулюючого курсу лікування протягом від 4 до 12 тижнів і курс лікування повторюється двічі або тричі на рік.

Формула винаходу

1. Спосіб терапевтичного лікування позаматкової проліферації ендометріальної тканини, зокрема ендометріозу, або терапевтичного лікування хронічного болю в області таза та/або непрохідності фаллопієвих труб (НФТ), обумовлених позаматковою проліферацією ендометріальної тканини, що включає введення антагоніста LHRH пацієнтці, яка потребує такого лікування, який відрізняється тим, що антагоніст LHRH вводять протягом приблизно 4 - 12 тижнів, після чого, через період часу в декілька тижнів або місяців, необов'язково виконують повторне введення антагоніста LHRH протягом приблизно 4-12 тижнів.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що антагоніст LHRH вводять в таких дозах, при яких рівень концентрації естрогену в сироватці становить між приблизно 35 пг/мл і приблизно 80 пг/мл, переважно між приблизно 45-75 пг/мл, більш переважно між приблизно 50-75 пг/мл.

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що після зазначеного короткочасного лікування антагоністом LHRH, вводять протизаплідний препарат, переважно протизаплідний препарат для перорального застосування.

4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що після зазначеного короткочасного лікування антагоністом LHRH, вводять нестероїдний антиревматичний агент.

5. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що після зазначеного короткочасного лікування антагоністом LHRH, вводять аналгетик.

6. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що після зазначеного короткочасного лікування антагоністом LHRH, вводять андроген, відмінний від 17- α -алкілзаміщеного тестостерону.

7. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що після зазначеного короткочасного лікування антагоністом LHRH, комбіновано або роздільно вводять щонайменше один активний агент, вибраний з групи, яка включає протизаплідний препарат, переважно протизаплідний препарат для перорального застосування, нестероїдний антиревматичний агент, аналгетик, андроген, відмінний від 17- α -алкілзаміщеного тестостерону, або будь-які їх комбінації.

8. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що антагоніст LHRH вводять, починаючи від ранньої до середньої фолікулярної фази, переважно в перший - третій дні циклу.

9. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що антагоніст LHRH вибирають з групи, яка включає цетрорелікс, теверелікс, ганірелікс, антид, абарелікс і D-63153.

10. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що антагоніст LHRH вводять при щотижневій дозі приблизно 3 -10 мг/тиждень.

11. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що антагоніст LHRH вводять при щоденній дозі приблизно 0,25 - 0,5 мг/добу.

12. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що антагоніст LHRH вводять при щомісячній дозі приблизно 12-40 мг/місяць.

13. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що зазначене короткочасне лікування антагоністом LHRH повторюють двічі або тричі на рік.

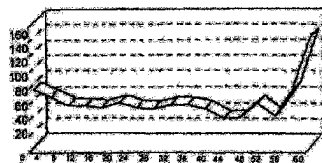
14. Застосування фармацевтичної композиції, що містить антагоніст LHRH і необов'язково щонайменше один

агент, вибраний з групи, яка включає протизаплідний препарат, переважно протизаплідний препарат для перорального застосування, нестероїдний антиревматичний агент, анагетик, андроген, відмінний від 17- α -алкіл-заміщеного тестостерону, або будь-які їх комбінації, необов'язково з фармацевтично прийнятними наповнювачами, як лікарського засобу в формі, що містить таку кількість антагоніста LHRH, яка є достатньою для терапевтичного лікування тривалістю від 4 до 12 тижнів позаматкової проліферації ендометріальної тканини, зокрема ендометріозу, або хронічного болю в області таза та/або непрохідності фаллопієвих труб (НФТ), обумовлених позаматковою проліферацією ендометріальної тканини.

15. Застосування за п. 14 як лікарського засобу в формі, що забезпечує знаходження в одній або різних дозованих формах щонайменше одного агента, вибраного з групи, яка включає протизаплідний препарат, переважно протизаплідний препарат для перорального застосування, нестероїдний антиревматичний агент, анагетик і андроген, відмінний від 17- α -алкілзаміщеного тестостерону.

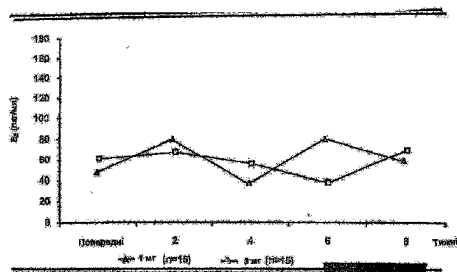
16. Застосування антагоніста LHRH як активного інгредієнта при виготовленні лікарського засобу у формі, що забезпечує таку кількість антагоніста LHRH, яка є достатньою для терапевтичного лікування тривалістю від 4 до 12 тижнів позаматкової проліферації ендометріальної тканини, зокрема ендометріозу, або хронічного болю в області таза та/або непрохідності фаллопієвих труб (НФТ), обумовлених позаматковою проліферацією ендометріальної тканини.

17. Застосування антагоніста LHRH як активного інгредієнта в комбінації з щонайменше одним активним агентом, вибраним з групи, яка включає протизаплідний препарат, переважно протизаплідний препарат для перорального застосування, нестероїдний антиревматичний агент, анагетик і андроген, відмінний від 17- α -алкілзаміщеного тестостерону, і будь-які їх комбінації, при виготовленні лікарського засобу у формі, що забезпечує терапевтичне лікування тривалістю від 4 до 12 тижнів позаматкової проліферації ендометріальної тканини, зокрема ендометріозу, або хронічного болю в області таза та/або непрохідності фаллопієвих труб (НФТ), обумовлених позаматковою проліферацією ендометріальної тканини.



Центровісь у пацієнта з ендометріозом. З мт центровісь на ходженні, починаючи з першого до третього доби циклу. Рівні сироватки вивражені протом з тими ж ефектами.

Фіг.1



Фіг.2

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 10, 15.10.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 7 3 9 5 6 C 2

U A 7 3 9 5 6 C 2