



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112173** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)  
**A61K 31/57** (2006.01)  
**A61P 29/00**  
**A61P 15/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2013 09129</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Лумайє Ернест (CH), Бестель Ельке (FR), Остерлох Йан (GB)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>23.12.2011</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ПРЕГЛЕМ СА,</b> Chemin du Pre-Fleuri 3, CH-1228 Plan-les- Ouates/Geneva, Switzerland (CH)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.08.2016</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>10197400.4, 61/457,107</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/067086 A2, 05.06.2008 WO 2007/103510 A2, 13.09.2007 US 2009/192130 A1, 30.07.2009 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 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
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>30.12.2010, 30.12.2010</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP, US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.09.2013, Бюл.№ 18</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.08.2016, Бюл.№ 15</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/ІВ2011/055941, 23.12.2011</b>	

**(54) ЛІКУВАННЯ БОЛЮ, ОБУМОВЛЕНОГО ЗСУВОМ БАЗАЛЬНОГО ШАРУ ЕНДОМЕТРІЯ, ЗА ДОПОМОГОЮ УЛІПРИСТАЛУ АБО ЙОГО МЕТАБОЛІТУ**

**(57) Реферат:**

Даний винахід у цілому стосується гінекологічних захворювань і, зокрема, належить до способу зменшення болю, обумовленого зсувом базального шару ендометрія, за допомогою уліпристалу або його метаболіту.

UA 112173 C2



Даний винахід у цілому стосується гінекологічних захворювань і, зокрема, способу зменшення болю, обумовленого зсувом базального шару ендометрія.

#### ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Ендометріоз і аденоміоз часто розглядають як варіанти того самого стану, тобто зсув базального шару ендометрія, але вони є різними гінекологічними станами.

Аденоміоз, також відомий як внутрішній генітальний ендометріоз, характеризується присутністю ектопічної залізистої тканини, що виявляється в м'язовій тканині. Зазвичай це захворювання стосується ектопічної ендометріальної тканини (внутрішнього вистилання матки) всередині міометрію (товстого м'язового шару матки). В характерному випадку цей стан виявляють у жінок у віці від 35 до 50 років. Пацієнтки з аденоміозом можуть страждати на хворобливі й профузні менструації. Проте, оскільки ендометріальні залози розміщені в міометрії, можливо, пацієнтки страждають на підвищену болючість без посиленої кровотечі. При аденоміозі базальний шар ендометрія проникає в гіперпластичні волокна міометрія. Тому, на відміну від функціонального шару, базальний шар не зазнає типових циклічних змін у менструальному циклі.

Ендометріоз характеризується присутністю тканини, подібної до ендометрія, зовні порожнини матки, найчастіше в черевній порожнині. Ендометріоз майже виключно вражає жінок у період передменопаузи і є високо поширеним і у високому ступені рідко діагностованим станом. У США кількість пацієнток з ендометріозом оцінюють у 7 мільйонів, в Європі 12-14 мільйонів, і в решті світу його оцінюють у 80 мільйонів. Ендометріоз є основною причиною хронічного болю в тазовій ділянці, диспареунії й недостатності репродуктивної функції. Цей стан у характерному випадку виявляють у жінок у віці від 15 до 50 років.

Якщо анальгетики, як-от інгібітори циклооксигенази-2, неефективні, лікування ендометріозу в даний час націлене на зменшення або придушення менструації й продукування естрогену яєчниками. Дана мета досягається за допомогою даназолу, прогестинів, пероральних контрацептивних пілюль і агоністів ГнВГ (гонадотропін-вивільняючого гормону, англ. аббревіатура – GnRH від "[gonadotropin release hormone](#)"). Проте існує безліч побічних ефектів, наприклад, вживання агоністів ГнВГ обмежене до 6 місяців у зв'язку з потенційними побічними ефектами відносно мінеральної щільності кісток, і лікування даназолом також обмежене у зв'язку з його андрогенними побічними ефектами. Крім того, серед пацієнток, що реагують на лікування агоністами ГнВГ, у більшості пацієнток протягом 5 років після припинення лікування описані рецидиви симптомів.

Біль, обумовлений ендометріозом, є симптомом, який найважче купірувати в більшості жінок. Для багатьох з них біль, на який вони страждають, серйозно перешкоджає повсякденному життю. Цей біль може бути постійним або циклічним і збігатися з періодом менструального циклу.

Нещодавно в міжнародній заявці на патент WO 2009/134718A1 (Repros Therapeutics) був описаний спосіб лікування естрогензалежного стану, що включає введення жінці, що потребує цього, композиції, що містить ефективну кількість антагоніста прогестерону протягом періоду введення, що починається з лютеїнової фази менструального циклу цієї жінки, протягом якої ендометрій жінки по суті не потовщений. Ендометріоз указаний як один з численних можливих естрогензалежних станів.

У даному документі також описаний спосіб лікування болю, обумовленого, наприклад, ендометріозом, де антагоніст прогестерону є CDB4124 (Proellex®).

У даному документі також представлені результати 6-місячного дослідження ефекту Proellex® при лікуванні ендометріозу. Описано, що "дані результати чітко підтверджують дозозалежний ефект CDB4124", і, крім того, що "наприкінці перших місяців терапії в групі, що отримувала 50 мг Proellex, кількість діб болю була статистично значимо знижена в порівнянні з етапом включення, але не була понижена в решті трьох терапевтичних групах" (у контрольній групі, групі Proellex 12,5 мг і Proellex 25 мг).

Проте, в програмі клінічної розробки Proellex® при введенні даного лікарського засобу спостерігали дозозалежне зростання рівнів ферментів печінки (ознака печінкової токсичності, тобто лікарського ураження печінки [DILI, Drug Induced Liver Injury]). (Прес-реліз, опублікований 7 липня 2009 "Repros Therapeutics Inc. Provides Additional Information on Proellex Clinical Program"). Внаслідок цього FDA (Управлінням США по нагляду у сфері харчових продуктів і лікарських засобів) було прийняте рішення про припинення випробування Proellex® 12,5 мг, 25 мг і 50 мг (Прес-реліз, датований 3 серпня 2009 "Repros Therapeutics Inc. Suspends dosing of Proellex® and provides Update on Financial Status").

На даний момент повністю оптимального лікування проти болю, обумовленого ендометріозом або аденоміозом, не існує. Вживані в даний час фармацевтичні препарати, в

саме нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ) і гормональні терапії, такі як даназол, прогестини або агоністи ГнВГ, полегшують больові симптоми лише менш ніж у половини пацієнток.

Отже, залишаються значні незадоволені потреби в ефективних, безпечних і більш довгострокових терапіях для лікування болю, обумовленого ендометріозом або аденоміозом.

#### СУТЬ ВИНАХОДУ

У даному винаході запропонований вдосконалений і надійний спосіб зменшення болю, обумовленого зсувом ендометрія, де уліпристал або його метаболіт вводять при щодобовому дозуванні в терапевтично ефективній кількості, що становить від 5 мг до 12 мг.

У даному винаході запропонований вдосконалений і надійний спосіб зменшення болю, обумовленого аденоміозом, де уліпристал або його метаболіт вводять при щодобовому дозуванні в терапевтично ефективній кількості, що становить від 5 мг до 12 мг.

У даному винаході також описаний спосіб зменшення або зупинки кровотечі в пацієнтки, що страждає на аденоміоз, що включає введення пацієнтці, що потребує цього, добової дози від 5 мг до 12 мг уліпристалу або будь-якого його метаболіту.

У даному винаході також описаний спосіб запобігання або лікування анемії в пацієнтки, що страждає на аденоміоз, що включає введення пацієнтці, що потребує цього, добової дози від 5 мг до 12 мг уліпристалу або будь-якого його метаболіту.

У винаході також запропонований спосіб зменшення об'єму матки в пацієнтки, що страждає на аденоміоз, що включає введення пацієнтці, що потребує цього, добової дози від 5 мг до 12 мг уліпристалу або будь-якого його метаболіту.

В даному винаході запропонований вдосконалений і надійний спосіб зменшення болю, обумовленого ендометріозом, що включає введення пацієнтці, що потребує цього, добової дози від 5 мг до 12 мг уліпристалу або будь-якого його метаболіту.

В даному винаході також описаний спосіб зменшення або зупинки кровотечі в пацієнтки, що страждає на ендометріоз, що включає введення пацієнтці, що потребує цього, добової дози від 5 мг до 12 мг уліпристалу або будь-якого його метаболіту.

В даному винаході також описаний спосіб запобігання або лікування анемії в пацієнтки, що страждає на ендометріоз, що включає введення пацієнтці, що потребує цього, добової дози від 5 мг до 12 мг уліпристалу або будь-якого його метаболіту.

#### ВІДОМОСТІ, ЩО ПІДТВЕРДЖУЮТЬ МОЖЛИВІСТЬ ЗДІЙСНЕННЯ ВИНАХОДУ

У контексті даного опису фраза "зсув базального шару ендометрія" відноситься до зсуву ендометрія відносно його нормального положення як вистилання порожнини матки зовні від цього положення, тобто, в положення, де ендометріальна тканина знаходиться або всередині міометрія матки (аденоміоз), або зовні матки (ендометріоз).

У контексті даного опису термін "ендометріоз" відноситься до стану, що характеризується присутністю тканини, подібної до ендометрія (залоз і стром), зовні порожнини матки, найчастіше в черевній порожнині. Ендометріоз майже виключно вражає жінок у репродуктивному віці. Ендометріоз є високо поширеним і у високому ступені рідко діагностованим станом. У США кількість пацієнток з ендометріозом оцінюють у 7 мільйонів, у Європі 12-14 мільйонів, і в решті світу його оцінюють у 80 мільйонів. Ендометріоз є основною причиною хронічного болю в тазовій ділянці, диспареунії й недостатності репродуктивної функції. Проліферація і зростання ендометріальної тканини залежать від естрогену.

Зсув базального шару ендометрія також показаний у жінок, що страждають на "аденоміоз". Це стан, також відомий як внутрішній генітальний ендометріоз, характеризується присутністю ектопічної залізистої тканини у м'язовій тканині матки (тобто в міометрії). Як уже обговорювалося вище, пацієнтки з аденоміозом можуть страждати на хворобливі й профузні менструації. Проте, оскільки ендометріальні залози розміщені в міометрії, можливо, вони страждають на підвищену болючість без посиленої кровотечі. При аденоміозі базальний шар ендометрія проникає в гіперпластичні волокна міометрія. Тому, на відміну від функціонального шару, базальний шар не зазнає характерних циклічних змін у менструальному циклі.

Хоча ендометріоз і аденоміоз часто розглядають як варіанти того самого стану, виявляється, що аденоміоз зазвичай зустрічається в старшій віковій групі (у віці приблизно від 35 до 50 років) у порівнянні з ендометріозом (у віці приблизно від 15 до 50 років). Крім того, аденоміоз часто супроводжується важкою менструальною кровотечею, що зазвичай не характерно для ендометріозу. Нарешті, можливий метод операції для лікування аденоміозу, в основному, обмежений гістеректомією, тоді як при лікуванні ендометріозу широко застосовують консервативне хірургічне лікування, націлене на ексцизію ендометріозних пошкоджень, а гістеректомія як така не має ефективності без поєднання з оварієктомією. Крім того, ефективність стандартного лікування для ендометріозу має обмежену користь при аденоміозі.

Приблизно 10 % жінок з аденоміозом страждають також на ендометріоз в інших місцях, таких як тазова стінка, яєчники, фаллопієві труби тощо.

Хоча аденоміоз і ендометріоз часто вважають спорідненими, проте вони є двома різними станами.

5 У 2008 р. авторами Templeman et al. (Vol. 90, No. 2, August 2008 in Fertility and Sterility) продемонстровані осі диференціації між аденоміозом і ендометріозом, серед яких важливий "віковий" критерій. Цими авторами продемонстровано, що "Жінки, в яких діагностований ендометріоз, були молодші за тих, у яких діагностований аденоміоз".

10 Авторами Vavilis D et al. при дослідженні оцінки частоти й чинників ризику аденоміозу описано, що "зв'язок між аденоміозом і ендометріозом не виявлений" (Clin Exp Obstet Gynecol. 1997; 24(1):36-8).

15 Автори Vercelleni et al. (Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology Volume 20, Issue 4, Pages 465-477, August 2006) при дослідженні, що відноситься до епідеміологічних чинників аденоміозу, дійшли висновку, що "значимий зв'язок між аденоміозом і ендометріозом не показаний. Ці два стани мають різні епідеміологічні характеристики. Дані відкриття дозволяють передбачити, що цим два розлади представляють різні клінічні й нозологічні групи без спільних етіологічних механізмів".

20 Як було показано, ендометріозом і аденоміоз представляють два різні стани без спільних етіологічних механізмів і, крім того, що вражають різні категорії населення. Це дозволяє припустити, що спосіб лікування обох станів може розрізнятися, оскільки лікування, прийнятне для ендометріозу, може бути не показане і непридатне для лікування аденоміозу.

25 Автори винаходу несподівано виявили, що введення щодобового дозування терапевтично ефективної кількості уліпристалу або будь-якого його метаболіту пацієнтці, що страждає або вражена ендометріозом або внутрішнім генітальним ендометріозом (аденоміозом), зменшує біль, обумовлений цими станами.

У контексті даного опису "терапевтично ефективною кількістю" є ефективна, а також безпечна кількість для послаблення або запобігання симптомів, наприклад, болю, кровотечі, анемії.

30 Досить несподівано автори винаходу показали, що зменшення болю, обумовленого ендометріозом або аденоміозом, є значнішим при терапевтично ефективній дозі або кількості, що становить від 5 мг до 12 мг уліпристалу, навіть значнішим при дозі, що становить приблизно 10 мг, в порівнянні з дозою 5 мг. Таким чином, найбільш переважна доза, що становить 10 мг на добу. Розглянуто також нижче дозування, що складає, наприклад, від 5 мг до 12 мг на добу, переважно від 9 до 11 мг на добу.

35 "Введення", як цей термін використаний у даному винаході, відноситься до приведення в контакт уліпристалу або будь-якого його метаболіту, зазвичай у формі терапевтично ефективної кількості, з пацієнтом, переважно людиною, найпереважніше жінкою.

40 У пацієнток з ендометріозом або аденоміозом можуть бути представлені різні симптоми різної важкості. Найчастіше ці симптоми представляють дисменорею, але частину сукупності симптомів ендометріозу або аденоміозу також складають міжменструальний біль, диспареунія, дисхезія, менорагія і безпліддя. Зазвичай біль відноситься до хронічного болю в тазовій ділянці, болю перед місячними і під час місячних, біль при статевому контакті, біль у нижній частині спини, болюча перистальтика кишечника (особливо під час менструації) і болюче сечовипускання під час менструації. Зазвичай, але не завжди, біль пов'язаний зі ступенем залучення до патологічного процесу.

45 У контексті даного опису уліпристал (ацетат), раніше відомий як CDB-2914, є 17 $\alpha$ -ацетокси-11 $\beta$ -[4-N, N-диметиламіно-феніл]-19-норпрогестерон-4,9-дієн-3,20-діоном. Ця сполука є добре відомим стероїдом, конкретніше 19-норпрогестероном, який має антипрогестагенну й антиглюкокортикоїдну активність. Дана сполука й способи її одержання описані в патентах US 4954490 US 5073548 і US 5929262 і в міжнародних заявках на патенти WO 2004/065405 і WO 2004/078709. Властивості цієї сполуки додатково описані авторами Blithe et al у статті Steroids, 2003 Nov; 68(10-13):1013-7.

50 "Активний метаболіт", у контексті даного опису стосується продукту, що утворився в результаті метаболізму вказаної сполуки або її солі в організмі, де цей продукт виявляє таку саму біологічну активність, як вказана сполука. Активні метаболіти уліпристалу або його солі можна ідентифікувати, використовуючи рутинні методи, відомі в даній галузі техніки, та їх активності визначають, використовуючи тести, як описано в даному винаході. Такі метаболіти можуть утворитися, наприклад, у результаті окислення, відновлення, гідролізу, амідування, деамідування, естерифікації, деестерифікації, ферментативного розщеплювання тощо

60 введеного уліпристалу або його солі. Відповідно, винахід включає активні метаболіти

уліпристалу або його солі, включаючи сполуки, що утворилися в результаті способу, що включає приведення сполуки за даним винаходом у контакт із ссавцем протягом періоду часу, достатнього для утворення продукту його метаболізму. Такий метаболіт може бути також отриманий *in vitro* шляхом окислення, відновлення, гідролізу, амідування, деамідування, естерифікації, деестерифікації або ферментативного розщеплювання відповідного уліпристалу або його солі.

Приклади метаболітів уліпристалу (CDB-2914) включають метаболіти, описані в наступних документах: Attardi et al, 2004, наприклад, монодеметілований CDB-2914 (CDB-3877); дидеметілований CDB-2914 (CDB-3963); 17-альфа-гідрокси-CDB-2914 (CDB-3236); ароматична А-кільцева похідна CDB-2914 (CDB-4183).

Уліпристал або його метаболіт можна вводити будь-яким зручним шляхом, включаючи пероральний, трансбукальний, під'язиковий, парентеральний, черезшкірний, вагінальний, ректальний тощо.

Для короткого огляду сучасних способів доставки лікарських засобів див. документ Langer, Science 249:1527-1533 (1990), який включений у даний опис за допомогою посилання. Способи одержання сполук для введення відомі або очевидні фахівцям у даній галузі техніки й детальніше описані, наприклад, у керівництві Remington's Pharmaceutical Science, 17th Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), яке включене в даний опис за допомогою посилання, і яке далі називають "Remington".

Переважні стандартні одиничні дози препаратів швидкого вивільнення.

Для твердих композицій можна використовувати традиційні нетоксичні тверді носії, які включають, наприклад, фармацевтичні марки маніту, лактози, крохмалю, стеарату магнію, сахаринату натрію, тальку, целюлози, глюкози, сахарози. Фармацевтично прийнятну нетоксичну композицію для перорального введення складають шляхом включення будь-яких зазвичай вживаних наповнювачів, таких як носії, перераховані вище.

Можливості шляху введення включають пігулки, капсули, коржики, пілюлі, черезшкірні пластири, зубні пасти, супозиторії, інгаляційні препарати, спреї, системи інтраназальної доставки, розчини, мазі, парентеральні депо-препарати, вагінальні кільця, вагінальні гелі й внутрішньоматкові системи доставки.

Пероральними твердими лікарськими формами переважно є пресовані пігулки або капсули. Пресовані пігулки можуть містити розчинники для збільшення об'єму уліпристалу (CDB-2914) або його метаболіту, щоб було можливе одержання пресованої пігулки практичного розміру. Можуть бути також необхідні сполучні речовини, що є агентами, які надають когезивні якості порошкоподібним речовинам. Можна використовувати повідон, крохмаль, желатин, цукри, такі як лактоза або декстроза, а також натуральна й синтетична камедь. У пігулках, як правило, необхідні розпушувачі, щоб сприяти руйнуванню пігулки. Розпушувачі включають крохмалі, глини, целюлози, альгіни, камедь і зшиті полімери. Зрештою, в пігулки включають невеликі кількості матеріалів, відомих як змашувальні речовини й речовини, сприяючі ковзанню, включають у пігулки, щоб запобігти адгезії пігулкового матеріалу до поверхонь у процесі виготовлення, а також для поліпшення характеристик текучості порошкоподібного матеріалу в процесі виготовлення. Як речовину, сприяючу ковзанню, найчастіше використовують колоїдний діоксид кремнію, а як змашувальні речовини найчастіше використовують такі сполуки, як тальк, стеарат магнію або стеаринові кислоти. Методи одержання й виготовлення пресованих пігулок добре відомі фахівцям у даній галузі техніки (див. Remington).

Капсулами є тверді лікарські форми, в яких переважно використовують або тверду, або м'яку желатинову оболонку як контейнер для суміші прогестогенного агента або модулятора рецептора прогестерону та інертних інгредієнтів. Методи одержання й виготовлення твердих желатинових і м'яких еластичних капсул добре відомі фахівцям у даній галузі техніки (див. Remington).

Пероральний шлях є переважним. Інші шляхи введення можуть бути доцільними в порівнянні з пероральними шляхами настільки, наскільки для забезпечення клінічного успіху використовують показники в крові.

У випадках, де уліпристал або його метаболіт включають у розчин, препарат може містити суспендуючі агенти, як-от, наприклад, серед іншого етоксиловані ізостеарилові спирти, поліоксіетиленсорбіт і складні ефіри сорбітану, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, або суміші цих речовин.

Корисні інтраназальні препарати уліпристалу або його метаболіту можуть містити стабілізатор і сурфактант. Серед фармацевтично прийнятних сурфактантів знаходяться поліоксіетиленові похідні касторової олії, такі як поліоксіетилен-гліцерин-тририцинолеат, також відомий як поліоксил 35 касторова олія (CREMOPHOR EL) або поліоксил 40 гідрогенізована

касторова олія (CREMOPHOR RH40), причому обидві ці речовини є в продажу від фірми BASF Corp.; складні моноєфіри жирних кислот і поліоксіетилен(20)сорбітану, такі як поліоксіетилен(20)сорбітанмонолаурат (TWEEN 80), поліоксіетиленмоноостеарат (TWEEN 60), поліоксіетилен(20)сорбітанмонопальмітат (TWEEN 40) або поліоксіетилен(20)сорбітанмонолаурат (TWEEN 20) (всі ці речовини є в продажу від фірми ICI Surfactants of Wilmington, Del.); полігліцерилі складні ефіри, такі як полігліцериліолеат; і поліоксіетиленоване кісточкове масло (LABRAFIL, є в продажу від фірми Gattefosse Corp.). Переважна кількість сурфактанту складає приблизно від 0,01 % до 10 % мас. фармацевтичної композиції. Серед фармацевтично корисних стабілізаторів знаходяться антиоксиданти, такі як сульфід натрію, метабісульфіт натрію, тіосульфат натрію, натрію формальдегід сульфоксилат, діоксид сірки, аскорбінова кислота, ізоаскорбінова кислота, тіогліцерин, тіогліколева кислота, цистеїну гідрохлорид, ацетилцистеїн, аскорбілпальмітат, гідрохінон, пропілгалат, нордигідроугайяретова кислота, бутильований гідрокситолуол, бутильований гідроксіанізол, альфа-токоферол і лецитин. Переважна кількість стабілізатора складає приблизно від 0,01 % до 5 % мас. фармацевтичної композиції.

Суспензії можуть також включати хелатуючі агенти, такі як, серед іншого, етилендіамінтетраоцтова кислота, її похідні й солі, дигідроксіетилгліцин, лимонна кислота й винна кислота. Додатково належну текучість суспензії можна підтримувати, наприклад, шляхом використання матеріалів покриття, таких як лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру часток у разі дисперсій і шляхом використання сурфактантів, таких як згадані вище. Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, пігулки, пілюлі, порошки й гранули. В таких твердих лікарських формах активна сполука може бути змішана щонайменше з одним інертним, фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм, таким як цитрат натрію або дикальційфосфат, і/або наступною речовиною: (а) наповнювачами або об'ємотвірними агентами, такими як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота; (b) сполучними речовинами, такими як карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза й аравійська камедь; (c) зволожувачами, такими як гліцерин; (d) розпушувачами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати й карбонат натрію; (e) агентами, що уповільнюють розчинення, такими як парафін; (f) прискорювачами всмоктування, такими як сполуки четвертинного амонію; (g) змочуючими агентами, такими як цетиловий спирт і гліцерилмоноостеарат; (h) абсорбентами, такими як каолін і бентонітова глина; і (i) змащувальними речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію та їх суміші. В разі капсул, пігулок і пілюль лікарська форма може також включати буферні агенти.

Переважає кількість уліпристалу або його метаболіту ефективна для полегшення болю, обумовленого ендометріозом або аденоміозом, за відсутності клінічно значимої антиглюкостероїдної активності.

Згідно з даним винаходом уліпристал або його метаболіт вводять, переважно щодоби, пероральним шляхом протягом періоду від 1 аж до 120 діб, переважно аж до 91 доби (13 тижнів). Протягом даного періоду лікування введення можна припинити, якщо пацієнтка вважає, що біль, обумовлений аденоміозом або ендометріозом, зменшився. Курс лікування, як описано вище, можна повторювати при необхідності від 2 до 3 раз на рік, якщо між двома курсами лікування минула щонайменше одна спонтанна менструація.

В даному винаході також розглянуто вживання уліпристалу або його метаболіту в формі фармацевтично прийнятної солі. Необмежуючі приклади таких солей можуть включати солі натрію, калію, кальцію, алюмінію, золота й срібла. Розглянуті також солі, утворені з фармацевтично прийнятними амінами, такими як аміак, алкіламіни, гідроксіалкіламіни, N-метилглюкамін тощо. Деякі основні сполуки також утворюють фармацевтично прийнятні солі, наприклад, соли приєднання кислоти. Наприклад, піридо-атоми азоту можуть утворити солі з сильною кислотою, тоді як сполуки, що мають основні замісники, такі як аміногрупи, також утворюють солі із слабшими кислотами. Прикладами прийнятних кислот для утворення солі є соляна, сірчана, фосфорна, оцтова, лимонна, щавлева, малінова, саліцилова, яблучна, фумарова, бурштинова, аскорбінова, малеїнова, памова, метансульфонова кислота, а також інші мінеральні й карбонові кислоти, добре відомі фахівцям у даній галузі техніки. Солі отримують шляхом приведення вільної основи в контакт з достатньою кількістю потрібної кислоти з одержанням солі традиційним способом. Форми вільної основи можна регенерувати шляхом обробки солі розбавленим водним розчином прийнятної основи, таким як розбавлений водний розчин NaOH, карбонату калію, аміаку й бікарбонату натрію. Форми вільної основи дещо відрізняються від їхніх відповідних сольових форм певними фізичними властивостями, такими

як розчинність у полярних розчинниках, але в усьому іншому солі кислот і основ еквівалентні їхнім відповідним формам вільної основи для цілей даного винаходу.

Всі такі солі кислот і основ мають бути фармацевтично прийнятними солями в межах обсягу винаходу, й усі такі солі кислот і основ вважають еквівалентними вільним формам відповідних сполук для цілей даного винаходу.

Альтернативно або додатково, очевидно, що уліпристал або його метаболіт можна вводити окремо або в комбінації з іншими терапіями, терапевтичними засобами або агентами, або одночасно, або послідовно залежно від стану, що підлягає лікуванню. Наприклад, уліпристал або його метаболіт у способі за винаходом можна вводити в поєднанні із знеболюючим засобом або препаратом заліза і/або послідовно з прогестероном.

В межах обсягу даного винаходу також включений спосіб зменшення або зупинки кровотечі в пацієнтки, що страждає на зсув ендометрія (ендометріоз або аденоміоз), що включає введення пацієнтці, що потребує цього, добової дози, що складає від 5 мг до 12 мг уліпристалу або будь-якого його метаболіту. Як показано в прикладах 1 і 2, після закінчення лікування пацієнтки, проліковані уліпристалом у добовій дозі 5 мг або 10 мг, мали бал за шкалою ГОВК (графічна оцінка величини менструальної крововтрати), відповідний аменореї.

Даний винахід додатково включає спосіб запобігання або лікування анемії в пацієнтки, що страждає на зсув ендометрія (ендометріоз або аденоміоз), що включає введення пацієнтці, що потребує цього, добової дози, що складає від 5 мг до 12 мг уліпристалу або будь-якого його метаболіту, окремо або в комбінації, наприклад, із залізом. Як проілюстровано в даній роботі, рівні Hb (гемоглобіну) пацієнток, пролікованих уліпристалом у добовій дозі 5 мг або 10 мг, підвищилися в процесі лікування (документована корекція анемії) незалежно від супутнього лікування цих пацієнток препаратами заліза.

Додатково в даному винаході запропонований спосіб зменшення обсягу матки в пацієнтки, що страждає на зсув ендометрія (ендометріоз або аденоміоз), що включає введення пацієнтці, що потребує цього, добової дози, що складає від 5 мг до 12 мг уліпристалу або будь-якого його метаболіту. В Прикладах 1 і 2 показано, що в пацієнток, що пройшли лікування уліпристалом у добовій дозі 5 мг або 10 мг, об'єм матки був знижений після закінчення лікування.

Фахівцям у даній галузі техніки зрозуміло, що винахід, описаний у даній роботі, може зазнавати варіацій та модифікацій, що відрізняються від конкретно описаних у даній роботі. Зрозуміло, що винахід включає всі такі варіації й модифікації без відхилення від його суті або істотних характеристик. Винахід також включає всі стадії, ознаки, композиції й сполуки, що відносяться до даного опису або вказані в ньому, окремо або спільно, й будь-яку з даних комбінацій або будь-які дві або більше з указаних стадій або ознак. Таким чином, даний опис слід розглядати в усіх проілюстрованих і необмежуваних аспектах, де обсяг винаходу визначений формулою винаходу, що додається, і у винахід слід включати всі зміни, що перебувають у межах значення й діапазону еквівалентності.

Кожне з різних посилань, що цитуються впродовж всього опису, повністю включене в даний опис за допомогою посилання.

Наведений вище опис має бути зрозумілим повніше із посиланням на наведені нижче Приклади. Такі Приклади, проте, є лише ілюстративними для способів здійснення даного винаходу на практиці й не призначені для обмеження обсягу даного винаходу.

#### ОПИС ПРИКЛАДІВ ЗДІЙСНЕННЯ ВИНАХОДУ

##### Приклад 1

Дія терапії 5 мг і 10 мг уліпристалу на аденоміоз

##### 1. Клінічне дослідження

Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження, що оцінює ефект довгострокового (13 тижнів) перорального введення 5 мг або 10 мг уліпристалу пацієнткам з важкою менструальною кровотечею й болем, включало 5 пацієнток, що страждають на аденоміоз.

Ці пацієнтки включали жінок у віці 36 років або старше, в яких був діагностований аденоміоз на основі МРВ (магнітно-резонансній візуалізації), але відсутність проявів маткових фіброїдів.

Пацієнток рандомізували таким чином: 1 пацієнтка отримувала щодобове лікування плацебо (відповідне зовнішньому вигляду пігулки Esmya) і препаратом заліза 80 мг/добу, 2 пацієнтки отримували щодобову дозу 5 мг уліпристалу (Esmya®) і препарат заліза 80 мг/добу, і 2 пацієнтки отримували щодобову дозу 10 мг уліпристалу (Esmya®) і препарат заліза 80 мг/добу протягом 13 тижнів.

##### 2. Оцінювані параметри

Різні параметри оцінювали перед лікуванням (етап включення) і після закінчення лікування (13 тижнів):



- Бал за шкалою ГОВК (графічна оцінка величини менструальної крововтрати) дає оцінку менструальної крововтрати. Цей бал вимірювали перед лікуванням і продовжували вимірювати аж до 13 тижня лікування. Бал нормальної менструальної кровотечі складає не більше 75. Аномальна кровотеча (менорагія) характеризується балом ГОВК більше 100. Що вище цей бал, то гірше кровотеча.

- Об'єм матки оцінювали перед лікуванням (об'єм матки на етапі включення), і відсоток зміни об'єму матки реєстрували після закінчення лікування (тиждень 13).

- Як міра сенсорних, афективних розмірів і розмірів інтенсивності болю використовували анкету SF-MPQ, частину А (коротка форма анкети вираженості болю за Мак-Гіллом, англ. Short form Mc Gill Pain questionnaire). Біль оцінювали перед лікуванням, і зміну реєстрували після закінчення лікування (тиждень 13). (Примітка: що нижчий цей бал, то він кращий).

- Анкета SF-MPQ частина В (коротка форма анкети вираженості болю за Мак-Гіллом) використовували при оцінці болі за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) перед лікуванням, і зміну реєстрували після закінчення лікування (тиждень 13). (Примітка: що нижчий цей бал, то він кращий).

- Анкета нездужань (анкета якості життя, характерної при захворюванні), що оцінює якість життя, використовували перед лікуванням, і зміну реєстрували після закінчення лікування (тиждень 13). (Примітка: що нижчий цей бал, то він кращий).

- Рівень Hb (гемоглобіну) вимірювали перед лікуванням і після закінчення лікування (Примітка: що нижчий цей бал, то він кращий).

### 3. Результати

Результати дослідження представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Доза уліпристалу	0	5 мг	5 мг	10 мг	10 мг
Пацієнт №	126 / 1384	130 / 1368	142 / 1036	148 / 1427	154 / 1240
Вік (років)	45	41	48	36	48
ГОВК на етапі включення	186	232	994	624	536
ГОВК на тижні 13	273	0	0	0	0
Зміна ГОВК	+87	-232	-994	-624	-536
Об'єм матки на етапі включення	208,7	338,5	210,9	364,8	161,6
% зміни об'єму матки на тижні 13	+9,5 %	-21,5 %	+0,4 %	36,4 %	-32,0 %
SF-MPQ частина А на етапі включення	27	6	1	3	14
Зміна на тижні 13	-14	-5	0	-2	-14
SF-MPQ частина В (ВАШ) на етапі включення	50	11	31	48	93
Зміна на тижні 13	+25	-7	-6	-43	-93
Опит нездужання, етап включення	15	8	11	21	14
Зміна на тижні 13	-1	-5	-9	-20	-12
Hb (г/дл) на етапі включення	9,6	10	9,4	9,1	9,1
Hb на тижні 13	13,9	13,5	14	13,6	12,1
Операція	Лапаротомічна гістеректомія	Без операції	Без операції	Лапаротомічна гістеректомія	Без операції

3.1. Всі чотири пацієнтки, проліковані уліпристалом, мали поліпшення відносно болю в порівнянні з пацієнткою, пролікованою плацебо, на основі вимірювання SF-MPQ частина В (ВАШ). У пацієнток, пролікованих дозою 10 мг уліпристалу, полегшення болю було кращим у порівнянні з пацієнтками, що отримували 5 мг уліпристалу. Для обох пацієнток спостерігали

вельми істотне поліпшення відносно болю при дозі, що становить 10 мг улїпристалу, і в однієї з цих пацієнток спостерігали повну відсутність болю.

3.2. Всі чотири пацієнтки, проліковані 5 мг або 10 мг улїпристалу, мали бал ГОВК, рівний 0, після закінчення лікування (тиждень 13) (повна відсутність кровотечі, тобто аменорея), тоді як у пацієнтки, пролікованої плацебо, менструальна крововтрата на тиждень 13 збільшилася (зміна +87).

3.3. % зміни об'єму матки на тиждень 13 для пацієнток, пролікованих улїпристалом, складав +36,4 % для однієї пацієнтки і +0,4 %, -21,5 % і -32 % для інших пацієнток. Пацієнтка, пролікована плацебо, мала відсоток зміни в об'ємі матки на тиждень 13, що становить +9,5 %. Серед 4 пацієнток, пролікованих улїпристалом, у двох з них об'єм матки зменшився в порівнянні з пацієнткою, пролікованою плацебо.

3.4. У всіх чотирьох пацієнток спостерігали істотне поліпшення якості життя в порівнянні з пацієнткою, пролікованою плацебо.

3.5. Рівні Hb дозволили виявити, що в усіх чотирьох пацієнток, пролікованих улїпристалом, а також у пацієнтки, пролікованої плацебо, рівень Hb збільшився після закінчення лікування, відповідно до того факту, що всі пацієнтки отримували супутню терапію препаратом заліза (1 пігулка, що містить 80 мг заліза, один раз на добу, Tardyferon®), а також з відсутністю крововтрати в пацієнток, пролікованих улїпристалом ацетатом, на тиждень 13. Проте такі самі результати спостерігали в пацієнток, пролікованих лише улїпристалом.

#### Приклад 2

Дія терапії 5 мг і 10 мг улїпристалу на біль у пацієнток з аденоміозом або ендометріозом

#### 1. Клінічне дослідження

Подвійне сліпе, рандомізоване дослідження, що оцінює ефект довгострокового перорального введення 5 мг або 10 мг улїпристалу пацієнткам з важкою менструальною кровотечею й болем.

Контрольна група складалася з пацієнток, пролікованих агоністом ГНВГ.

Ці пацієнтки включали жінок у віці 36 років або старше з діагностикою маткових фіброїдів і аденоміозу або ендометріозу, діагностованих за допомогою ультразвукового дослідження.

Пацієнтка 210/5252 (кандидат, що страждає на аденоміоз) отримувала добову дозу 5 мг улїпристалу (Esmya®) протягом 13 тижнів і проходила спостереження аж до тижня 38. Міомектомія за допомогою лапаротомії була проведена після відвідин на тиждень 13.

Пацієнтка 281/5214 (кандидат, що страждає на ендометріоз) отримувала добову дозу 5 мг улїпристалу (Esmya®) протягом 13 тижнів і проходила спостереження аж до тижня 38.

Пацієнтка 210/5095 (кандидат, що страждає на аденоміоз) отримувала добову дозу 10 мг улїпристалу (Esmya®) протягом 13 тижнів і проходила спостереження аж до тижня 38. Гистеректомія за допомогою лапаротомії була проведена після відвідин на тиждень 13.

Пацієнтка 210/5308 (кандидат, що страждає на ендометріоз) отримувала добову дозу 10 мг улїпристалу (Esmya®) протягом 13 тижнів і проходила спостереження аж до тижня 38. Міомектомія за допомогою лапаротомії була проведена після відвідин на тиждень 13.

Міомектомію за допомогою лапароскопії й гістероскопії проводили між відвідинами на тиждень 26 і 38.

Пацієнтка 250/5090 (кандидат, що страждає на ендометріому) отримувала добову дозу 10 мг улїпристалу (Esmya®) протягом 13 тижнів і проходила спостереження аж до тижня 38.

#### 2. Результати

Результати дослідження представлені в таблиці 2 нижче.

Таблиця 2

UPA	Пацієнт	Вік (років)	Відвідини	A(SF-MPQ)		B(ВАШ)		ГОВК		Об'єм матки (см <sup>3</sup> )	% Зміни в об'ємі матки
				Бал +	CFB +	Бал	CFB+	Бал	CFB+		
5 мг	210/5252	37	Етап включення	12		43		225		236,1	
			Тиждень 5	14	-2	64	21	375	150		

			Тиждень 9	11	-1	57	14	283	58		
			Тиждень 13	9	-3	37	-6	124	-101	251,7	6,6
			Тиждень 17					H/B			
			Тиждень 26	8	-4	67	24	755	530		
			Тиждень 38	9	-3	70	27	271	46		
Міомектомія Лапаротомія після відвідин на тижні 13											
5 мг	281/5214	49	Етап включення	4		20		220		131,1	
			Тиждень 5	1	-3	3	-17	46	-174		
			Тиждень 9	0	-4	0	-20	0	-220		
			Тиждень 13	0	-4	0	-20	0	-220	159,1	21,3
			Тиждень 17					H/B		147,7	12,6
			Тиждень 26			73	53	52	-168	102,2	-21,2
			Тиждень 38	0	-4	0	-20	571	351	98,9	-24,6
Без операції											
10 мг	210/5095	49	Етап включення	14		88		860		368,5	
			Тиждень 5	0	14	0	-88	328	-532		
			Тиждень 9	0	14	0	-88	0	-860		
			Тиждень 13	0	-14	0	-88	0	-860	284,7	-33,8
			Тиждень 17	0	-14			H/B			
			Тиждень 26	0	-14	0	-88	0			
			Тиждень 38	0	-14	0	-88				

Продовження Таблиці 2

UPA	Пацієнт	Вік (років)	Відвідини	A(SF-MPQ)		B(ВАШ)		ГОВК		Об'єм матки (см <sup>3</sup> )	% Зміни в об'ємі матки
				Бал +	CFB +	Бал	CFB+	Бал	CFB+		
Гістеректомія лапароскопія після відвідин на тижні 13											
10 мг	210/5308	42	Етап включення	19		81		323		141,4	

			Тиждень 5	1	-18	2	-79	276	-47		
			Тиждень 9	15,9	-3,1	76	-5	173	-150		
			Тиждень 13	2	-17	1	-80	55	-268	125,4	-11,3
			Тиждень 17					H/B			
			Тиждень 26	7,1	-11,9	7	-74	1192	869		
			Тиждень 38	4	-15	6	-75	25	-298		
Міомектомія Гістероскопія після відвідин на тижні 13, Міомектомія Лапароскопія; Гістероскопія після відвідин між тижнями 26 і 38											
10мг	250/ 5090	41	Етап включення	30		71		354		185,8	
			Тиждень 5	21	-9	50	-21	369	15		
			Тиждень 9	4	-26	4	-67	0	-354		
			Тиждень 13	13	-17	34	-37	0	-354	176,2	-5,2
			Тиждень 17					H/B		145,8	-21,5
			Тиждень 26	11	-19	39	-32	355	1	173,6	-6,6
			Тиждень 38	8	-22	30	-41	272	-82	ND	ND

Без операції, УЗІ проведене через 15 дів після відвідин на тижні 38 (процедура на тижні 38 не проводилася у зв'язку з місячними у пацієнтки)

2.1. У всіх чотирьох пацієнок, пролікованих улїпристалом (281/5214, 210/5095, 210/5308, 250/5090), виявлялося поліпшення відносно болю на тижні 5, 9, 13 в порівнянні з етапом включення. Дані, отримані для пацієнтки 210/5095, особливо релевантні, починаючи з 5-го тижня ця пацієнтка зовсім не відчувала болю, а, починаючи з тижня 9, у неї навіть зовсім не було кровотечі.

Ці дані демонструють ефективність улїпристалу при зменшенні болю й кровотечі в пацієнок, що страждають на аденоміоз і маткові фіброїди, причому результати порівнянні з операцією.

2.2. Все 3 пацієнтки (281/5214, 210/5095, 250/5090), проліковані 5 мг або 10мг улїпристалу, мали бал ГОВК, рівний 0 (аменорея), після закінчення лікування (тиждень 13), тоді як у пацієнтки, пролікованої плацебо (приклад 1), менструальна крововтрата на тижні 13 збільшилася (зміна +87). Пацієнтка 210/5308 мала значення ГОВК 55 на тижні 13, що вважають нормальною менструальною кровотечею (ГОВК при нормальній менструальній кровотечі складає менше 75).

2.3. З 4 пацієнок у 3 пацієнок (210/5095, 210/5308, 250/5090) об'єм матки зменшився на тижні 13 в порівнянні з етапом включення.

Приклад 3

Аналіз печінкової токсичності улїпристалу

1. Клінічне дослідження

Подвійне сліпе, рандомізоване дослідження, що оцінює ефект довгострокового перорального введення 5 мг або 10 мг улїпристалу пацієнткам з важкою менструальною кровотечею й болем.

Аналіз гепатобіліарних розладів і безпеки для печінки був проведений для всіх пацієнок.

Підсумовування діапазонів значень біохімічних параметрів представлено в таблиці 4.

Дана звітна таблиця ілюструє збільшене число суб'єктів з 3 терапевтичних груп, у яких були підвищені рівні АСТ (аспартаттрансамінази), АЛТ (аланінтрансамінази) і загального білірубину в процесі дослідження.

Ці дані включені в таблицю 3 нижче:

Таблиця 3

Підсумовування біохімічних показників за межами нормального діапазону  
(вибірка для оцінки безпеки)

Лабораторний параметр	Статус у період терапії	Тиждень	Уліпристал 5 мг (n=97)	Уліпристал 10 мг (n=103)	Агоніст ГнВГ (n=101)
АСТ	Відвідини на етапі включення (нормальний)		95 (97,9 %)	100 (97,1 %)	97 (96,0 %)
	Високий 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 %)
	Низький не КЗ	5	0	0	0
		9	0	0	0
		13	0	0	0
		17	0	0	0
АЛТ	Відвідини на етапі включення (нормальний)		94 (96,9 %)	100 (97,1 %)	98 (97,0 %)
	Високий 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 %)
	Високий не КЗ	17	2 (2,1 %)	4 (3,9 %)	3 (3,0 %)
	Високий КЗ	17	0	0	1 (1,0 %)
	Низький не КЗ	5	0	0	0
		9	0	0	0
		13	0	0	0
		17	0	0	0
Загальний білірубін	Відвідини на етапі включення (нормальний)		92 (94,8 %)	102 (99,0 %)	98 (97,0 %)
	Високий не КЗ	5	2 (2,1 %)	3 (2,9 %)	0
	Високий КЗ	5	0	0	1 (1,0 %)
	Високий 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 %)
	Низький не КЗ	5	0	0	0
		9	0	0	0
		13	0	0	0
		17	0	0	0

АСТ – аспартаттрансаміназа, АЛТ – аланінтрансаміназа, КЗ – клінічно значимий.

## 2. Результати

5 Слабо підвищені рівні трансаміназ були зареєстровані для декількох суб'єктів зі всіх 3 груп лікування; в цілому ці підвищення складали 2х верхню границю нормального діапазону (ВГН), були скороминущими й відновлювалися після лікування. Підвищені рівні трансаміназ не супроводжувалися підвищеними рівнями білірубіну. В чотирьох суб'єктів (по одному суб'єктові з кожної групи уліпристалу 5 мг і агоніст ГнВГ і у 2 суб'єктів з групи уліпристалу 10 мг) рівні як АСТ, так і АЛТ були підвищені вище 2х ВГН, але менш 3х ВГН для подальшого узяття зразків  
10 під час дослідження. В одного суб'єкта з групи агоніста ГнВГ були підвищені рівні прямого, непрямого й загального білірубіну впродовж дослідження, що не супроводжувалося підвищеними рівнями трансаміназ.

В результаті, у функціональних тестах печінки сигнали про які-небудь зміни, пов'язані з лікуванням, відсутні.

15 Крім того, при аналізі гепатобіліарних розладів і безпеки для печінки не виявлено даних, що свідчать про печінкову токсичність, на основі викликаних лікуванням побічних реакцій (TEAE, англ. Treatment Emergent Adverse Events), вказаних у клінічних дослідженнях.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

20

1. Застосування уліпристалу або будь-якого його метаболіту, вибраного з групи, що охоплює наступні сполуки: CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 і CDB-4183, при одержанні препарату для лікування болю, обумовленого зсувом ендометрія, де зазначений препарат містить уліпристал або його метаболіт для введення при щодобовому дозуванні в терапевтично ефективній  
25 кількості, що становить від 5 до 12 мг.

2. Застосування за п. 1, де зсув базального шару ендометрія призводить до аденоміозу або ендометріозу.

3. Застосування за п. 1 або 2, де біль вибраний із групи, що охоплює хронічний біль у тазовій ділянці, біль до і під час менструації, біль при статевому контакті, біль у нижній частині спини, болючу перистальтику кишечника, особливо під час менструації, та болюче сечовипускання під час менструації.

4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, де зазначений препарат представлено у формі пігулки.

5. Застосування за будь-яким з пп. 1-4, де добова доза уліпристалу або будь-якого його метаболіту складає приблизно 5 мг.

35 6. Застосування за будь-яким з пп. 1-4, де добова доза уліпристалу або будь-якого його метаболіту складає приблизно 10 мг.

7. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, де уліпристал або його метаболіт вводять протягом періоду від 1 до 120 діб.

8. Застосування уліпристалу або будь-якого його метаболіту, вибраного з групи, що охоплює наступні сполуки: CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 і CDB-4183, при одержанні препарату для зменшення або зупинки кровотечі в пацієнтки, яка страждає на зсув ендометрія, де зазначений препарат містить уліпристал або його метаболіт для введення при щодобовому дозуванні в терапевтично ефективній кількості, що становить від 5 до 12 мг.

9. Застосування уліпристалу або будь-якого його метаболіту, вибраного з групи, що охоплює наступні сполуки: CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 і CDB-4183, при одержанні препарату для запобігання або лікування анемії в пацієнтки, яка страждає на зсув ендометрія, де зазначений препарат містить уліпристал або його зазначений метаболіт для введення при щодобовому дозуванні в терапевтично ефективній кількості, що становить від 5 до 12 мг.

10. Застосування уліпристалу або будь-якого його метаболіту, вибраного з групи, що охоплює наступні сполуки: CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 і CDB-4183, при одержанні препарату для зменшення об'єму матки в пацієнтки, яка страждає на зсув ендометрія, де зазначений препарат містить уліпристал або його метаболіт для введення при щодобовому дозуванні в терапевтично ефективній кількості, що становить від 5 до 12 мг.

55 11. Набір для лікування та/або запобігання болю, обумовленого зсувом ендометрія, що містить уліпристал або будь-який його метаболіт, вибраний з групи, що охоплює наступні сполуки: CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 і CDB-4183, для введення при щодобовому дозуванні в терапевтично ефективній кількості, що становить від 5 до 12 мг, за необхідності з реагентами та/або інструкціями щодо застосування.

---

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601