

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036687**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.08

(21) Номер заявки
201890714

(22) Дата подачи заявки
2016.10.11

(51) Int. Cl. **A61K 31/167** (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/42 (2017.01)
A61P 15/08 (2006.01)
A61P 23/02 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ, СВЯЗАННОГО С ЭНДОМЕТРИОЗОМ, У СУБЪЕКТА ЖЕНСКОГО ПОЛА

(31) **1500425-2**

(32) **2015.10.23**

(33) **SE**

(43) **2018.09.28**

(86) **PCT/SE2016/000055**

(87) **WO 2017/069672 2017.04.27**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИСИФЕР АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Спира Джек (SE)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) **WO-A1-9835676**

WO-A1-0053183

WO-A1-2011145993

EDELSTAM, G. et al. "A new rapid and effective method for treatment of unexplained infertility". Human Reproduction. 2008, Vol. 23, Nr.4, pp 852-856.; abstract; page 853, column 1, line 1 - column 2, line 4; page 856, column 1, line 14 - line 24

MORAD, A.W.A., et al. "Prospective randomized study for hydrotubation with or without lidocaine before intrauterine insemination in unexplained infertility" Middle East Fertil. Soc. J. 2012, Vol. 17, pp 250-255; abstract; page 251, column 1, line 4 -line 33

US-A1-20020042132

WO-A1-03029447

WO-A1-9901114

WO-A1-9634599

(57) Предложена фармацевтическая композиция для лечения бесплодия, связанного с эндометриозом, у субъекта женского пола, по существу состоящая из местного анестетика амидного типа, выбранного из группы, состоящей из артикаина, бупивакаина, цинхокаина, этидокаина, левобупивакаина, лидокаина, мепивакаина, оксетакаина, прилокаина, ропивакаина, толикаина и тримекаина, человеческого альбумина; агента, регулирующего вязкость, выбранного из группы, состоящей из рекомбинантной гиалуроновой кислоты и комбинации рекомбинантной гиалуроновой кислоты и водорастворимого эфира целлюлозы; и воды. Также предложен способ лечения бесплодия, связанного с эндометриозом, путем введения композиции нуждающемуся в этом субъекту женского пола.

B1**036687****036687****B1**

Область техники

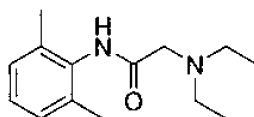
Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения бесплодия, такого как бесплодия, связанного с эндометриозом, и бесплодия неясного происхождения. Настоящее изобретение также относится к способу лечения путем применения указанной композиции и к способу ее получения.

Уровень техники

Существует множество биологических причин бесплодия. Например, бесплодие может быть вызвано аберрантными уровнями гормонов, или нарушенной овуляцией у женщины, или нарушенным образованием спермы у мужчины. Однако у большого количества пар диагностируют наличие бесплодия неясного происхождения. Искусственное оплодотворение часто рассматривают в качестве первого способа лечения для пар с диагнозом бесплодия неясного происхождения, когда эти пары находятся в списке ожидания для оплодотворения *in vitro* (ЭКО). Было показано, что пертубация, то есть продувание маточных труб, увеличивает шансы на беременность для пар с диагнозом бесплодия неясного происхождения и для пациентов, страдающих от бесплодия, у которых диагностирована ранняя стадия эндометриоза (Johnson et al. (2005), *Cochrane Database Syst Rev*, 18(2):CD003718).

Эндометриоз представляет собой гинекологическое заболевание, характеризующееся наличием ткани, которая гистологически идентична эндометрию, то есть мембране, выстилающей внутреннюю часть матки млекопитающего, вне полости матки. Эндометриоз связан с бесплодием, и у многих женщин с диагнозом бесплодия неясного происхождения эндометриоз может быть подлинной причиной.

Лидокаин (также называемый лигнокаином) является известным местным анестетиком, обладающим следующей химической формулой



Известно, что он обладает мембраностабилизирующими, антиаритмическими и противовоспалительными свойствами. В настоящей заявке термин "лидокаин" включает его фармацевтически приемлемые соли, такие как гидрохлорид, в форме которого его предпочтительно вводят. Лидокаин обладает мембраностабилизирующими, антиаритмическими и противовоспалительными свойствами. Было показано, что пертубация (продувание маточных труб) с низкими дозами лидокаина, предшествующая искусственному оплодотворению, увеличивает коэффициенты беременности у пар с диагнозом бесплодия неясного происхождения (Edelstam, G. et al. (2008), *Human Reproduction*, Vol. 23, No. 4, pp. 852-856).

В заявке на патент US 2002/00421132 A1 раскрыта водная добавка и культуральная среда, пригодная для культивирования гамет млекопитающих и эмбриональной ткани, включающая один или несколько человеческих альбуминов, ферментированную гиалуроновую кислоту и цитрат.

Гиалуроновая кислота, также известная как гиалуронат, представляет собой природный полимер повторяющихся дисахаридных фрагментов, состоящих из остатков N-ацетилглюкозамина и D-глюкуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота широко распределена по всему организму, в котором она способствует пролиферации и миграции клеток. Она также представляет собой компонент внеклеточной капсулы стрептококков группы А. Было установлено, что гиалуроновая кислота полезна в различных медицинских применениях.

Существует потребность в фармацевтических композициях и/или способах эффективного лечения бесплодия, например бесплодия, связанного с эндометриозом.

Задачи изобретения

Задачей изобретения является обеспечение фармацевтической композиции, которая повышает фертильность и которая может быть применена для лечения бесплодия, такого как бесплодия у пациента с поставленным диагнозом эндометриоза.

Дополнительные задачи изобретения состоят в том, чтобы обеспечить способ лечения бесплодия у пациента с поставленным диагнозом эндометриоза путем введения композиции вышеупомянутого типа нуждающемуся в этом человеку.

Другие задачи изобретения станут очевидными из нижеследующего раскрытия сущности изобретения, описания предпочтительных вариантов реализации изобретения и прилагаемой формулы изобретения.

Раскрытие сущности изобретения

Различные аспекты настоящего изобретения полностью раскрыты в прилагаемой формуле изобретения.

Согласно настоящему изобретению раскрыта композиция для лечения бесплодия, такого как бесплодие у пациента с поставленным диагнозом эндометриоза. Композицию по изобретению инъецируют или имплантируют в полость живота и таза, в частности инъецируют при помощи шприца для подкожных инъекций через шейку матки через маточные трубы, что также называют пертубацией.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая или состоящая из местного анестетика амидного типа или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из группы, состоящей из артикаина, бупивакаина, цинхокаина, этидокаина, левобупивакаина, лидокаина, мепивакаина, оксетакаина, прилокаина, ропивакаина, толикаина и тримекаина, че-

ловеческого альбумина и гиалуроновой кислоты и, при необходимости цитрата, глюкозы и/или аминокислоты (аминокислот), в водной среде, в частности в воде, или в порошкообразной форме для восстановления в водной среде, в частности в воде. Предпочтительно человеческий альбумин, или гиалуроновая кислота, или оба средства имеют рекомбинантное происхождение. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются перечисленными, гидрохлорид, гидробромид и сульфат. Лидокаин, в частности в форме его гидрохлорида, является предпочтительным местным анестетиком по изобретению. Другим предпочтительным местным анестетиком по изобретению является прилокаин.

Фармацевтическая композиция по изобретению более эффективна, чем известные в данной области техники композиции, содержащие водный раствор лидокаина или гидрохлорида лидокаина и неорганическую и/или органическую соль для регулирования осмотического давления, например раствор Рингера, содержащий хлорид натрия. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обеспечивает более высокий коэффициент фертильности, чем известные в данной области техники композиции содержащие лидокаин композиции вышеупомянутого типа.

Предпочтительная концентрация местного анестетика по изобретению, такого как лидокаин или гидрохлорид лидокаина, в фармацевтической композиции по изобретению составляет от 0,1 до 2,5 мг/мл, более предпочтительно от 0,3 до 1,5 мг/мл, наиболее предпочтительно примерно 1,0 мг/мл.

Для получения композиции по изобретению местный анестетик по изобретению, в частности лидокаин или гидрохлорид лидокаина, сухой или влажный, смешивали в произвольном порядке с человеческим альбумином и гиалуроновой кислотой и, при необходимости с цитратом, глюкозой и/или аминокислотой (аминокислотами).

Человеческий альбумин по настоящему изобретению предпочтительно имеет рекомбинантное происхождение. В фармацевтической композиции по настоящему изобретению рекомбинантный человеческий альбумин обладает рядом преимуществ перед человеческим сывороточным альбумином (ЧСА) природного происхождения. Применение рекомбинантного человеческого альбумина вместо ЧСА, полученного из плазмы/крови, устраняет потенциальный риск загрязнения фармацевтической композиции компонентами, полученными из крови, или инфекционными частицами. Кроме того, рекомбинантный белок менее вариабелен, чем белок, выделенный из биологического источника, например из крови. Таким образом, фармацевтические композиции, содержащие рекомбинантный человеческий альбумин, легче поддаются стандартизации. Получение рекомбинантного человеческого альбумина хорошо известно в данной области техники. Согласно одному варианту реализации изобретения рекомбинантный человеческий альбумин получают из генетически модифицированных дрожжей, полученных для экспрессии белка человеческого альбумина.

Предпочтительная концентрация человеческого альбумина в фармацевтической композиции по изобретению составляет от 0,1 до 20,0 мг/мл, более предпочтительно от 0,5 до 10,0 мг/мл.

Согласно предпочтительному аспекту изобретения фармацевтическая композиция содержит агент, регулирующий вязкость. Агент, регулирующий вязкость, по изобретению представляет собой агент, не обладающий фармакологическим действием в отношении состояния, подлежащего лечению. Кроме того, агент, регулирующий вязкость, по изобретению предпочтительно является биоразлагаемым.

Предпочтительным агентом, регулирующим вязкость, по изобретению является гиалуроновая кислота, причем данный термин включает ее фармацевтически приемлемые соли, такие как соли натрия, калия, магния или кальция. Наиболее предпочтительными являются соли натрия и гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота представляет собой мукополисахарид с высокой молекулярной массой.

Гиалуроновая кислота по настоящему изобретению предпочтительно имеет рекомбинантное происхождение. Как и в случае рекомбинантного человеческого альбумина, применение рекомбинантной гиалуроновой кислоты делает возможной стандартизацию и обеспечивает большую безопасность и стабильность фармацевтической композиции.

В заявке на патент US 2002/0042132 A1 раскрыто, что цитрат усиливает свойства рекомбинантного человеческого альбумина. В настоящем изобретении возможно применение любого цитрата, известного в данной области техники для применения в фармацевтических композициях и/или в культуральной среде. Примеры пригодного цитрата включают цитрат натрия, цитрат кальция, лимонную кислоту и их комбинацию. Предпочтительно применяют цитрат натрия. При необходимости, предпочтительная концентрация цитрата в фармацевтической композиции по изобретению составляет от 0,1 до 5,0 мМ/л, более предпочтительно от 0,1 до 1,0 мМ/л.

Согласно еще одному аспекту изобретения, указанная композиция содержит глюкозу.

В указанной композиции глюкоза регулирует осмотическое давление и представляет собой источник энергии. Содержание глюкозы предпочтительно составляет примерно 5 мас.%. Если необходимо, чтобы указанная композиция была изотонической по отношению к сыворотке крови, то содержание глюкозы выбирают соответственно, принимая во внимание вклад других компонентов в осмотическое давление.

Согласно способу по изобретению, указанную композицию вводят локально в нуждающуюся в ней ткань, а не системно.

Для получения композиции по изобретению местный анестетик амидного типа, в частности лидокаин или его фармацевтически приемлемые соли, и другие компоненты растворяют в воде.

Согласно одному варианту реализации изобретения фармацевтическая композиция по настоящему изобретению не содержит нерекомбинантных макромолекул или макромолекул животного или человеческого происхождения.

Согласно другому варианту реализации изобретения, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит агент, регулирующий вязкость, в дополнение к гиалуроновой кислоте для регулирования вязкости композиции. Преимущество фармацевтической композиции с более высокой вязкостью заключается в обеспечении длительного воздействия указанной фармацевтической композиции на обрабатываемую ткань по сравнению с фармацевтической композицией с более низкой вязкостью. Может быть применен любой фармацевтически приемлемый агент, регулирующий вязкость, известный в данной области техники. Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения, агент, регулирующий вязкость, представляет собой эфир целлюлозы, в частности гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ).

Вязкость указанной фармацевтической композиции предпочтительно доводят от 0,04 Па·с (40 сП) до 0,6 Па·с (600 сП), более предпочтительно от 0,1 Па·с (100 сП) до 0,4 Па·с (400 сП). При применении гиалуроновой кислоты в качестве единственного агента для регулирования вязкости в фармацевтической композиции по изобретению, предпочтительная концентрация гиалуроновой кислоты составляет от 0,02 до 2 мг/мл или 3 мг/мл, или 5 мг/мл, более предпочтительно от 0,1 до 1 мг/мл или от 0,2 до 0,8 мг/мл. При применении гиалуроновой кислоты в сочетании с эфиром целлюлозы, в частности ГПМЦ, в качестве агента, регулирующего вязкость, как концентрацию гиалуроновой кислоты, так и концентрацию эфира целлюлозы регулируют для обеспечения композиции с вышеуказанной предпочтительной вязкостью.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения бесплодия у человека, включающий обеспечение фармацевтической композиции согласно изобретению и введение ее количества указанному человеку, в частности в полость живота и таза или внутривнутрибрюшинно. Предпочтительным является внутривнутрибрюшинное введение через маточные трубы. Введение через маточные трубы может быть осуществлено, например, путем пертубации, как описано в Edelstam, G. et al. (2008), Human Reproduction, Vol. 23, No. 4, pp. 852-856; Wickström, K. et al. (2012), Human Reproduction, Vol. 27, No. 3, pp. 695-701). Количество вводимой композиции составляет от примерно 1 до примерно 40 мл, более предпочтительно от 2 до 25 мл. Человеку, подлежащему лечению, может, например, быть поставлен диагноз бесплодия неясного происхождения или диагноз эндометриоза.

Внутривнутрибрюшинное введение может быть осуществлено, например, путем инъекции композиции по изобретению в брюшинную полость с помощью шприца, путем инфузии в брюшинную полость с помощью катетера, путем хирургического депонирования в брюшной полости, путем трансдермального всасывания через стенку брюшной полости или путем подкожного депонирования. Препараты с длительным или замедленным высвобождением, известные в данной области техники, содержащие фармацевтическую композицию по изобретению, могут быть имплантированы путем хирургического вмешательства в брюшную полость или введены в нее путем инъекции, например, в форме микрочастиц, содержащих композицию или содержащих композицию, за исключением ее водного компонента, или они могут быть депонированы путем подкожного введения в полость живота. Трансдермальное всасывание может быть достигнуто, например, с помощью трансдермального ватного тампона с нанесенной на него композицией по изобретению. Вязкость композиции по изобретению для применения с указанным тампоном может исключительно быть существенно выше чем 0,6 Па·с (600 сП), например 1,0 (1000), или 2,0 Па·с (2000 сП), или даже выше.

Указанную композицию предпочтительно вводят в брюшинную полость в объеме от 5-10 до 20-40 мл, в частности примерно 10 или 20 мл.

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на ряд его предпочтительных примеров.

Подробное описание изобретения

Материалы

Исходный раствор лидокаина с концентрацией 0,5 мг/мл в ацетате Рингера получали следующим образом: NaCl (8,5 г), KCl (0,3 г), CaCl₂·H₂O (0,33 г) и лидокаин (0,5 г) растворяли в 800 мл воды для инъекций (WFI). pH доводили до 7,0 с помощью NaOH и добавляли воду до 1000 мл.

Исходный раствор лидокаина с концентрацией 1,0 мг/мл в ацетате Рингера получали следующим образом: NaCl (8,6 г), KCl (0,3 г), CaCl₂·H₂O (0,33 г) и лидокаин (1,0 г) растворяли в 800 мл WFI. pH доводили до 7,0 с помощью NaOH и добавляли воду до 1000 мл. Был приготовлен исходный раствор гиалуроновой кислоты (гель), содержащий 40 мг/мл гиалуроновой кислоты в WFI.

Пример 1.

Водные растворы, содержащие 1 мг/мл гиалуроновой кислоты, получали путем смешивания 0,1 мл исходного раствора гиалуроновой кислоты с 3,9 мл исходного раствора (выше) с концентрацией 0,5 мг/мл лидокаина или 1,0 мг/мл лидокаина в стеклянном флаконе. Растворы смешивали путем длительного перемешивания круговыми движениями при комнатной температуре. После перемешивания круговыми движениями в течение 30 мин исходный раствор гиалуроновой кислоты (гель) полностью не растворялся

в растворах лидокаина, но все еще присутствовал в виде геля.

Пример 2.

Методику проведения по примеру 1 повторяли при 37°C с отрицательным результатом, так как наблюдали прилипание геля гиалуроновой кислоты к стеклу флакона. Аналогичные эксперименты, выполненные с использованием пластиковых флаконов, дали подобные результаты.

Пример 3.

3,9 мл двух исходных растворов пипетировали в стеклянный флакон и нагревали до примерно 40°C. К раствору добавляли 0,1 мл раствора с концентрацией 40 мг/мл гиалуроновой кислоты для получения раствора с концентрацией 1 мг/мл гиалуроновой кислоты. Тщательно наблюдали, чтобы гиалуроновая кислота не прилипла к стеклу. Флаконы энергично перемешивали круговыми движениями в течение 2 мин. Проверка флаконов показала, что гиалуроновая кислота полностью растворилась.

Пример 4.

Были приготовлены исходные растворы, содержащие 0,5 мг/мл лидокаина или 1,0 мг/мл лидокаина, и их нагревали до примерно 40°C. В каждый из флаконов добавляли количество гиалуроновой кислоты, указанное в табл. 1. Соблюдали осторожность, чтобы не касаться стенок флаконов при добавлении гиалуроновой кислоты. После перемешивания круговыми движениями в течение примерно 5 мин гель во всех флаконах растворился. Водный раствор, содержащий 16 мг/мл лидокаина, был похож на мягкое желе, и его было сложно выдавливать через шприц для подкожных инъекций. При концентрации 8 мг/мл раствор был вязким, но легким в обращении и для выдавливания через шприц для подкожных инъекций того же калибра. Осмолярность растворов проверяли с применением микроосмометра Fiske Модель 210.

Таблица 1. Консистенция жидкости в растворах для пертубации, содержащих гиалуроновую кислоту

Растворы для пертубации, полученные из исходных растворов А и В

А. Гиалуроновая кислота 40 мг/мл	0,2 доли	0,4 доли	0,8 доли	1,6
долей				
В. Лидокаин 0,5 мг/мл	3,8 долей	3,6 долей	3,2 долей	2,4
долей				
<i>Конечная концентрация гиалуроновой кислоты (мг/мл)</i>				
	2	4	8	16
Вязкость жидкости	Жидкость	Слегка		Вязкая
Гелеобразная		вязкая		
Осмолярность (мОсм/кг)	Не проверяли	265	246	Не
проверяли				

Пример 5.

Гиалуроновую кислоту заменяли на гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) в качестве агента, регулирующего вязкость. Было отмечено, что ГПМЦ также можно применять для регулирования вязкости, но при этом требуется больший объем. Получили исходный раствор 5% ГПМЦ в WFI.

Таблица 2. Консистенция жидкости в растворах для пертубации, содержащих гидроксипропилметилцеллюлозу

Растворы для пертубации, полученные из исходных растворов С и D

ГПМЦ	0,2	0,8	1,6	2,0
Лидокаин 0,5 мг/мл	3,8	3,2	2,4	
2,0				
<i>Конечная концентрация ГПМЦ (мг/мл)</i>				
	2,5	10	20	
25				
Вязкость жидкости	Жидкость	Жидкость	Жидкость	
Слегка вязкая				
Осмолярность (мОсм/кг)	Не проверяли	Не проверяли	329	325

Пример 6.

Раствор для пертубации (50 мл, табл. 3), содержащий глюкозу и альбумин, получали следующим образом.

NaCl (425 мг), CaCl₂·H₂O (16,5 мг), лидокаин (25 мг) и глюкозу (1,25 г) растворяли в стерильных условиях в 35 мл WFI в стеклянном стакане. Раствор нагревали до примерно 40°C. Добавляли альбумин (1 мл раствора с концентрацией 50 мг/мл ЧСА), и объединенные растворы перемешивали круговыми движениями до полного смешивания. Полученный прозрачный раствор стерилизовали путем пропускания через фильтр 0,4 мкм. Затем добавляли 10 мл исходного раствора стерильной гиалуроновой кислоты (геля), не допуская его прилипания к стенкам сосудов. Раствор аккуратно перемешивали круговыми движениями при 40°C. При полном растворении исходного раствора гиалуроновой кислоты (гель) в растворе лидокаина, pH доводили до 7,0 с помощью стерильного раствора 1 М NaOH, и раствор разбавляли с помощью WFI до 50 мл. Осмолярность измеряли, и определяли ее значение, равное 295 мОсм/кг. Раствор был разделен на аликвоты по 5 флаконам, каждый из которых содержал 10 мл. Указанные флаконы охлаждали и хранили в холодильнике при температуре от 4 до 8°C. Перед применением флаконы доводили до комнатной температуры.

Таблица 3. Композиция для пертубации, содержащая

	гиалуроновую кислоту (мг / 50 мл)	(мг/мл на флакон)
NaCl	425	8,5
KCl	15	0,3
CaCl ₂ ·H ₂ O	16,5	0,33
Лидокаин	25	0,5
Глюкоза	1250	25
Альбумин	50	1
Гиалуроновая кислота	400	8

Пример 7.

Сравнение композиции по изобретению с соответствующей композицией уровня техники, не содержащей альбумина, в гомологичной модели на мышах эндометриоза, индуцированного хирургическим вмешательством.

Задача исследования заключалась в оценке эффективности повышения фертильности за счет применения композиции по изобретению и соответствующей композиции известного уровня техники без альбумина ("композиция известного уровня техники") в модели аутотрансплантации эндометрия у самок мышей линии C57BL. В исследовании была применена композиция по изобретению, представленная в табл. 4.

Таблица 4. Композиция по изобретению, которая была применена в исследовании

Компонент	Количество (мг/мл)
Хлорид натрия	7,8
Хлорид калия	0,3
Хлорида кальция дигидрат	0,33
Лидокаина гидрохлорид	0,5
Альбумин	1,0
Гиалуроновая кислота	1,0
Гидроксид натрия	q.s., pH 7,0
Вода для инъекций	до 1,0 мл

Методика проведения. Исследование включало четыре группы из n = 5 самок мышей линии C57BL. Три группы подвергали односторонней резекции рога матки и аутотрансплантации эндометриоидной ткани, прилегающей к каскаду артерий брыжейки кишечника, в то время как одну группу подвергали только односторонней резекции рога матки, и она служила в качестве плацебо-контроля. Эстральный цикл самок животных синхронизировали до и после хирургической процедуры, и рецепторный потенциал оценивали визуально. Фертильность всех самок оценивали по успеху спаривания, и последующее определение размера помета выполняли через 6-7 недель после операционной процедуры. Лечение проводили раз в сутки неоднократно внутривбрюшинными инъекциями в течение трех дней подряд композицией по изобретению и композицией известного уровня техники двум группам из групп с проведенной аутотрансплантацией эндометрия непосредственно перед спариванием. Указанную композицию вводили в дозе на инъекцию 20 мл/кг массы тела, то есть в дозе 10 мг лидокаина/кг массы тела. Остальным двум группам вводили буферный контрольный раствор в одинаковых экспериментальных условиях, и указанные группы служили в качестве контрольных групп. Животных клинически наблюдали в течение периода до 10 недель. Смертность при лечении не была отмечена.

Результаты.

Самки из группы, которых лечили композицией по изобретению, демонстрировали повышенное увеличение массы тела, чем самки из других групп. Разница была еще больше, если учесть только животных, у которых отмечали наличие копулятивной пробки и/или предполагали беременность в период увеличения массы тела. Результаты показаны в табл. 4.

Таблица 4. Эффективность беременности за счет применения композиции по изобретению в модели на мышах линии C57BL

Операция (n)	Композиция	Беременные животные (№ /%)	Размер помета на животное / общее количество	Помет на беременное животное (среднее)	Помет на группу (среднее)
Индукцированный эндометриоз (5)	По изобретению	3 (60%)	5, 3, 4 (12)	4,0	2,4
Индукцированный эндометриоз(5)	Известного уровня техники	2 (40%)	3, 2 (5)	2,5	1,0
Индукцированный эндометриоз (5)	Плацебо	1 (20%)	3(2)	3,0	0,6
Ложнооперированный контроль(5)	Плацебо	2 (40%)	5, 6 (11)	5,5	2,2

Очевидно, что композиция по изобретению имела значительно более высокую эффективность, чем композиция известного уровня техники, причем обе композиции превосходили плацебо. Композиция по изобретению даже по меньшей мере была эквивалентна плацебо в ложнооперированном контроле. Таким образом, композиция по изобретению была способна восстанавливать фертильность до нормального уровня при наличии у самок эндометриоза.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения бесплодия, связанного с эндометриозом, у субъекта женского пола, содержащая или по существу состоящая из:

местного анестетика амидного типа, выбранного из группы, состоящей из артикаина, бупивакаина, цинхокаина, этидокаина, левобупивакаина, лидокаина, мепивакаина, оксетакаина, прилокаина, ропивакаина, толикаина и тримекаина, человеческого альбумина; агента, регулирующего вязкость, выбранного из группы, состоящей из рекомбинантной гиалуроновой кислоты и комбинации рекомбинантной гиалуроновой кислоты и водорастворимого эфира целлюлозы; воды.

2. Композиция по п.1, дополнительно содержащая цитрат, глюкозу и/или аминокислоту.

3. Композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что человеческий альбумин имеет рекомбинантное происхождение.

4. Композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что местный анестетик находится в форме его фармацевтически приемлемой соли.

5. Композиция по п.4, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль выбрана из гидрохлорида, гидробромида, сульфата.

6. Композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что местный анестетик представляет собой лидокаин или гидрохлорид лидокаина.

7. Композиция по любому из пп.1-6, содержащая от 0,1 мг/мл до 2,5 мг/мл местного анестетика, в частности примерно 1,0 мг/мл.

8. Композиция по любому из пп.1-7, содержащая от 0,1 мг/мл до 20,0 мг/мл рекомбинантного альбумина.

9. Композиция по любому из пп.1-8, содержащая от 0,02 мг/мл до 5,0 мг/мл гиалуроновой кислоты.

10. Композиция по любому из пп.2-9, содержащая от 0,1 мМ/л до 5,0 мМ/л цитрата.

11. Композиция по любому из пп.2-10, содержащая до примерно 5 мг/мл глюкозы.

12. Композиция по любому из пп.1-11, отличающаяся тем, что эфир целлюлозы представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ).

13. Композиция по любому из пп.1-12, дополнительно содержащая один или более ионов, выбранных из группы, состоящей из натрия, калия, магния, кальция, ацетата, хлорида, сульфата в указанной воде.

14. Применение композиции по любому из пп.1-13 для лечения бесплодия, связанного с эндометриозом, у субъекта женского пола.

15. Применение композиции по любому из пп.1-13 в лечении бесплодия, связанного с эндометриозом, для пертубации маточных труб.

16. Способ лечения бесплодия, связанного с эндометриозом, у субъекта женского пола, включающий обеспечение фармацевтической композиции по любому из пп.1-13; введение фармакологически эффективного количества указанной композиции в полость живота и таза субъекту женского пола.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что введение осуществляют путем пертубации маточных труб.

18. Способ по п.16, отличающийся тем, что введение осуществляют путем инфузии в брюшинную полость с помощью катетера.

19. Способ по п.16, отличающийся тем, что введение осуществляют путем инъекции в брюшинную полость с помощью шприца.

20. Способ по п.16, отличающийся тем, что введение осуществляют путем хирургического депонирования в брюшной полости.

21. Способ по п.16, отличающийся тем, что введение осуществляют путем трансдермального всасывания через стенку брюшной полости.

22. Фармацевтическая композиция для лечения бесплодия, связанного с эндометриозом, у субъекта женского пола, содержащая или по существу состоящая из:

местного анестетика амидного типа, выбранного из группы, состоящей из артикаина, бупивакаина, цинхокаина, этидокаина, левобупивакаина, лидокаина, мепивакаина, оксетакаина, прилокаина, ропивакаина, толикаина и тримекаина,

человеческого альбумина;

агента, регулирующего вязкость, выбранного из группы, состоящей из рекомбинантной гиалуроновой кислоты и комбинации рекомбинантной гиалуроновой кислоты и водорастворимого эфира целлюлозы;

представленная в сухой порошкообразной форме для восстановления водой.

23. Фармацевтическая композиция по п.22, отличающаяся тем, что сухая порошкообразная форма представляет собой криопреципитат и композиция дополнительно содержит один или более ионов, выбранных из группы, состоящей из натрия, калия, магния, кальция, ацетата, хлорида, сульфата, содержащихся в криопреципитате.

24. Композиция с замедленным высвобождением для лечения бесплодия, связанного с эндометриозом, у субъекта женского пола, содержащая или по существу состоящая из:

местного анестетика амидного типа, выбранного из группы, состоящей из артикаина, бупивакаина, цинхокаина, этидокаина, левобупивакаина, лидокаина, мепивакаина, оксетакаина, прилокаина, ропивакаина, толикаина и тримекаина,

человеческого альбумина;

агента, регулирующего вязкость, выбранного из группы, состоящей из рекомбинантной гиалуроновой кислоты и комбинации рекомбинантной гиалуроновой кислоты и водорастворимого эфира целлюлозы;

включенная в биоразлагаемую пористую полимерную микрочастицу или микрочастицу, содержащую биоразлагаемую полимерную оболочку.

25. Композиция по п.24, отличающаяся тем, что пористый полимер или полимерная оболочка содержит биоразлагаемый полимер, выбранный из полилактида, полигликолида, поли[лактид-ко-гликолида].



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
