

**УКРАЇНА****(19) UA (11) 121971 (13) C2**  
**(51) МПК****A61K 31/137** (2006.01)**A61K 31/138** (2006.01)**A61P 19/10** (2006.01)**МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ****(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2017 00302</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Стайнер Мітчелл (US), Фіш Гаррі (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>23.07.2015</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>АСПЕН ПАРК ФАРМАСУТИКАЛС, ІНК., 30 Springdale Road, Scarsdale, NY 10583, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.08.2020</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>62/028,540</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2009/0215738 A1, 27.08.2009 SZUTU, M et al., "Pharmacokinetics of intravenous clomiphene isomers.", Br. J. Clin. Pharmac., vol. 27, (19890000), pages 639 - 640, URL: <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.1989.tb03430.x/pdf">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.1989.tb03430.x/pdf</a> , (20150916), XP055312587 [Y] 1-7, 8/1-7, 9/1-7, 10/1-7, 11/1-7, 12-18, 19/12-18, 20/12-18, 21/12-18, 22/12-18 * ; page 639, column 1, paragraph 1 * US 2012/0157539 A1, 21.06.2012 WO 03/047504 A2, 12.06.2003 EP 1 574 212 A1, 14.09.2005 R. T. TURNER ET AL, "Differential Responses of Estrogen Target Tissues in Rats Including Bone to Clomiphene, Enclomiphene, and Zuclomiphene", ENDOCRINOLOGY, US, (19980901), vol. 139, no. 9, doi:10.1210/en.139.9.3712, ISSN 0013-7227, pages 3712 - 3720, XP055312493 [X] 1-7 * page 3713, column 1, paragraphs 1-3 * * page 3715, column r, paragraph 2 * * figure 3; tables 1-5 * * page 3718, column r, paragraph 2 * US 4894373 A, 16.01.1990
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>24.07.2014</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.07.2017, Бюл.№ 13</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.08.2020, Бюл.№ 16</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ <b>PCT/US2015/041761, 23.07.2015</b>	

**(54) ЛІКУВАННЯ ВИКЛИКАНИХ АНТИАНДРОГЕННОЮ ТЕРАПІЄЮ ПРИПЛІВІВ ТА ОСТЕОПОРОЗУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЦИС-КЛОМІФЕНУ****(57) Реферат:**

Винахід стосується: 1) способу лікування викликаного антиандрогенною терапією остеопорозу, переломів кісток, втрат мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та/або припливів у пацієнта чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози; 2) способу профілактики викликаного антиандрогенною терапією остеопорозу, переломів кісток, втрати мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та/або припливів у пацієнта чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози; 3) способу стримування або пригнічення викликаного

**UA 121971 C2**

антиандрогенною терапією остеопорозу, переломів кісток, втрати мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та/або припливів у пацієнта чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози; та 4) способу зменшення ризику розвитку викликаного антиандрогенною терапією остеопорозу, переломів кісток, втрати мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та/або припливів у пацієнта чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози, і який полягає у введенні пацієнту фармацевтичної композиції, яка містить цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль.

Винахід стосується профілактики та лікування викликаного антиандрогенною терапією остеопорозу, переломів кісток та/або втрати мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та припливів у чоловіків, які страждають на рак передміхурової залози. Докладно кажучи, винахід стосується способу лікування, профілактики, стримування, пригнічення або зменшення ризику розвитку викликаного антиандрогенною терапією остеопорозу, перелому кісток та/або втрати МЩКТ та припливів у чоловіків, які страждають на рак передміхурової залози, і який полягає у введенні цис-кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі пацієнту чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози.

Рак передміхурової залози є одним з найбільш часто діагностованих у США нешкіряних чоловічих захворювань на рак. Одним з підходів до лікування раку передміхурової залози є антиандрогенна терапія (ААТ). Чоловічий статевий гормон тестостерон стимулює ріст ракових клітин передміхурової залози, та таким чином він в основному сприяє розвитку раку передміхурової залози. Метою антиандрогенної терапії є зниження тестостеронового стимулювання ракових клітин передміхурової залози. У здорової людини тестостерон виробляють яєчка у відповідь на стимулювання від гормонального сигналу, який має назву "лютеїнізуючого гормону" (ЛГ), який, в свою чергу, отримує стимулювання від гонадотропін-рилизинг-гормону (ГнРГ). Антиандрогенну терапію здійснюють або хірургічним шляхом із застосуванням двосторонньої орхієктомії або хімічним шляхом із застосуванням агоністів ГнРГ або антагоністів з нестероїдними антиандрогенами (або без них), як-то бікалутамід або ензалутамід або інгібіторів ліази, як-то абіратерон.

Сучасні дослідження вказують на те, що рання антиандрогенна терапія (ААТ) у пацієнтів з мікрометастатичним станом захворювання дійсно може продовжити їх життя [Messing E M, et al. (1999), N Engl J Med 34, 1781-1788; Newling (2001), Urology 58 (Suppl 2A), 50-55]. Крім того, ААТ було застосовано у численних нових клінічних умовах, включаючи неoad'ювантну терапію перед радикальною простатектомією, довготривалу ад'ювантну терапію для пацієнтів з високим ризиком рецидиву захворювання після хірургічного втручання або курсу променевої терапії, неoad'ювантну терапію для курсу променевої терапії та лікування біохімічного рецидиву після хірургічного втручання або курсу променевої терапії [Carroll, et al. (2001), Urology 58, 14; Horwitz EM, et al. (2001), Int J Radiat Oncol Biol Phys March 15; 49(4), 947-56]. Отже, багато пацієнтів, хворих на рак передміхурової залози отримують ААТ-терапію або стають потенційними кандидатами для її застосування. Крім того, ці пацієнти можуть більш раніше та більш триваліше, ніж у минулому, отримувати курс ААТ, який у деяких випадках може тривати до 10 років або більше.

На жаль, ААТ має значні несприятливі побічні дії, як-то припливи, остеопороз, зниження м'язової маси, депресія та інші зміни настрою, втрата лібідо та еректильна дисфункція [Stege R (2000), Prostate Suppl 10, 38-42]. Отже, пов'язані з ААТ ускладнення зараз в значній мірі сприяють захворюваності, а в деяких випадках призводять до загибелі пацієнтів, які страждають від раку передміхурової залози.

Припливи відрізняються суб'єктивним відчуттям зростання температури в обличчі та тулубі та супроводжуються розширенням кровоносних судин шкіри, переважно судин обличчя, шиї та кінцівок. Цей стан, як правило, супроводжується рясним потовиділенням. Після введення агоністів або антагоністів ГнРГ відбувається різке зниження концентрації сироваткового лютеїнізуючого гормону та фолікулостимулюючого гормону та швидке та стійке зниження концентрації тестостерону та естрогену в крові, що призводить до вивільнення катехоламінів гіпоталамуса, зокрема норадреналіну, які негативно впливають на центр терморегуляції в верхньому відділі гіпоталамуса, що призводить до ненормального та поганого регулювання периферичних судин та виникнення припливів та потовиділення. (Khan et al. 2014, Trends Urol. Men's Health 5(1), 31-33).

Очікується, що до 80 % пацієнтів будуть зазнавати припливи під час ААТ, та до 27 % пацієнтів повідомили про це, як про найбільш проблемні побічні дії. Більшість пацієнтів будуть продовжувати відчувати ці симптоми, доки вони отримують ААТ. Припливи також можуть значно впливати на якість життя пацієнтів. Беручи до уваги, що вплив ААТ може тривати протягом всього життя в паліативних умовах та може також тривати від двох до трьох років в умовах ад'ювантної терапії, слід зазначити, що існує необхідність у лікуванні всіх цих супутніх побічних дій та у ефективному вирішенні цієї проблеми з метою поліпшення дотримання режиму лікування та якості життя (огляд див. у Khan 2014).

Добре відомо, що мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) у чоловіків знижується з віком. Зниження показників мінерального вмісту та щільності кісткової тканини корелює зі зниженням сили кісток та збільшує їх схильність до руйнування. Молекулярні механізми плейотропних дій статевих гормонів у нерепродуктивних тканинах зараз лише починають

ставати зрозумілими, але ясно, що фізіологічні концентрації андрогенів та естрогенів відіграють важливу роль у підтримці кісткового гомеостазу на протязі всього життєвого циклу. Отже, андрогенна або естрогенна недостатність призводить до зростання швидкості ремоделювання кісткової тканини, що нахиляє рівновагу між резорбцією та утворенням нової кісткової тканини в бік резорбції, що сприяє загальній втраті кісткової маси. Природне зниження рівня статевих гормонів в зрілості у чоловіків (безпосереднє зниження андрогенів, а також більш низькі рівні естрогену, отримані внаслідок периферичної ароматизації андрогенів) пов'язано з крихкістю кісток. Крім того, важливою побічною дією у чоловіків, які страждають від раку передміхурової залози та зазнають ААТ є розвиток втрати кісткової маси, який призводить до розвитку остеопорозу та переломів кісток. Втрата МЩКТ відбувається в більшості пацієнтів, які лікуються з допомогою ААТ протягом 6 місяців.

Відповідно існує термінова потреба у нових іновативних підходах як на рівні фундаментальної науки, так і на клінічних рівнях з метою зниження частоти викликаних антиандрогенною терапією припливів, остеопорозу та переломів кісток у чоловіків, які страждають на рак передміхурової залози та лікуються з допомогою ААТ.

У одному втіленні винахід стосується способу лікування пацієнта, який страждає на розлад, вибраний з групи, яка складається з остеопорозу, переломів кісток, втрати мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та припливів, який полягає у введенні зазначеному пацієнту ефективною кількістю фармацевтичної композиції, яка містить цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль.

У одному втіленні винахід стосується способу лікування пацієнта з припливами, який полягає у введенні зазначеному пацієнту цис-кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі.

У одному втіленні винахід стосується способу профілактики припливів у пацієнта, який полягає у введенні зазначеному пацієнту цис-кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі.

У одному втіленні винахід стосується способу стримування або пригнічення припливів у пацієнта, який полягає у введенні зазначеному пацієнту цис-кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі.

У одному втіленні винахід стосується способу зменшення ризику розвитку припливів у пацієнта, який полягає у введенні зазначеному пацієнту цис-кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі.

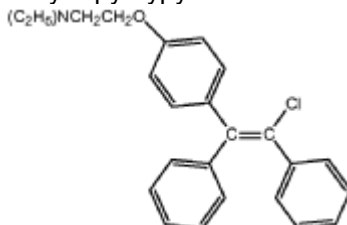
У одному втіленні цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль вводять з добовою дозою, яка складає приблизно 5 мг. У іншому втіленні цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль вводять з добовою дозою, яка складає приблизно 15 мг. У іншому втіленні цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль вводять з добовою дозою, яка складає приблизно 25 мг. У іншому втіленні цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль вводять з добовою дозою, яка складає приблизно 50 мг.

Винаходом передбачено безпечний та ефективний спосіб лікування, профілактики, стримування, пригнічення або зменшення ризику розвитку викликаного антиандрогенною терапією остеопорозу, перелому кісток та/або втрати МЩКТ та припливів та цей спосіб є особливо корисним для лікування пацієнтів чоловічої статі, які страждають на рак передміхурової залози та мають підвищений ризик розвитку викликаного антиандрогенною терапією остеопорозу, перелому кісток та/або втрати МЩКТ та припливів.

Цей винахід надає: 1) спосіб лікування пацієнта з припливами; 2) спосіб профілактики припливів у пацієнта; 3) спосіб стримування або пригнічення припливів у пацієнта; 4) спосіб зменшення ризику розвитку припливів у пацієнта; 5) спосіб лікування викликаного антиандрогенною терапією остеопорозу у пацієнта чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози; 6) спосіб профілактики викликаного антиандрогенною терапією остеопорозу у пацієнта чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози; 7) спосіб стримування або пригнічення викликаного антиандрогенною терапією остеопорозу у пацієнта чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози; 8) спосіб зменшення ризику розвитку викликаного антиандрогенною терапією остеопорозу у пацієнта чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози; 9) спосіб лікування викликаного антиандрогенною терапією втрати МЩКТ у пацієнта чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози; 10) спосіб профілактики викликаного антиандрогенною терапією втрати МЩКТ у пацієнта чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози; 11) спосіб стримування або пригнічення викликаного антиандрогенною терапією втрати МЩКТ у пацієнта чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози; 12) спосіб зменшення ризику розвитку викликаного антиандрогенною терапією втрати МЩКТ у пацієнта чоловічої статі, який страждає на рак

передміхурової залози; 13) спосіб лікування викликаного антиандрогенною терапією перелому кісток у пацієнта чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози; 14) спосіб профілактики викликаного антиандрогенною терапією перелому кісток у пацієнта чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози; 15) спосіб стримування або пригнічення викликаного антиандрогенною терапією перелому кісток у пацієнта чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози; 16) спосіб зменшення ризику розвитку викликаного антиандрогенною терапією перелому кісток у пацієнта чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози шляхом введення пацієнту цис-кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі.

Цис-кломіфен має наступну хімічну структуру:



Цис-кломіфен (відомий також, як цикломіфен).

Зараз цис-кломіфен є в наявності на ринку, як компонент препарату CLOMID®, який є сумішшю двох енантіомерів, транс-кломіфену та цис-кломіфену з відношенням транс- та цис-форми, яке складає приблизно 50:50-70:30. З цих двох форм більш естрогенним є цис-кломіфен. Суттєво чистий цис-кломіфен та його фармацевтично прийнятні солі зараз є добре відомими у цій галузі (див., наприклад, Патент США № 3848030, включений сюди шляхом посилання) та, крім того, навіть якщо б вони були б не дуже відомими в цій галузі, то способи, з допомогою яких їх може бути отримано добре відомі будь-якому пересічному фахівцеві. Під "суттєво чистим" мається на увазі цис-кломіфен, масова частка транс-кломіфену в якому складає менш, ніж 10 % на основі загальної маси енантіомерної суміші, переважно менш, ніж 5 %, переважно менш, ніж 2 % та більш переважно ця сполука містить лише сліди транс-кломіфену.

Однією з головних побічних дій препарату CLOMID®, як зазначено у інструкції до пакування, є припливи, отже цей препарат не лікує ці припливи. Винахідниками неочікувано виявлено, що естрогенний ізомер цис-кломіфену може лікувати та запобігати появі припливів, остеопорозу та переломів кісток. Зазначеними способами передбачено введення цис-кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі.

У іншому втіленні винаходом передбачено введення суттєво чистого кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі.

У іншому втіленні винаходом передбачено введення кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі, збагачених цис-кломіфеном у порівнянні з препаратом CLOMID®. Отже, у цьому втіленні винаходом передбачено введення кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі, що містить цис- та транс-ізомери цієї сполуки у відношенні транс:цис в межах 49:51-0:100, переважно 25:75-0:100, більш переважно 10:90-0:100.

У іншому втіленні винаходом передбачено введення кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі з масовою часткою цис-кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі, яка складає приблизно 100 %. В цьому контексті під висловом "масова частка цис-кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі, яка складає приблизно 100 %" мається на увазі, що призначена для введення композиція містить транс-ізомер, масова частка якого складає менш, ніж 2 % та переважно ця сполука містить лише сліди транс-ізомеру.

Винаходом також передбачено різні втілення з межами дозування цієї сполуки. У одному втіленні це дозування знаходиться в межах 1-80 мг/добу. У іншому втіленні це дозування знаходиться в межах 5-80 мг/добу. У іншому втіленні це дозування знаходиться в межах 35-66 мг/добу. У іншому втіленні це дозування знаходиться в межах 20-80 мг/добу. У іншому втіленні це дозування знаходиться в межах 20-60 мг/добу. У іншому втіленні це дозування знаходиться в межах 40-60 мг/добу. У іншому втіленні це дозування знаходиться в межах 45-60 мг/добу. У іншому втіленні це дозування знаходиться в межах 15-25 мг/добу. У іншому втіленні це дозування знаходиться в межах 55-65 мг/добу. У одному втіленні це дозування складає 5 мг/добу. У іншому втіленні це дозування складає 15 мг/добу. У іншому втіленні це дозування складає 25 мг/добу. У іншому втіленні це дозування складає 50 мг/добу.

Відповідно, у одному втіленні винахід стосується способу лікування пацієнта з припливами, який полягає у введенні зазначеному пацієнту цис-кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі з дозуванням, яке складає приблизно 5-50 мг на добу.

У одному втіленні винахід стосується способу профілактики припливів у пацієнта, який полягає у введенні зазначеному пацієнту цис-кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі з дозуванням, яке складає приблизно 5-50 мг на добу.

У одному втіленні винахід стосується способу стримування або пригнічення припливів у пацієнта, який полягає в введенні пацієнту цис-кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі з дозуванням, яке складає приблизно 5-50 мг на добу.

У одному втіленні винахід стосується способу зменшення ризику розвитку припливів у пацієнта, який полягає у введенні зазначеному пацієнту цис-кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі з дозуванням, яке складає приблизно 5-50 мг на добу.

У одному втіленні цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль вводять з добовою дозою, яка складає приблизно 5 мг. У іншому втіленні цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль вводять з добовою дозою, яка складає приблизно 15 мг. У іншому втіленні цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль вводять з добовою дозою, яка складає приблизно 25 мг. У іншому втіленні цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль вводять з добовою дозою, яка складає приблизно 50 мг.

Припливи виникають через порушення функції терморегуляції, оскільки прояви викликаних ААТ низьких рівнів тестостерону та естрогену мають вигляд потіння та ознобу з різною частотою та інтенсивністю (від помірних до тяжких проявів). Помірні або тяжкі припливи можуть викликати неспроможність пацієнта здійснювати звичайну повсякденну активну діяльність та є однією з головних причин недотримання пацієнтами режиму призначеної протиракової антиандрогенної терапії.

Остеопороз є системним скелетним захворюванням, яке відрізняється низькою масою кісткової тканини та погіршенням її якості з супутнім зростанням крихкості кісткової тканини та сприятливості до переломів. У пацієнтів з остеопорозом спостерігають порушення міцності кісток, що призводить до підвищення ризику перелому. Остеопороз призводить до вичерпування запасів кальцію та білкового колагену, які звичайно існують у здоровій кістковій тканині, внаслідок чого виникають або порушення якості цієї тканини або зниження її щільності. Уражені остеопорозом кістки можуть ламатися навіть внаслідок незначних падінь або травм, які звичайно не можуть викликати переломів кісток. Ці переломи можуть виникати у вигляді тріщин (перелом шийки стегна) або руйнувань (як-то компресійний перелом хребта). Звичайними місцями викликаних остеопорозом переломів кісток є хребет, стегна та зап'ястя, хоча слід зазначити, що переломи також можуть виникати в інших ділянках скелету.

Мінеральна щільність кісткової тканини є вимірним підрахунком її істинної маси. Абсолютна величина кісткової тканини, як було виміряно із застосуванням МЩКТ звичайно корелює з її міцністю та здатністю витримувати вагу. Подібно до того, як вимірювання тиску крові може допомогти передбачити ризик виникнення інсульту, вимірювання МЩКТ може передбачити ризик виникнення перелому.

У одному втіленні мінеральну щільність кісткової тканини може бути виміряно із застосуванням відомих способів картування її мінерального вмісту. Щільність кісткової тканини стегна, хребта, зап'ястя або п'яткової кістки може бути виміряно з допомогою різних способів. Бажаним способом вимірювання МЩКТ є двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DXA), з допомогою якої може бути виміряно мінеральну щільність кісткової тканини стегна, зап'ястя, передньо-заднього відділу хребта та бокових відділів хребців. Вимірювання у будь-якому місці буде передбачувати загальний ризик виникнення перелому, але найкращим передбаченням перелому в певному місці є інформація, отримана з цього місця.

Для вимірювання МЩКТ хребта також застосовують кількісну комп'ютерну томографію. Див., наприклад, книгу "Nuclear Medicine: "Quantitative Procedures" ("Медична радіологія: процедури кількісного аналізу", by Wahner H W, Dunn W L, Thorsen H C, et al., опубліковану видавництвом Toronto Little, Brown & Co., 1983, (див. стор. 107-132), статтю під назвою "Assessment of Bone Mineral Part 1" ("Аналіз мінерального вмісту кісткової тканини (ч.1)", Journal of Nuclear Medicine, стор. 1134-1141, (1984) та іншу статтю під назвою "Bone Mineral Density of The Radius" ("Мінеральна щільність кісткової тканини променевої кістки", Journal of Nuclear Medicine Vol. 26, No. 11, (1985) Nov., стор. 13-39. Реферативні тези, присвячені застосуванню гамма-камер для вимірювання МЩКТ можна знайти у виданнях а) S. Hoory et al., Radiology, Vol. 157(P), p. 87 (1985) та (b) C. R. Wilson et al., Radiology, Vol. 157(P), p. 88 (1985).

Винаходом передбачено безпечний та ефективний спосіб лікування, профілактики, стримування, пригнічення або зменшення ризику розвитку викликаного антиандрогенною терапією остеопорозу та/або втрати МЩКТ, та цей спосіб є особливо корисним для лікування пацієнтів чоловічої статі, які страждають на рак передміхурової залози та мають збільшення випадків припливів (від помірних до тяжких), викликаних через ризик розвитку спричиненого

антиандрогенною терапією остеопорозу. У одному втіленні пацієнт чоловічої статі є ссавцем. У іншому втіленні пацієнт чоловічої статі є людиною.

Крім того, антиестрогени, представлені тут цис-кломіфеном та його фармацевтично прийнятними солями є ефективними у лікуванні, стримуванні або пригніченні остеогенезу, який супроводжує втрату кісткової тканини. Термін "остеогенез" має відношення до зниження кальцифікації або щільності кісткової тканини. Цей термін охоплює всі скелетні системи, в яких відмічено наявність такого стану.

Як тут передбачено, винахід стосується застосування цис-кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі для лікування, профілактики, стримування, пригнічення або зменшення ризику розвитку викликаного антиандрогенною терапією остеопорозу та/або втрати МЩКТ дозою приблизно 5-50 мг на добу. Отже, в одному втіленні способи винаходу полягають у застосуванні цис-кломіфену. У іншому втіленні способи винаходу полягають у застосуванні фармацевтично прийнятної солі цис-кломіфену.

Винахід стосується "фармацевтично прийнятних солей" амінозаміщених сполук з органічними та неорганічними кислотами, наприклад, лимонною кислотою та хлористоводневою кислотою. Також винахід стосується N-оксидів амінозамісника.

Фармацевтичні композиції.

У одному втіленні способи за винаходом полягають у застосуванні фармацевтичної композиції, яка містить цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій. Цю фармацевтичну композицію вводять пацієнту чоловічої статі, який страждає на рак передміхурової залози, для лікування та/або профілактики викликаного антиандрогенною терапією остеопорозу та/або втрати МЩКТ, а також для стримування або пригнічення викликаного антиандрогенною терапією остеопорозу та/або втрати МЩКТ та/або для зменшення ризику розвитку викликаного антиандрогенною терапією остеопорозу та/або втрати МЩКТ у пацієнта чоловічої статі.

Як тут застосовано, під терміном "фармацевтична композиція" мається на увазі "терапевтично ефективна кількість" активного інгредієнта, тобто цис-кломіфену та/або його фармацевтично прийнятної солі разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем. Вираз "терапевтично ефективна кількість", як тут застосовано, має відношення до такої кількості, яка забезпечить надання лікувальної дії для вибраного стану та схеми введення.

Фармацевтичні композиції, які містять цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль може бути введено пацієнту з допомогою будь-якого відомого фахівцям у цій галузі способу, як-то шляхом парентерального, парапухлинного, внутрішньопухлинного, трансмукозального, трансдермального, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, внутрішньошкірного, підшкірного, внутрішньочеревинного, інтравентрикулярного, інтракраніального або інтравагінального введення.

У одному втіленні фармацевтичні композиції вводять перорально, отже їх отримують в формі, яка є прийнятною для перорального введення, тобто у вигляді твердого або рідкого препарату. Прийнятні тверді форми препаратів для перорального введення включають таблетки, капсули, пілюлі, гранули, кульки тощо. Прийнятні рідкі форми препаратів для перорального введення включають розчини, суспензії, дисперсії, емульсії, масла тощо. В одному втіленні винаходу цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль отримують в капсулі. Відповідно до цього втілення, композиції за винаходом на додачу до цис-кломіфену та/або його фармацевтично прийнятної солі також містять активну сполуку та інертний носій або розріджувач у твердій желатинізованій капсулі.

Також у іншому втіленні фармацевтичні композиції вводять шляхом внутрішньовенної, внутрішньоартеріальної, інтраназальної або внутрішньом'язової ін'єкції рідкого препарату. Прийнятні рідкі препарати включають розчини, суспензії, дисперсії, емульсії, масла тощо. У одному втіленні фармацевтичні композиції вводять внутрішньовенно, отже їх отримують в формі, яка є прийнятною для внутрішньовенного введення. У іншому втіленні фармацевтичні композиції вводять внутрішньоартеріально, отже їх отримують в формі, яка є прийнятною для внутрішньоартеріального введення. У іншому втіленні фармацевтичні композиції вводять внутрішньом'язово, отже їх отримують в формі, яка є прийнятною для внутрішньом'язового введення.

Також у іншому втіленні фармацевтичні композиції вводять місцево до поверхонь тіла, отже їх отримують в формі, яка є прийнятною для місцевого введення. Прийнятні для місцевого введення композиції включають гелі, мазі, креми, лосьйони, краплі тощо. У разі місцевого введення, цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль отримують та застосовують у вигляді розчинів, суспензій або емульсій у фізіологічно прийнятному розріджувачі з або без

фармацевтично прийнятної носія.

Також у іншому втіленні фармацевтичні композиції вводять у вигляді супозиторіїв, наприклад, ректальних або уретральних супозиторіїв. Також у іншому втіленні фармацевтичні композиції вводять шляхом підшкірної імплантації гранули лікарського засобу. У додатковому

втіленні ця гранула забезпечує контрольоване вивільнення цис-кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі протягом певного періоду часу.

У іншому втіленні може бути здійснено доставляння активної сполуки у везикулі, зокрема у ліпосомі (див. Langer, Science 249: 1527-1533 (1990); Treat et al., в книзі "Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer" ("Застосування ліпосом у терапевтичному лікуванні інфекційних хвороб та раку"), Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, див. також стор. 317-327 в тій самій книзі).

Як тут застосовано, "фармацевтично прийнятні носії або розріджувачі" добре відомі фахівцям в цій галузі. Ці носії або розріджувачі можуть бути твердими носіями або розріджувачами для твердих композицій, рідкими носіями або розріджувачами для рідких композицій або їх сумішами.

Тверді носії/розріджувачі включають, але без обмеження, камедь, крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль), цукор (наприклад, лактозу, маніт, сахарозу, декстрозу), целюлозний матеріал (наприклад, мікрокристалічну целюлозу), акрилат (наприклад, поліметилакрилат), карбонат кальцію, оксид магнію, тальк або їх суміші.

Для рідких композицій, фармацевтично прийнятні носії можуть бути водними або неводними розчинами, суспензіями, емульсіями або маслами. Прикладами неводних розчинників є пропіленгліколь, поліетиленгліколь та ін'єкційні органічні естери, як-то етилолеат.

Водні носії включають воду, спиртові/водні розчини, емульсії або суспензії, включаючи фізіологічний розчин та буферизовані середовища. Прикладами масел є олії рослинного чи тваринного походження та оливи, отримані з нафти або синтетичного походження, наприклад, арахісове масло, соєве масло, мінеральна олива, оливкова олія, соняшникова олія та риба'чий жир.

Носії для парентерального введення (для підшкірної, внутрішньовенної, внутрішньоартеріальної або внутрішньом'язової ін'єкції) включають розчин хлориду натрію, декстрозу Рінгера, декстрозу та хлорид натрію, лактат Рінгера та жирні олії. Внутрішньовенні носії включають рідкі та поживні наповнювачі, електролітні наповнювачі, як-то наповнювачі на основі декстрози Рінгера тощо. Також прикладами є стерильна рідина, як-то вода та масло, з або без додавання поверхнево-активної речовини та інших фармацевтично прийнятних ад'ювантів. Бажаними рідкими носіями, особливо для ін'єкційних розчинів, головним чином є вода, фізіологічний розчин, водна декстроза та споріднені цукрові розчини та гліколі, як-то пропіленгліколь або поліетиленгліколь. Прикладами масел є олії рослинного чи тваринного походження та оливи, отримані з нафти або синтетичного походження, наприклад, арахісове масло, соєве масло, мінеральне масло, оливкова олія, соняшникова олія та риба'чий жир.

Також композиції можуть додатково містити в'язівники (наприклад, аравійську камедь, кукурудзяний крохмаль, желатин, карбомер, етилцелюлозу, гуарову камедь, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, повідон), дезінтегруючі агенти (наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінову кислоту, діоксид кремнію, кроскармелозу натрію, кросповідон, гуарову камедь, натрію крохмальгліколят), буфери (наприклад, Tris-HCL, ацетат, фосфат) з різним рН та іонною силою, добавки, призначені для запобігання поверхневого поглинання, як-то альбумін або желатин, детергенти (наприклад, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68 або солі жовчної кислоти), протеазні інгібітори, поверхнево-активні речовини (наприклад, натрію лаурилсульфат), підсилювачі проникності, солюбілізатори (наприклад, гліцерин, поліетилен-гліцерин), антиоксиданти (наприклад, аскорбінову кислоту, натрію метабісульфіт, бутильований гідроксианізол), стабілізатори (наприклад, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропіл-метилцелюлозу), засоби, які збільшують в'язкість (наприклад, карбомер, колоїдний діоксид кремнію, етилцелюлозу, гуарову камедь), підсолоджувачі (наприклад, аспартам, лимонну кислоту), консерванти (наприклад, тімеросал, бензиловий спирт, парабени), мастила (наприклад, стеаринову кислоту, стеарат магнію, поліетиленгліколь, лаурилсульфат натрію), засоби для підвищення плинності (наприклад, колоїдний діоксид кремнію), пластифікатори (наприклад, діетілфталат, триетилцитрат), емульгатори (наприклад, карбомер, гідроксипропілцелюлозу, лаурилсульфат натрію), полімерні покриття (наприклад, поллоксамер або поллоксамін), покриття та плівкоутворюючі засоби (наприклад, етилцелюлозу, акрилати, поліметакрилат) та/або ад'юванти.

У одному втіленні зазначені тут фармацевтичні композиції є композиціями з контрольованим вивільненням, тобто композиціями, в яких вивільнення цис-кломіфену та/або його



фармацевтично прийнятної солі відбувається протягом певного періоду часу після введення. Композиції з контрольованим або з уповільненим вивільненням включають препарати, призначені для ліпофільного депонування (наприклад, жирні кислоти, олії, віски). У іншому втіленні композиція є призначеною для негайного вивільнення, тобто є композицією, в якій весь

5 цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятна сіль вивільнюється негайно після введення. У іншому втіленні фармацевтичну композицію може бути доставлено у систему з контрольованим вивільненням. Наприклад, цей засіб може бути введено із застосуванням внутрішньовенної інфузії, призначеної для вживлення осмотичної помпи, трансдермального пластиря, ліпосом або інших шляхів введення. В одному втіленні може бути застосовано помпу (див. Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). У іншому втіленні може бути застосовано полімерні матеріали. У іншому втіленні систему з контрольованим вивільненням може бути розміщено в безпосередній близькості від терапевтичної цілі, тобто мозку, отже це вимагає лише застосування фракції системної дози (див., наприклад, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release ("Медичні застосування уповільненого вивільнення"), supra, vol. 2, стор. 115-138 (1984). Інші системи з контрольованим вивільненням розглянуто в огляді у виданні Langer (Science 249: 1527-1533 (1990)).

Композиції також можуть містити включення активного матеріалу у або на препаратах частинок полімерних сполук, як-то полімолочна кислота, полігліколева кислота, гідрогелі тощо або включення активного матеріалу у ліпосомах, мікроемульсіях, мицелах, одношарових або багатшарових везикулах, "тінях" еритроцитів або сферопластах. Такі композиції будуть впливати на фізичний стан, розчинність, стабільність, швидкість вивільнення *in vivo* та на швидкість кліренсу *in vivo*.

Винаходом також передбачено композицію частинок, яка є покритою полімерами (наприклад, поллоксамерами або поллоксамінами) та сполуку, приєднану до антитіл, спрямованих до тканеспецифічних рецепторів, лігандів або антигенів або приєднану до лігандів тканеспецифічних рецепторів.

Винаходом також передбачено сполуки, модифіковані шляхом ковалентного прикріплення водорозчинних полімерів, як-то поліетиленгліколю, кополімерів поліетиленгліколю та поліпропіленгліколю, карбоксиметилцелюлози, декстрану, полівінілового спирту, полівінілпіролідону або поліпроліну. Відомо, що ці модифіковані сполуки виявляють суттєво триваліший час напівжиття в крові після внутрішньовенної ін'єкції, ніж відповідні немодифіковані сполуки (Abuchowski et al., 1981; Newmark et al., 1982; та Katre et al., 1987). Подібні модифікації також можуть підвищувати розчинність сполуки у водному розчині, усувати агрегацію, посилювати її фізичну та хімічну стійкість та значно зменшити імуногенність та реакційну здатність. В результаті може бути досягнуто бажаної біологічної активності *in vivo* шляхом введення таких аддуктів полімеру зі сполукою, яке є менш частим або здійснено в менших дозах, ніж у разі немодифікованої сполуки.

Отримання фармацевтичних композицій, які містять активний компонент добре відомо в цій галузі та його можна здійснити, наприклад, з допомогою процесів змішування, гранулювання або отримання таблеток. Активний терапевтичний інгредієнт часто змішують з наповнювачами, які є фармацевтично прийнятними та сумісними з цим активним інгредієнтом. Для перорального введення цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль змішують з традиційними для цього додатками, як-то з носіями, стабілізаторами або інертними розріджувачами та перетворюють з допомогою загальноприйнятих способів на прийнятні для введення форми, як-то таблетки, таблетки з покриттям, тверді або м'які желатинові капсули та водні, спиртові або масляні розчини. Для парентерального введення цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль перетворюють на розчин, суспензію або емульсію, при бажанні разом з речовинами, звичайними та прийнятними для цієї мети, наприклад, солюбілізаторами тощо.

50 Активний компонент може бути отримано у композиції у вигляді фармацевтично прийнятих нейтралізованих форм солей. Фармацевтично прийнятні солі включають кислотно-адитивні солі (утворені аміногрупою молекули), отримані з неорганічних кислот, наприклад, з соляної або фосфорної кислоти або з таких органічних кислот, як оцтова, щавлева, винна, мигдальна тощо.

Для застосування у медицині солі цис-кломіфену є фармацевтично прийнятними солями, проте інші солі також можуть бути корисними для отримання сполук за винаходом або їх фармацевтично прийнятих солей. Фармацевтично прийнятні солі сполук за винаходом включають кислотно-адитивні солі, які можна, наприклад, отримати шляхом змішування розчину сполуки за винаходом з розчином фармацевтично прийнятої кислоти, як-то соляної, сірчаної, метансульфонової, фумарової, малеїнової, бурштинової, оцтової, бензойної, щавлевої, лимонної, винної, вугільної або фосфорної кислоти.

У іншому втіленні термін "контактування" означає те, що цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль за винаходом введено пацієнту, який отримує лікування та що цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятна сіль може вступати в контакт *in vivo* з рецептором андрогену.

Як тут застосовано, термін "лікування" включає також профілактичне лікування та лікування ремісії розладу. Як тут застосовано, терміни "зменшення", "стримування" та "пригнічення" мають власне загальноприйняте значення, як зменшення або зниження. Як тут застосовано, термін "прогресія" означає збільшення стосовно поширення або тяжкості, розвитку, росту або погіршення. Як тут застосовано, під терміном "рецидив" мається на увазі повернення захворювання після ремісії.

Як тут застосовано, термін "введення" має відношення до приведення пацієнта в контакт з цис-кломіфеном та/або його фармацевтично прийнятною сіллю за винаходом. Як тут застосовано, введення може бути здійснено *in vitro*, тобто у досліджуваній пробірці або *in vivo*, тобто у клітинах або тканинах живих організмів, наприклад, людини. У одному втіленні винахід стосується введення пацієнту сполук за винаходом.

У одному втіленні способи за винаходом полягають у застосуванні цис-кломіфену та/або його фармацевтично прийнятної солі, як єдиного активного інгредієнту.

Проте обсяг цього винаходу також охоплює способи гормональної терапії, призначені для лікування раку передміхурової залози, для затримання розвитку раку передміхурової залози та для профілактики та/або лікування рецидиву раку передміхурової залози, які полягають у застосуванні цис-кломіфену та/або його фармацевтично прийнятної солі у поєднанні з одним або кількома терапевтичними засобами. Ці засоби включають, але без обмеження: агоністи та антагоністи ГнРГ, антиандрогени зворотної дії (як-то бікалутамід, флутамід, ензалутамід та ARN-509), інгібітори ліази (абіратерон), інші антиестрогени, протиракові лікарські засоби, інгібітори 5-альфа-редуктази, інгібітори ароматази, прогестини, селективні модулятори андрогенних рецепторів (SARMS) або засоби, які діють із застосуванням інших ядерних гормональних рецепторів.

Отже, у одному втіленні способи за винаходом полягають у застосуванні композицій та фармацевтичних композицій, які містять цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль у поєднанні з агоністом або антагоністом ГнРГ. У іншому втіленні способи за винаходом полягають у застосуванні композицій та фармацевтичних композицій, які містять цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль у поєднанні з антиандрогеном зворотної дії. У іншому втіленні способи за винаходом полягають у застосуванні композицій та фармацевтичних композицій, які містять цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль у поєднанні з антиестрогеном. У іншому втіленні способи за винаходом полягають у застосуванні композицій та фармацевтичних композицій, які містять цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль у поєднанні з протираковим лікарським засобом. У іншому втіленні способи за винаходом полягають у застосуванні композицій та фармацевтичних композицій, які містять цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль у поєднанні з інгібітором 5-альфа-редуктази. У іншому втіленні способи за винаходом полягають у застосуванні композицій та фармацевтичних композицій, які містять цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль у поєднанні з інгібітором ароматази. У іншому втіленні способи за винаходом полягають у застосуванні композицій та фармацевтичних композицій, які містять цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль у поєднанні з прогестином. У іншому втіленні способи за винаходом полягають у застосуванні композицій та фармацевтичних композицій, які містять цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль у поєднанні з SARM. У іншому втіленні способи за винаходом полягають у застосуванні композицій та фармацевтичних композицій, які містять цис-кломіфен та/або його фармацевтично прийнятну сіль у поєднанні з засобом, який діє із застосуванням інших ядерних гормональних рецепторів.

Фармацевтично ефективну кількість цис-кломіфену або його фармацевтично прийнятної солі вводять пацієнтам протягом ефективного періоду часу, переважно, протягом 2-х років та переважно в безперервному режимі (протягом решти життя пацієнта). Наприклад, цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль вводять щоденно дозою 5-10 мг раз на день або двічі на день для отримання бажаного зниження частоти припливів, отже це може дати вказівку про те, чи потрібно здійснювати коригування дози.

Наступні приклади наведено з метою більш повної ілюстрації бажаних втілень винаходу та їх жодним чином не потрібно тлумачити, як обмеження широкого обсягу цього винаходу.

#### ПРИКЛАДИ

Приклад 1: Лікування припливів.

Через шкідливі дії тестостерону на рак передміхурової залози, "золотим стандартом"

лікування прогресуючого раку передміхурової залози є хірургічна або хімічна кастрація пацієнта. Однак, отримані низькі рівні тестостерону та естрогену можуть мати значні побічні дії, включаючи втрати кісткової тканини, які призводять до остеопорозу та переломів кісток, а також припливи. Небажана дія припливів є перш за все питанням якості життя, проте часто відмічають, що припливи є головною причиною недотримання пацієнтом режиму протиракового терапевтичного лікування, включаючи ААТ-терапію у пацієнтів чоловічої статі.

Пацієнти чоловічої статі, які хворіли на прогресуючий рак передміхурової залози та страждали на викликані ААТ-терапією жару припливи, отримували щоденно дози у 25 мг цитрату цис-кломіфену (приблизно 100 % цис-ізомеру) протягом принаймні трьох місяців. Було проаналізовано частоти та тяжкості припливів на початку досліджень та після трьох місяців лікування.

Приклад 2: Дія цис-кломіфену на метаболізм кісткової тканини.

Пацієнти чоловічої статі, які хворіли на прогресуючий рак передміхурової залози та вживали ААТ-терапію протягом 6 місяців, отримували 50 мг/добу кломіфену, який суттєво знаходився в цис-формі. На 180 добу досліджень, маркери початкового метаболізму кісткової тканини, як-то сироваткової кістково-специфічної лужної фосфатази було порівняно з поточними значеннями, в тому числі з показниками МЩКТ шляхом двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA). Очікується, що цис-кломіфен має естрогенну дію на кісткову тканину, що сприятливо впливає на маркери її метаболізму та МЩКТ у пацієнтів чоловічої статі.

Методологію аналізу кісткової тканини можна здійснити, як описано у Патентній публікації США № 2004/0214898, доречний вміст якої включено як посилання.

Фахівцям в цій галузі слід взяти до уваги, що цей винахід не обмежується тим, що було певним чином показано та описано вище та його обсяг скоріше визначається нижченаведеною Формулою Винаходу.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування пацієнта, який страждає від розладу, вибраного з групи, яка складається з остеопорозу, переломів кісток, втрати мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та припливів, який полягає у введенні зазначеному пацієнту з цією метою ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль.

2. Спосіб за п. 1, в якому введення полягає у внутрішньовенному, внутрішньоартеріальному, інтраназальному розпиленні або у внутрішньом'язовій ін'єкції пацієнту цієї фармацевтичної композиції у рідкій формі; у підшкірному вживленні пацієнту гранули, яка містить цю фармацевтичну композицію; у пероральному введенні пацієнту цієї фармацевтичної композиції у рідкій або твердій формі або у місцевому застосуванні цієї фармацевтичної композиції на поверхні шкіри пацієнта.

3. Спосіб за п. 2, в якому фармацевтична композиція є гранулою, таблеткою, капсулою, розчином, суспензією, емульсією, еліксиром, гелем, кремом, супозиторієм або препаратом для парентерального введення.

4. Спосіб за п. 1, в якому цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль вводять дозою приблизно 5 мг на добу.

5. Спосіб за п. 1, в якому цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль вводять дозою приблизно 15 мг на добу.

6. Спосіб за п. 1, в якому цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль вводять дозою приблизно 25 мг на добу.

7. Спосіб за п. 1, в якому цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль вводять дозою приблизно 50 мг на добу.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, в якому розладом є остеопороз.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, в якому розладом є переломи кісток.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, в якому розладом є втрата мінеральної щільності кісткової тканини.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, в якому розладом є припливи.

12. Спосіб стримування, пригнічення або зменшення ризику розладу у пацієнта, який отримує антиандрогенну терапію, причому цей розлад вибрано з групи, яка складається з остеопорозу, переломів кісток, втрати мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та припливів, який полягає у введенні зазначеному пацієнту з цією метою ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль.

13. Спосіб за п. 12, в якому введення полягає у внутрішньовенному, внутрішньоартеріальному, інтраназальному розпиленні або у внутрішньом'язовій ін'єкції пацієнту цієї фармацевтичної

композиції у рідкій формі; у підшкірному вживленні пацієнту гранули, яка містить цю фармацевтичну композицію; у пероральному введенні пацієнту цієї фармацевтичної композиції у рідкій або твердій формі або у місцевому застосуванні цієї фармацевтичної композиції на поверхні шкіри пацієнта.

- 5 14. Спосіб за п. 12, в якому фармацевтична композиція є гранулою, таблеткою, капсулою, розчином, суспензією, емульсією, еліксиром, гелем, кремом, супозиторієм або препаратом для парентерального введення.
15. Спосіб за п. 12, в якому цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль вводять дозою приблизно 5 мг на добу.
- 10 16. Спосіб за п. 12, в якому цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль вводять дозою приблизно 15 мг на добу.
17. Спосіб за п. 12, в якому цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль вводять дозою приблизно 25 мг на добу.
18. Спосіб за п. 12, в якому цис-кломіфен або його фармацевтично прийнятну сіль вводять дозою приблизно 50 мг на добу.
- 15 19. Спосіб за будь-яким з пп. 12-18, в якому розладом є остеопороз.
20. Спосіб за будь-яким з пп. 12-18, в якому розладом є переломи кісток.
21. Спосіб за будь-яким з пп. 12-18, в якому розладом є втрата мінеральної щільності кісткової тканини.
- 20 22. Спосіб за будь-яким з пп. 12-18, в якому розладом є припливи.

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

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