



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020716A A2

HR P20020716A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 31/00**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 30.08.2002.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2003.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP01/01883

Datum podnošenja međunarodne prijave 20.02.2001.

(87) Broj međunarodne objave: WO 01/64193

Datum međunarodne objave 07.09.2001.

(31) Broj prve prijave: 0005257.1

(32) Datum podnošenja prve prijave: 03.03.2000.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

Pharmacia Italia S.p.A., Via Robert Koch 1.2, 20152 Milan, IT
Giorgio Massimini, Via Padre Carlo Vigevano, 26, 20081 Abbiategrasso
(Milan), IT
Robert Paridaens, Blauwborstjeslaan 13, 1160 Bruxelles, BE
Jean-Pierre Lobelle, Boereweg 11, 8730 Beernem, BE
Gabriella Piscitelli, Via Tantardini 7, 20136 Milan, IT
(74) Punomoćnik: **Silvije HRASTE, Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **HORMONSKA TERAPIJA KARCINOMA DOJKE**

(57) Sažetak: Opisano je da se eksemestan rabi kao prvi izbor za liječenje uznapredovalog, hormonski ovisnog karcinoma dojke s metastazama, posebice kod žena u postmenopauzi.

HR P20020716A A2

OPIS IZUMA

Ovaj se izum nalazi u području endokrine terapije za uznapredovali karcinom dojke s metastazama.

- 5 Karcinom dojke je najčešća dijagnoza za karcinom, te predstavlja drugi vodeći uzrok smrti kod američkih žena. U dijagnozi oko 5% žena ima metastazirani oblik bolesti.

Endokrina se terapija općenito dobro podnosi, a zbog pogodnog terapijskog indeksa predstavlja terapiju prvog izbora za žene koje imaju karcinom dojke s metastazama. Činjenica je da randomizirana ispitivanja pokazuju da nema nikakvog lošijeg djelovanja glede preživljavanja pacijentica koje su početno liječene endokrinom terapijom u odnosu na kemoterapiju. Do sada je standardno prvi lijek izbora u endokrinom terapiji bio tamoksifen. Do sada poznata činjenica da ostali terapijski agensi drugog izbora, u koje se ubrajaju inhibitori progesterona i aromataze, imaju više nuspojava u odnosu na tamoksifen.

15 Dobro dokumentirani štetni učinci tamoksifena bave se većinom reproduktivnim organima, a predmet najveće zabrinutosti predstavlja kancerogenost za endometrij. Također su objavljeni slučajevi okularne toksičnosti. U tim slučajevima uključene su interne kristalinične naslage, slabija oštrina vida, makularni edemi, keratopatija, te optički neuritis. U ostale nuspojave uključeni su na primjer valovi vrućine, anoreksija, nauzea, povraćanje, i kožni osip. Klinički i laboratorijski podaci ukazuju da tamoksifen smanjuje citotoksični učinak melfalana, ciklofosfamida i 5-fluorouracila.

20 Nadalje, kod oko 5% pacijentica sa metastazama na koži ili kostima, tamoksifen uzrokuje tumorsko "širenje" koje se manifestira povećanjem veličine i broja kožnih legija, te s time povezanih nelagoda, kao i povećanjem boli u kostima i/ili hiperkalcemijom. Takve se reakcije općenito javljaju nakon nekoliko dana odnosno tjedana nakon početka liječenja. Reakcije širenja mogu se pojaviti u kombinaciji s ostalom hormonskim terapeutima kao što su estrogeni, androgeni, progesteroni, te ablativni terapeuti.

30 S druge strane na primjer, ako se kao terapeutik prvog izbora kod karcinoma dojke s metastazama rabi inhibitor aromataze aminoglutetimid, to može dovesti do podjednako brzog odgovora kao kod tamoksifena. Nažalost, nuspojave aminoglutetimida su značajne, te se javljaju kod oko 35% pacijenata i zahtijevaju prekid liječenja kod oko 5%. Toksičnost se uglavnom očituje kao letargija (36%), prolazni makulopapularni osip (25%), vrtoglavica (15%) te nauzea i povraćanje (10%), uz sporadičnu mijelosupresiju koja je prijavljena kod manje od 1% pacijentica. Jačina i učestalost ovih nuspojava učinile su aminoglutetimid manje poželjnim u odnosu na tamoksifen kao endokrini lijek prvog izbora.

35 Sasvim iznenađujuće, izumitelji ovog izuma pronašli su da je inhibitor aromataze eksemestan aktivniji, kao i da se bolje podnosi od tamoksifena kao endokrini lijek prvog izbora kod uznapredovalog karcinoma dojke s metastazama.

Prema tome, prvi cilj ovog izuma je osigurati postupak za liječenje prvog izbora uznapredovalog, hormonski ovisnog karcinoma dojke s metastazama, što uključuje davanje terapijski učinkovite količine eksemestana ili farmaceutskog pripravka koji ga sadržava pacijentu kojem je potrebno takvo liječenje prvog izbora.

40 Slijedeći cilj izuma je osigurati uporabu eksemestana u preparatima farmaceutskih pripravaka za uporabu kao liječenje prvog izbora uznapredovalog, hormonski ovisnog karcinoma dojke s metastazama posebice kod žena u postmenopauzi.

45 Inhibitor aromataze eksemestan dobro je poznati spoj, na primjer objavljen je u US patentu 4,808,616. US 4,808,616 govori o uporabi eksemestana za liječenje uznapredovalog hormonski ovisnog karcinoma dojke. Međutim, sada se po prvi put eksemestan specifično opisuje kao endokrini agens prvog izbora za liječenje uznapredovalog, karcinoma dojke s metastazama.

50 Kao što je poznato, endokrini agens prvog izbora predstavlja prvi odabrani agens za liječenje pacijentica koje još nisu bili liječene endokrinim agensima (osim u slučajevima moguće adjuvantne terapije nakon kirurškog zahvata), pri čemu npr. endokrini agens trećeg izbora takav endokrini agens koji se primjenjuje kod pacijentica koje su prethodno liječene s barem dva hormonska agensa. Iz gore navedenog može se zaključiti da su kod pacijentice koja se liječi lijekom prvog izbora, a koji boluje od uznapredovalog karcinoma dojke s metastazama, stanja kao što su na primjer status hormonskog receptora, te raširenost bolesti, puno drugačija nego kod pacijentice koja se liječi lijekom drugog (ili trećeg) izbora, a koja boluje od uznapredovalog karcinoma dojke.

60 Dragocjena svojstva eksemestana kao endokrinog lijeka prvog izbora kod uznapredovalog karcinoma dojke s metastazama prikazana su na primjer pomoću slijedećeg randomiziranog ispitivanja u fazi II, kod ispitivanja aktivnosti i sigurnosti eksemestana (E) u dozi od 25 mg/dan per os u odnosu na tamoksifen (T) u dozi od 20 mg/dan per os kod liječenja prvog izbora uznapredovalog karcinoma dojke s metastazama (MBC) kod žena u postmenopauzi. Prema shemi ispitivanja, kod 97 nasumce odabranih pacijentica 63 (31 E i 32 T), te 76 (37 E i 39 T) evaluirali su se reakcija i

toksičnost. Karakteristike pacijentica izjednačavale su se tjedno. Šest i osam pacijentica u odjeljcima E i T dobile su adjuvant T.

Rezultati: Najučestaliji stupanj 2/3 nuspojava bili su umor (E 54%, T 12,8%), bolovi (E 10,8%, T 17,9%), valovi vrućine (E 2,7%, T 15,4%), znojenje (E 0%, T 10,3%), edemi (E 2,7%, T 7,7%), infekcija (E 5,4%, T 5,1%), nauzeja (E 2,7%, T 7,7%), dispneja (E 10,8%, T 7,7%), te dobivanje na težini (E 5,4%, T 5,1%).

Ustanovljeno je da je eksemestan značajno aktivniji u odnosu na tamoksifen kod MBC, kao što je prikazano u Tablici u nastavku.

	Eksemestan n = 31	Tamoksifen n = 32
Srednje vrijeme progresije, mjeseci	8,9	5,2
CR, %	9,7	3,1
CR + PR (OR), %	42	16
CR + PR + NC $\geq$ 6 mjeseci, %	58	31

U tablici CR označava potpunu remisiju, PR označava djelomičnu remisiju, NC označava da nema promjene, a OR označava objektivni odgovor.

U pogledu komparativnih kliničkih rezultata, te čak i iznad toga, mi možemo sa sigurnošću ustvrditi da je eksemestan aktivniji, te da se bolje podnosi u odnosu na standardni endokrini lijek prvog izbora tamoksifen.

Eksemestan je stoga sada sigurnije sredstvo koje služi kao endokrini agens prvog izbora za liječenje uznapredovalog karcinoma dojke s metastazama.

S farmakološkog stajališta, dragocjena biološka svojstva eksemestana mogu se vidjeti kod njegovog jedinstvenog mehanizma inaktivacije aromataze. Enzim aromataza (450_{arom}) predstavlja specifični oblik citokrom P450 hemoproteina koji se sastoji od P450 (hem) jedinice i peptidne jedinice. Enzim katalizira višestupanjsku reakciju koja dovodi do aromatizacije A prstena androgenog supstrata (većinom androstendion) do estrona, pri čemu je potrebno prisustvo kofaktora NADPH. Nakon ove enzimске reakcije, molekula enzima je ponovno sposobna obaviti novu aromatizaciju.

Mehanizam inhibicije aromataze eksemestanom opsežno je proučavan, te je pronađeno da taj spoj uzrokuje deaktivaciju enzima. Ustvari, eksemestan koji je strukturalno srodan prirodnom supstratu androstendionu, početno prepoznaje enzim aromatazu kao krivi supstrat, te dolazi do kompeticije s androstendionom na aktivnom mjestu enzima. Tada se spoj transformira (preko mehanizma koji ovisi o NADPH) u međuprodukt koji se ireverzibilno veže na enzim uzrokujući njegovu deaktivaciju (također poznatu kao suicidalna inhibicija). Tako je enzim definitivno deaktiviran, te je potrebna *de novo* sinteza enzima za produkciju estrona.

Kao što se ovdje rabi, pojam “terapeutski učinkovita (antineoplastička) količina” odnosi se na količinu koja je učinkovita kod jednokratne ili višekratne primjene na pacijentu, a kojom se nadzire rast neoplazme ili produžava život pacijentu iznad očekivanog trajanja u odnosu da se ne primjenjuje takvo liječenje. Kao što se ovdje rabi, “nadziranje rasta” neoplazme odnosi se na usporavanje, sprečavanje, odnosno zaustavljanje njenog rasta, pri čemu pojam ne znači nužno potpuno uklanjanje neoplazme.

Podrazumijeva se da doza eksemestana koja se rabi ovisi o različitim faktorima kao što su osoba koja se liječi (npr. muškarac, odnosno žena u kasnoj predmenopauzi ili postmenopauzi, dob, težina i opće zdravstveno stanje), jačina simptoma, poremećaji koji prate liječenje s ostalim farmaceutskim agensima, odnosno učestalost liječenja.

Na primjer eksemestan se može primijeniti kod žene u postmenopauzi oralno u dozi koja se kreće u rasponu od oko 5 do 50 mg/danu, pogodnije od oko 10 do 25 mg/danu, posebice od oko 25 mg/danu, odnosno parenteralno od oko 50 do oko 500 mg, posebice od oko 100 do 250 mg.

Kako bi se utjecalo na liječenje pacijentica koje pate od uznapredovalog karcinoma dojke s metastazama eksemestan se može primijeniti u bilo kojem obliku i na bilo koji način koji čini spoj biološki dostupnim u učinkovitim količinama, uključujući oralnim i parenteralnim putem. Na primjer, može se primijeniti oralno, supkutano, intraperitonealno, intramuskularno, intravenski, transdermalno i slično. Općenito se preferira oralna ili intramuskularna primjena. Stručnjak za pripremu formulacija može odmah odabrati odgovarajući oblik i način primjene ovisno o posebnim okolnostima, uključujući stupanj bolesti.

Na primjer, US 4,808,616 opisuje pripravu farmaceutskih pripravaka koji sadržavaju eksemestan, te odgovarajući nosač ili ekscipijens.

5 PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Uporaba eksemestana, **naznačena time da** se rabi u pripravi farmaceutskog pripravka prvog izbora za liječenje uznapredovalog, hormonski ovisnog karcinoma dojke s metastazama.
2. Uporaba prema zahtjevu 1, **naznačena time da** se rabi kao prvi izbor za liječenje uznapredovalog, hormonski ovisnog karcinoma dojke s metastazama kod žena u postmenopauzi.
3. Uporaba prema zahtjevima 1 ili 2, **naznačena time da** je farmaceutski pripravak pogodan za oralnu primjenu, a količina eksemestana je od oko 5 do oko 50 mg/danu.
4. Uporaba prema zahtjevu 3, **naznačena time da** je količina eksemestana od oko 10 do oko 25 mg/danu.
5. Uporaba prema zahtjevu 3, **naznačena time da** je količina eksemestana oko 25 mg/danu.
6. Uporaba prema zahtjevima 1 ili 2, **naznačena time da** je farmaceutski pripravak za parenteralnu primjenu, a količina eksemestana je od oko 50 do oko 500 mg.
7. Uporaba prema zahtjevima 1 ili 2, **naznačena time da** je količina eksemestana od oko 100 do oko 250 mg.
8. Postupak prvog izbora za liječenje uznapredovalog, hormonski ovisnog karcinoma dojke s metastazama, **naznačen time da** obuhvaća primjenu terapijski učinkovite količine eksemestana ili farmaceutskog pripravka koji ga sadržava kod pacijentice kojoj je potrebno takvo liječenje prvog izbora.
9. Postupak prvog izbora za liječenje uznapredovalog, hormonski ovisnog karcinoma dojke s metastazama, **naznačen time da** obuhvaća oralnu primjenu terapijski učinkovite količine eksemestana koja se kreće od oko 5 do oko 50 mg/danu ili farmaceutskog pripravka koji ga sadržava kod pacijentice kojoj je potrebno takvo liječenje prvog izbora.
10. Postupak prema zahtjevu 9, **naznačen time da** je količina eksemestana od oko 10 do oko 25 mg/danu.
11. Postupak prema zahtjevu 9, **naznačen time da** je količina eksemestana oko 25 mg/danu.
12. Postupak prvog izbora za liječenje uznapredovalog, hormonski ovisnog karcinoma dojke s metastazama, **naznačen time da** obuhvaća primjenu terapijski učinkovite količine eksemestana ili farmaceutskog pripravka koji ga sadržava kod žene u postmenopauzi kojoj je potrebno takvo liječenje prvog izbora.
13. Postupak prvog izbora za liječenje uznapredovalog, hormonski ovisnog karcinoma dojke s metastazama, **naznačen time da** obuhvaća oralnu primjenu terapijski učinkovite količine eksemestana koja se kreće od oko 5 do oko 50 mg/danu ili farmaceutskog pripravka koji ga sadržava kod žene u postmenopauzi kojoj je potrebno takvo liječenje prvog izbora.
14. Postupak prema zahtjevu 13, **naznačen time da** je količina eksemestana od oko 10 do 25 mg/danu.
15. Postupak prema zahtjevu 13, **naznačen time da** je količina eksemestana od oko 25 mg/danu.
16. Postupak prvog izbora za liječenje uznapredovalog, hormonski ovisnog karcinoma dojke s metastazama, **naznačen time da** obuhvaća parenteralnu primjenu terapijski učinkovite količine eksemestana koja se kreće od oko 50 do oko 500 mg ili farmaceutskog pripravka koji ga sadržava kod žene u postmenopauzi kojoj je potrebno takvo liječenje prvog izbora.
17. Postupak prema zahtjevu 16, **naznačen time da** je količina eksemestana od oko 100 do oko 205 mg.

SAŽETAK

- 45 Opisano je da se eksemestan rabi kao prvi izbor za liječenje uznapredovalog, hormonski ovisnog karcinoma dojke s metastazama, posebice kod žena u postmenopauzi.