

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20.02.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **03.03.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0005257**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.02.2003**
(Věstník č. 2/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/01883**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/064193**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 2981

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

A 61 K 31/5685

A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

PHARMACIA ITALIA S. P. A.
, Milan, IT;

(72) Původce:

Massimini Giorgio, Abbiategrosso (Milan), IT;
Paridaens Robert, Bruxelles, BE;
Lobelle Jean-Pierre, Beernem, BE;
Piscitelli Gabriella, Milan, IT;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Hormonální léčba u karcinomu prsu

(57) Anotace:

Použití exemestanu pro přípravu léčiva pro první linii léčby metastatického pokročilého a hormonálně citlivého karcinomu prsu, zvláště u postmenopauzálních žen.

CZ 2002 - 2981 A3

Hormonální léčba u karcinomu prsu

Oblast techniky

Současný vynález je z oblasti endokrinologické léčby u metastatického pokročilého stádia karcinomu prsu.

Karcinom prsu je nejběžnější diagnózou karcinomu a druhou nejčastější příčinou úmrtí ve Spojených státech, která souvisí s karcinomy. V době diagnózy má již přibližně 50 % žen onemocnění ve stadiu metastáz.

Endokrinologická léčba je obecně dobře tolerována a vzhledem k příznivému terapeutickému indexu je léčbou první volby u žen s metastatickým karcinomem prsu. Výsledky randomizovaných klinických studií neprokázaly žádné nežádoucí účinky na přežívání u pacientů, kteří na počátku podstoupili endokrinologickou léčbu v porovnání s chemoterapií. Doposud je standardním endokrinologickým činidlem první linie tamoxifen. U činidel druhé line, mezi které patří progestiny a inhibitory aromatázy, které jsou v současné době známy, bylo zjištěno více vedlejších účinků než tamoxifen.

Z dobře dokumentovaných nežádoucích účinků tamoxifenu, které se týkají reprodukčních orgánů, patří mezi nejobávanější karcinogenita na sliznici dělohy. Byly zdokumentovány i případy toxicity na oči. Mezi tyto případy patří vnitřní ukládání krystalů, zhoršení vizu, otok papily, onemocnění rohovky a zánět zrakového nervu. Mezi další vedlejší účinky patří například návaly horka, anorexie, nevolnost, zvracení a kožní vyrážky. Klinické a laboratorní data potvrzují, že tamoxifen potlačuje cytolytický účinek melfalanu, cyklofosfamidu a 5fluorouracilu.

U přibližně 5 % pacientů s kožními nebo kostními metastázami způsobuje tamoxifen aktivaci tumoru, která se projevuje zvětšováním objemu, zvyšováním počtu a kožních lézí a zhoršováním bolesti kostí a / nebo zvýšenou hladinou vápníku v séru. Tyto reakce se objevují zpravidla během několika dní nebo týdnů po zahájení léčby. Tyto reakce mohou vznikat v souvislosti s jinými druhy hormonální léčby, jako jsou například estrogeny, androgeny, progestiny a ablativní léčba.

Na druhé straně například inhibitor aromatázy aminoglutethimid může dokonce podporovat tyto reakce obdobně jako tamoxifen, pokud se použije při léčbě první linie u metastatického karcinomu prsu. Bohužel jsou však vedlejší účinky aminoglutethimidu

značné, vyskytují se u 35 % pacientů a u 5 % pacientů je nutné léčbu přerušit. Hlavními projevy toxicity jsou apatie (36 %), přechodná makulo-papulární vyrážka (25 %), závratě (15 %), nevolnost se zvracením (10 %) a závažná suprese kostní dřeně u méně než 1 % pacientů. Pro závažnost a frekvenci výskytu těchto vedlejších účinků je aminoglutethimid méně používán jako činidlo první volny endokrinologické léčby než tamoxifen.

Vynálezci tohoto současného vynálezu překvapivě zjistili, že inhibitor aromatázy exemestan je jak účinnější, tak i lépe tolerovaný než tamoxifen jakožto činidlo první linie endokrinologické léčby u metastatického pokročilého karcinomu prsu.

Prvním cílem tohoto současného vynálezu je poskytnutí léčby první linie pro metastatický pokročilý a hormonálně citlivý karcinom prsu, která zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství exemestanu nebo farmaceutické sloučeniny s jeho obsahem v první linii léčby.

Dalším cílem tohoto vynálezu je poskytnout používání exemestanu pro přípravu farmaceutické sloučeniny pro první linii léčby metastatického pokročilého a hormonálně citlivého karcinomu prsu, zvláště u postmenopauzálních žen.

Inhibitor aromatázy je dobře známou látkou, popsanou například v patentu US 4808616. V patentu 4808616 se vysvětluje použití exemestanu v léčbě pokročilého a hormonálně citlivého karcinomu prsu. Nicméně je to poprvé, kdy se exemestan používá jako endokrinologické činidlo v první linii k léčbě metastatického pokročilého karcinomu prsu.

Jak je známo, endokrinologické činidlo první linie je prvním vybraným endokrinologickým činidlem pro léčbu pacienta, který nikdy před tím nebyl léčen pomocí endokrinologických činidel (vyjma případů možné adjuvantní léčby po chirurgickém zákroku), kde například endokrinologické činidlo třetí linie je endokrinologické činidlo, které se podává pacientovi, který byl před tím léčen alespoň pomocí dvou hormonálních činidel. Z výše uvedeného vyplývá, že by bylo vhodné rozlišovat klinický stav pacienta léčeného v první linii, který trpí pokročilým karcinomem prsu, který je zcela odlišný od stavu pacienta léčeného v druhé (nebo třetí) linii pro pokročilý metastatický karcinom prsu, přičemž rozdíl je dán například stavem hormonálních receptorů a rozsahem onemocnění.

Hodnotné vlastnosti exemestanu jakožto endokrinologického činidla v první linii pro metastatický pokročilý karcinom prsu jsou uvedeny například ve výsledcích randomizované klinické studie 2. fáze, ve které se studovala aktivita exemestanu (E) při dávce 25 mg / den ústy ve srovnání s tamoxifenem (T) v dávce 20 mg / den ústy pro léčbu první linie u metastatického pokročilého karcinomu prsu (MBC = metastatic breast cancer) u postmenopauzálních žen.

Podle struktury klinické studie na 97 randomizovaných pacientech, 63 (31 E a 32 T) a 76 (37E, 39 T) bylo hodnoceno na terapeutickou odpověď a toxicitu. Parametry pacientů byly porovnávány v týdnech. Šest a 8 pacientů ve skupině s E a T dostávalo adjuvantní léčbu.

Výsledky: Nejčastější nežádoucí příhodou s podílem 2/3 byla únava (E 54 % a T 12,8 %), bolest (E 10,8 % a T 17,9 % T), návaly horka (E 2,7 % a T 15,4 %), pocení (E 0 % a T 10,3 %), otoky (E 2,7 % a T 7,7 %), infekce (E 5,4 % a T 5,1 %), nevolnost (E 2,7 % a T 7,7 %), dušnost (E 10,8 % a T 7,7 %) a přibývání na váze (E 5,4 % a T 5,1 %).

Bylo zjištěno, že exemestan má u pokročilého metastatického karcinomu prsu (MBC = metastatic advanced breast cancer) signifikantně vyšší aktivitu než tamoxifen, jak je uvedeno v tabulce níže.

	Exemestan	Tamoxifen
	n = 31	n = 32
Průměrná doba do progrese, měsíce	8,9	5,2
CR, %	9,7	3,1
CR + PR (OR), %	42	16
CR + PR + NC $\geq$ 6 měsíců, %	58	31

Vysvětlivky: CR = kompletní remise, PR = Parciální remise, NC = beze změn a OR = objektivní odpověď

Z pohledu na výše uvedené výsledky srovnávací klinické studie můžeme bezpečně potvrdit, že exemestan je jednak aktivnější a dále je lépe tolerován než standardní endokrinologické činidlo první linie tamoxifen.

V současné době je tedy exemestan bezpečnější prostředek jakožto endokrinologické činidlo první linie při léčbě metastatického pokročilého karcinomu prsu.

Z farmakologického hlediska má exemestan významné biologické vlastnosti, které jsou dány charakteristickým mechanismem inaktivace aromatázy.

Enzym aromatáza (450_{arom}) je specifická forma hemoproteinového cytochromu P450, který se skládá ze složky P450 (hemu) a peptidové složky. Tento enzym katalyzuje mnohastupňovou reakci, která vede k aromatizaci kruhu A substrátu androgenu (hlavně androstendionu) na estron. K této reakci je zapotřebí NADPH. Po této enzymové reakci je molekula enzymu znovu k dispozici k další nové aromatizaci.

Mechanismus inhibice aromatázy exemestanem byl podrobně zkoumán a byla objevena látka, která způsobuje inaktivaci enzymu. Exemestan, který je ve skutečnosti strukturálně obdobný přirozenému substrátu androstendionu, je iniciálně rozpoznán enzymem aromatázou jakožto chybný substrát, proto soutěží s androstendionem na aktivním místech enzymu. Látka se potom přemění (mechanismem závislým na NADPH) na meziprodukt, který se ireverzibilně naváže na enzym, který způsobuje inaktivaci (též známou jako sebevražedná inhibice). Proto je enzym definitivně inaktivován a pro tvorbu estrogenu je zapotřebí syntéza enzymu *de novo*.

Zde používaný pojem „terapeuticky účinné (protinádorové) množství“ znamená množství, které je u pacienta účinné při jednotlivém nebo opakovaném podávání dávky a které ovlivňuje růst nádoru nebo prodlužuje přežívání pacienta oproti předpokládanou dobou přežívání u pacienta bez této léčby. Zde používaný pojem „ovlivnění růstu“ nádoru znamená zpomalení, přerušení, pozdržení nebo zastavení růstu a nemusí nezbytně znamenat celkovou eliminaci nádoru.

Dávka použitého exemestanu samozřejmě závisí na rozmanitých faktorech, jako je například léčený jedinec (například muž, premenopauzální nebo postmenopauzální žena, věk, hmotnost a celkový zdravotní stav), závažnost klinických příznaků, další onemocnění a jejich léčba jinými léky a četnost léčby.

Exemestan se podává například postmenopauzálním ženám ústy v dávce, která je v rozmezí od 5 do 50 mg / den, s výhodou od 10 do 25 mg / den a zvláště 25 mg / den nebo se podává injekčně v dávce 50 až 500 mg, zvláště 100 až 250 mg.

Při účinné léčbě pacienta postiženého metastatickým pokročilým karcinomem prsu se podává exemestan v kterékoliv formě a kterýmkoliv způsobem, který umožní biologickou dostupnost účinného množství, včetně orálního a injekčního způsobu podání. Podání může být prováděno například ústy, podkožně, nitrožilně, přes kůži apod. Obecně se upřednostňuje podání ústy nebo nitrosvalové podání. Znalci z oboru přípravy jednotlivých forem léku mohou pohotově vybrat formuli i způsob podání v závislosti na zvláštních okolnostech, které také zahrnují rozsah onemocnění.

Například v patentu US 4 808 616 je objevena příprava farmaceutických sloučenin, které obsahují exemestan a vhodný nosič nebo přísadu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití exemestanu pro přípravu léčiva vyznačujícího se tím, že se používá pro léčbu první linie metastatického pokročilého hormonálně závislého karcinomu prsu.
2. Použití podle nároku 1 vyznačující se tím, že se používá pro léčbu první linie metastatického pokročilého hormonálně závislého karcinomu prsu u postmenopauzálních žen.
3. Použití podle nároku 1 nebo 2 vyznačující se tím, že je léčivo vhodné pro podání ústy a množství exemestanu je od 5 do 50 mg / den.
4. Použití podle nároku 3 vyznačující se tím, že množství exemestanu je od 10 do 25 mg / den.
5. Použití podle nároku 3 vyznačující se tím, že množství exemestanu je 25 mg / den.
6. Použití podle nároku 1 nebo 2 vyznačující se tím, že léčivo je vhodné k injekčnímu podání a množství exemestanu je od 50 do 500 mg / den.
7. Použití podle nároku 1 nebo 2 vyznačující se tím, že množství exemestanu je od 100 do 250 mg / den.
8. Způsob léčby první linie metastatického pokročilého hormonálně závislého karcinomu prsu vyznačující se tím, že se podá pacientovi v první linii léčby terapeuticky účinné množství exemestanu nebo léčiva, které jej obsahuje.
9. Způsob léčby první linie metastatického pokročilého hormonálně závislého karcinomu prsu vyznačující se tím, že zahrnuje podávání ústy pacientovi v první linii léčby terapeuticky účinné množství exemestanu v dávce v rozmezí 5 až 50 mg / den nebo léčiva, které jej obsahuje.
10. Způsob léčby podle nároku 9 vyznačující se tím, že množství exemestanu je od 10 do 25 mg / den.
11. Způsob léčby podle nároku 9 vyznačující se tím, že množství exemestanu je 25 mg / den.
12. Způsob léčby první linie metastatického pokročilého hormonálně závislého karcinomu prsu u postmenopauzálních žen vyznačující se tím, že se

podává pacientovi v první linii léčby terapeuticky účinné množství exemestanu nebo léčiva, které jej obsahuje.

13. Způsob léčby první linie metastatického pokročilého hormonálně závislého karcinomu prsu u postmenopauzálních žen vyznačující se tím, že se podává pacientovi v první linii léčby ústy terapeuticky účinné množství exemestanu v dávce od 5 do 50 mg / den nebo léčiva, které jej obsahuje.
14. Způsob léčby podle nároku 13 vyznačující se tím, že množství exemestanu je od 10 do 25 mg / den.
15. Způsob léčby podle nároku 13 vyznačující se tím, že množství exemestanu je 25 mg / den.
16. Způsob léčby první linie metastatického pokročilého hormonálně závislého karcinomu prsu u postmenopauzálních žen vyznačující se tím, že se podává pacientovi v první linii léčby injekčně terapeuticky účinné množství exemestanu v dávce od 50 do 500 mg / den nebo léčiva, které jej obsahuje.
17. Způsob léčby podle nároku 16 vyznačující se tím, že množství exemestanu je 100 až 250 mg / den.