

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

014309

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2010.10.29**

(21) Номер заявки: **200700690**

(22) Дата подачи: **2005.09.19**

(51) Int. Cl. **A61K 31/138** (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЯ ПРИСТУПООБРАЗНЫХ ОЩУЩЕНИЙ ЖАРА, ИНДУЦИРОВАННЫХ АНДРОГЕННОЙ ДЕПРИВАЦИЕЙ

(31) **10/944,465**

(32) **2004.09.20**

(33) **US**

(43) **2007.10.26**

(86) **PCT/US2005/032998**

(87) **WO 2006/033979 2006.03.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДжиТиЭкс, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Стейнер Митчелл С., Веверка Карен А.,
Рэгхау Шаран (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56)

US-A1-20040142973

БЕРШТЕЙН Л.М. Современная
эндокринология гормонозависимых
опухолей. Вопросы онкологии, Санкт-
Петербург, 2002, т. 48, № 4-5, с. 496-502,
особенно с. 502, левая колонка, строки
34-52

ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ЛЕКАРСТВ, М.:
ООО "РЛС-2003", 2003, выпуск 10, с.832-
833, статья "торемифен"

RU-A-94042727

РУСАКОВ И.Г. и др. Гормонотера-
пия генерализованного рака предстатель-
ной железы. Современная онкология, том
2, № 3, 2000, 5с, [он-лайн] [найдено
10.10.2007] Найдено из Интернет:<URL:
http://www.rostbubnov.narod.ru/Urology/pr_osthorm.html>, с. 1, абзац 4 - с. 2, абзац 5

Steiner Mitchell S. и др.. Метод хи-
миопрофилактики рака предстательной
железы, 2003, (реферат) [он-лайн] [най-
дено 12.11.2007]. Найдено из базы дан-
ных ВИНТИ

- (57) Настоящее изобретение относится к применению торемифена или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или их любой комбинации в качестве единственного активного ингредиента для изготовления композиции для лечения, снижения частоты возникновения, подавления или ингибирования индуцированных андрогенной депривацией приступообразных ощущений жара у субъекта, страдающего раком предстательной железы.

014309

B1

B1

014309

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к применению торимефена и/или его изомеров, фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или их любой комбинации в качестве единственного активного ингредиента для изготовления композиции для лечения, снижения частоты возникновения, подавления или ингибирования индуцированных андрогенной депривацией приступообразных ощущений жара у субъекта, страдающего раком предстательной железы.

Уровень техники изобретения

Рак предстательной железы является одним из наиболее часто диагностируемых нежных злокачественных заболеваний у мужчин в США. Один из подходов к лечению рака предстательной железы представляет собой андрогенную депривацию. Мужской половой гормон, тестостерон, стимулирует рост злокачественных клеток предстательной железы и поэтому является первичным материалом для развития рака предстательной железы. Цель андрогенной депривации состоит в уменьшении стимуляции злокачественных клеток предстательной железы тестостероном. В норме яички вырабатывают тестостерон в ответ на стимуляцию гормональным сигналом, называемым лютеинизирующим гормоном (ЛГ), который в свою очередь стимулируется высвобождающим гормоном лютеинизирующего гормона (ЛГ-ВГ). Андрогенная депривация осуществляется или хирургическим путем с двусторонней орхиэктомией, или химическим путем с применением агонистов ЛГ-ВГ (ЛГВГ) совместно с нестероидными антиандрогенами или без них.

В современных исследованиях предполагается, что ранняя андрогенная депривация у больных с микрометастатической патологией действительно может продлевать срок выживаемости [Messing E.M. et al. (1999), N. Engl. J. Med. 34, 1781-1788; Newling (2001), Urology 58 (Suppl 2A), 50-55]. Кроме того, андрогенную депривацию применяют в многочисленных новых клинических назначениях, включающих в себя неоадьювантную терапию перед радикальной простатэктомией, продолжительную адьювантную терапию после лучевой терапии или хирургического лечения у пациентов с высокой частотой возникновения рецидива, неоадьювантную терапию при лучевой терапии и лечение биохимического рецидива после лучевой терапии или хирургического лечения [Carroll, et al. (2001), Urology 58, 1-4; Horwitz E.M. et al. (2001), Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys. Mar. 15; 49(4), 947-56]. Таким образом, большее число больных раком предстательной железы стали кандидатами для андрогенной абляции и проходят лечение этим способом. Кроме того, у этих больных раком предстательной железы лечение начинается раньше и является более продолжительным, чем в прошлом, и в некоторых случаях андрогенная абляционная терапия (ААТ) может продолжаться 10 или более лет.

К сожалению, ААТ сопряжена со значительными побочными эффектами, включающими в себя приступообразные ощущения жара, гинекомастию, остеопороз, снижение сухой мышечной массы, депрессию и другие изменения настроения, потерю либидо и эректильную дисфункцию [Steger R. (2000), Prostate Suppl 10, 38-42]. Таким образом, осложнения андрогенной блокады в настоящее время осложняют заболеваемость и в некоторых случаях приводят к смертности мужчин, больных раком предстательной железы.

Учитывая, что в настоящее время большее число пациентов лечится продолжительной андрогенной депривацией, приступообразные приступы жара, индуцированные андрогенной депривацией, стали представлять собой клинически значимый побочный эффект у мужчин, больных раком предстательной железы, которым проводят андрогенную депривацию. Приступообразные приступы жара, индуцированные андрогенной депривацией, наблюдались у большинства пациентов, получавших лечение андрогенной депривацией. Как в фундаментальной науке, так и на клиническом уровне существует настоятельная необходимость в новых инновационных подходах к снижению частоты возникновения приступообразных приступов жара, индуцированных андрогенной депривацией у мужчин, больных раком предстательной железы.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к применению торимефена или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или их любой комбинации в качестве единственного активного ингредиента для изготовления композиции для лечения, снижения частоты возникновения, подавления или ингибирования индуцированных андрогенной депривацией приступообразных ощущений жара у субъекта, страдающего раком предстательной железы. В качестве указанного торимефена применяют торимефена цитрат. Заявленная фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель. Указанную композицию изготавливают в жидкой форме для внутривенной, внутриаартериальной или внутримышечной инъекции; в форме пеллеты для подкожной имплантации; в жидкой или твердой форме для перорального приема; или для местного нанесения.

Указанная композиция также представляет собой пеллету, таблетку, капсулу, раствор, суспензию, эмульсию, эликсир, гель, крем, суппозитории или парентеральную препаративную форму.

Субъектом, подлежащим лечению, снижению частоты возникновения, подавления или ингибирования индуцированных андрогенной депривацией приступообразных ощущений жара, страдающим раком предстательной железы является человек.

Указанный человек является субъектом мужского пола.

Указанная композиция содержит около 20 мг торемифена или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или их любой комбинации.

Указанная композиция содержит около 40 мг торемифена или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или их любой комбинации.

Указанная композиция содержит около 60 мг торемифена или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или их любой комбинации.

Указанная композиция содержит около 80 мг торемифена или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или их любой комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения приступообразных ощущений жара у субъекта, способ, содержащий стадию введения указанному субъекту антиэстрогенного средства и/или его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида или их любой комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ подавления или ингибирования приступообразных ощущений жара у субъекта, способ, содержащий стадию введения указанному субъекту антиэстрогенного средства и/или его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида или их любой комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ снижения частоты возникновения у субъекта приступообразных ощущений жара, способ, содержащий стадию введения указанному субъекту антиэстрогенного средства и/или его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида или их любой комбинации.

Краткое описание фигур

Последующее подробное описание настоящего изобретения даст возможность его более полного понимания и оценки в сочетании с прилагаемыми чертежами, которые обозначают

фиг. 1 - эффект торемифена на вес предстательной железы у крысы после орхиэктомии;

фиг. 2a - эффект торемифена на остеокальцин в сыворотке крысы;

фиг. 2b - эффект торемифена на RatLaps в сыворотке крысы;

фиг. 3 - эффект торемифена на BMD у крысы после орхиэктомии;

фиг. 4 - эффект торемифена на BMD, у больных, получающих ААТ;

фиг. 5 - эффект торемифена на маркеры ремоделирования кости у больных, получающих ААТ (* обозначает $p < 0,05$ относительно плацебо);

фиг. 6 - эффект торемифена на маркеры резорбции кости у больных, получающих ААТ (* обозначает $p = 0,01$; ** - $p = 0,05$; *** - $p = 0,38$; ВАР = костная щелочная фосфатаза; U-CTX - уровень С-телопептида в моче; U-NTX - уровень N-телопептида в моче);

фиг. 7 - эффект торемифена на уровни гормонов гипофиза у больных, получающих ААТ (ЛГ - лютеинизирующий гормон; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к применению торемифена или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или их любой комбинации в качестве единственного активного ингредиента для изготовления композиции для лечения, снижения частоты возникновения, подавления или ингибирования индуцированных андрогенной депривацией приступообразных ощущений жара у субъекта, страдающего раком предстательной железы.

Необходимо понимать, что способ лечения, снижения частоты возникновения, подавления или ингибирования заболевания, состояния или нарушения в настоящем изобретении может в одном варианте осуществления относиться к использованию соединения в рецептуре фармацевтической композиции для применения при лечении заболевания, состояния или нарушения.

Антиэстроген, используемый для лечения, предотвращения, подавления, ингибирования или для снижения частоты возникновения, подавления или ингибирования индуцированных андрогенной депривацией приступообразных ощущений жара у субъекта, страдающего раком предстательной железы, относится к соединениям, представляющим собой антагонист высвобождения или действия эстрогенов и представляет собой торемифен или его изомер, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, N-оксид или их любую комбинацию.

Согласно настоящему изобретению рассматриваются различные варианты осуществления диапазонов дозы. В одном варианте осуществления доза находится в диапазоне 1-80 мг/день. В другом варианте осуществления доза находится в диапазоне 5-80 мг/день.

В еще одном варианте осуществления доза находится в диапазоне 35-66 мг/день. В еще одном варианте осуществления доза находится в диапазоне 20-80 мг/день. В еще одном варианте осуществления доза находится в диапазоне 20-60 мг/день. В еще одном варианте осуществления доза находится в диапазоне 40-60 мг/день. В еще одном варианте осуществления доза находится в диапазоне 15-25 мг/день. В еще одном варианте осуществления доза находится в диапазоне 55-65 мг/день. В одном варианте осуществления доза состав-

ляет 20 мг/день. В другом варианте осуществления доза составляет 40 мг/день. В еще одном варианте осуществления доза составляет 60 мг/день. В еще одном варианте осуществления доза составляет 80 мг/день.

В еще одном варианте осуществления доза находится в диапазоне 50-80 мг/день. В еще одном варианте осуществления доза находится в диапазоне 55-75 мг/день. В еще одном варианте осуществления доза находится в диапазоне 60-70 мг/день. В еще одном варианте осуществления доза находится в диапазоне 62-68 мг/день. В еще одном варианте осуществления доза находится в диапазоне 58-62 мг/день. В еще одном варианте осуществления доза находится в диапазоне 52-68 мг/день. Каждый диапазон дозы представляет собой отдельный вариант осуществления настоящего изобретения.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения приступообразных ощущений жара у субъекта, содержащий стадию введения указанному субъекту антиэстрогенного средства торемифена, его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида или их любой комбинации.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ подавления или ингибирования приступообразных ощущений жара у субъекта, содержащий стадию введения указанному субъекту антиэстрогенного средства торемифена и/или его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида или их любой комбинации.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ снижения частоты возникновения приступообразных ощущений жара у субъекта, содержащий стадию введения указанному субъекту антиэстрогенного средства торемифена и/или его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида или их любой комбинации.

В одном варианте осуществления термин "приступообразное ощущение жара" относится к эпизодическому нарушению температуры тела, например к внезапному повышению температуры тела у субъекта. В другом варианте осуществления расстройство сопровождается потоотделением. В одном варианте осуществления термин "приступообразные ощущения жара" относится к внезапному ощущению жара в верхней части тела или во всем теле, прилива крови к лицу и шее, к красным пятнам, появляющимся на груди, спине и руках, обильному потоотделению, холодному ознобу и т.д. или к любой комбинации этих симптомов. В одном варианте осуществления приступообразное ощущение жара испытывает субъект-человек, в другом варианте осуществления его испытывает субъект мужского пола. В одном варианте осуществления приступообразное ощущение жара наблюдается в результате ААТ. В другом варианте осуществления приступообразное ощущение жара не является результатом ААТ.

В одном варианте осуществления способы настоящего изобретения для лечения приступообразных ощущений жара можно использовать для лечения приступообразных ощущений жара, вызванных, например, менопаузой, применением тамоксифена ацетата, лечением рака предстательной железы, дефицитом алкогольдегидрогеназы или карциноидным синдромом/феохромоцитомой. Каждый тип приступообразных ощущений жара представлен отдельным вариантом осуществления настоящего изобретения.

Результаты, обеспечиваемые согласно настоящему изобретению, показывают, что введение антиэстрогена, такого как, например, торемифен, снижает частоту приступообразных ощущений жара и снижает уровни сывороточного ФСГ.

В варианте осуществления изобретения антиэстроген представляет собой торемифена цитрат.

Данные, обеспечиваемые настоящим изобретением, показывают, что антиэстрогены воздействуют на проявления андрогенной депривации, такие как остеопороз, потеря костной массы, потеря BMD, приступообразные ощущения жара, гинекомастия и выпадение волос. В одном варианте осуществления антиэстроген настоящего изобретения действует как антагонист эстрогенных рецепторов. В другом варианте осуществления антиэстроген настоящего изобретения действует как агонист эстрогенных рецепторов. В другом варианте осуществления антиэстроген настоящего изобретения в некоторых тканях действует как антагонист эстрогенных рецепторов и в других тканях - как агонист эстрогенных рецепторов. Каждая возможность представляет собой отдельный вариант осуществления настоящего изобретения.

Рассматриваемый в настоящем изобретении способ относится к применению торемифена и/или его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида или их комбинации для лечения, предотвращения, подавления, ингибирования или снижения частоты возникновения индуцированных андрогенной депривацией приступообразных ощущений жара. Таким образом, в одном варианте осуществления способы настоящего изобретения содержат введение аналога торемифена. В другом варианте осуществления способы настоящего изобретения содержат введение производных торемифена. В другом варианте осуществления способы настоящего изобретения содержат введение изомера торемифена. В другом варианте осуществления способы настоящего изобретения содержат введение метаболита торемифена. В другом варианте осуществления способы настоящего изобретения содержат введение фармацевтически приемлемой соли торемифена. В другом варианте осуществления способы настоящего изобретения содержат введение гидрата торемифена. В другом варианте осуществления способы настоящего изобретения содержат введение N-оксида

торемифена. В другом варианте осуществления способы настоящего изобретения содержат введение любой из комбинации аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, гидрата или N-оксида торемифена.

Согласно определению настоящего изобретения, термин "изомер" включает в себя оптические изомеры и аналоги, структурные изомеры и аналоги, конформационные изомеры и аналоги, и тому подобное, но не ограничен вышеперечисленным.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение охватывает использование различных оптических изомеров соединения торемифена. Специалистам в данной области техники будет ясно, что антиэстрогены настоящего изобретения содержат по меньшей мере один хиральный центр. Соответственно, антиэстрогены, используемые в способах настоящего изобретения, могут существовать в оптически активной или в рацемической формах, и могут быть выделены в этих формах. В некоторых соединениях также можно выявить полиморфизм. Необходимо понимать, что настоящее изобретение охватывает любые рацемические, оптически активные, полиморфные или стереоизомерные формы или их смеси, форма которых обладает свойствами, полезными в лечении описанных в настоящем изобретении связанных с андрогеном состояний. В одном варианте осуществления антиэстрогены являются чистыми (R)-изомерами. В другом варианте осуществления антиэстрогены являются чистыми (S)-изомерами. В еще одном варианте осуществления антиэстрогены представляют собой смесь (R)- и (S)-изомеров. В еще одном варианте осуществления антиэстрогены представляют собой рацемическую смесь, содержащую равное количество (R)- и (S)-изомеров. В данной области техники известно изготовление оптически активных форм (например, путем расщепления рацемической формы технологией рекристаллизации, синтезом из оптически активных исходных материалов, путем хирального синтеза или хроматографической сепарацией с использованием хиральной стационарной фазы).

Настоящее изобретение включает в себя фармацевтически приемлемые соли органических и неорганических кислот аминзамещенных соединений, например, с лимонной кислотой и соляной кислотой. Настоящее изобретение также включает в себя N-оксиды аминзамещенных соединений, описанных в настоящем изобретении. Фармацевтически приемлемые соли также можно изготавливать из фенольных соединений их обработкой неорганическими основаниями, например гидроксидом натрия. Также сложные эфиры фенольных соединений можно получать с алифатическими и ароматическими карбоксильными кислотами, например с уксусной кислотой, и сложными эфирами бензойной кислоты.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение дополнительно включает в себя производные антиэстрогенов. Термин "производные" включает в себя производные эфиров, производные кислот, аминпроизводные, производные сложных эфиров и тому подобное, но не ограничен вышеперечисленным. Кроме того, настоящее изобретение дополнительно включает в себя гидраты антиэстрогенных соединений. Термин "гидрат" включает в себя гемигидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат и тому подобное, но не ограничен вышеперечисленным.

Настоящее изобретение дополнительно включает в себя метаболиты антиэстрогенных соединений. Термин "метаболит" означает любое вещество, полученное из другого вещества посредством метаболизма или метаболического процесса.

Настоящее изобретение дополнительно включает в себя фармацевтические препараты антиэстрогенных соединений. Согласно определению настоящего изобретения термин "фармацевтический препарат" означает композицию, подходящую для фармацевтического использования (фармацевтическую композицию).

Дополнительно настоящее изобретение охватывает чистые (Z)- и (E)-изомеры антиэстрогенных соединений, согласно определению настоящего изобретения, и их смеси, а также чистые (RR, SS)- и (RS, SR)-энантиомерные пары и их смеси.

Фармацевтические композиции

В одном варианте осуществления способы настоящего изобретения содержат введение фармацевтической композиции, содержащей торемифен и/или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, N-оксид или их любую комбинацию, и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтическую композицию вводят субъекту мужского пола, больному раком предстательной железы, для лечения и/или предотвращения индуцированных андрогенной депривацией приступообразных ощущений жара. Используемый в настоящем изобретении термин "фармацевтическая композиция" означает терапевтически эффективное количество активного компонента, т.е. торемифена, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Используемый в настоящем изобретении термин "терапевтически эффективное количество" относится к тому количеству, которое обеспечивает терапевтический эффект при данном состоянии и режиме введения.

Содержащие антиэстроген фармацевтические композиции можно вводить субъекту любым способом, известным специалисту в данной области техники, таким как парентеральным, околоопухолевым, чрезкожным, внутримышечным, внутривенным, внутрикожным, подкожным, внутрибрюшинным, внутрижелудочковым, внутричерепным, интравлагалищным или интраопухолевым путем.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции вводят перорально, и поэтому их рецептуру создают в форме, подходящей для перорального приема, т.е. в виде твердого или жидкого продукта. Подходящие твердые пероральные рецептуры включают в себя таблетки, капсулы, пилюли, гранулы, драже и тому подобное. Подходящие жидкие пероральные рецептуры включают в себя растворы, суспензии, дисперсии, эмульсии, масла и тому подобное. В одном варианте осуществления настоящего изобретения рецептура антиэстрогенных соединений создана как капсула. Композиции настоящего изобретения, согласно этому варианту осуществления в дополнение к активному антиэстрогенному соединению и инертному носителю или разбавителю содержат твердую желатиновую капсулу.

Дополнительно в другом варианте осуществления фармацевтические композиции вводят путем внутривенной, внутриартериальной или внутримышечной инъекции жидкого препарата. Подходящие жидкие рецептуры включают в себя растворы, суспензии, дисперсии, эмульсии, масла и тому подобное. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции вводят внутривенно, и поэтому их рецептура создана в форме, подходящей для внутривенного введения. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции вводят внутриартериально и поэтому созданы в форме, подходящей для внутриартериального введения. В еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции вводят внутримышечно, и поэтому их рецептура создана в форме, подходящей для внутримышечного введения.

Дополнительно в другом варианте осуществления фармацевтические композиции применяют местно на поверхностях тела и поэтому создаются в форме, подходящей для местного воздействия. Подходящие местные рецептуры включают в себя гели, мази, кремы, лосьоны, капли и тому подобное. Для местного воздействия изготавливают и применяют антиэстрогенные средства или их физиологически переносимые производные, такие как соли, сложные эфиры, N-оксиды, в виде растворов, суспензий или эмульсий в физиологически приемлемом разбавителе с фармацевтическим носителем или без последнего.

Дополнительно в еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции вводят в виде суппозиторий, например ректальных суппозиторий или уретральных суппозиторий. Дополнительно в еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции вводят путем подкожной имплантации шариков. В дополнительном варианте осуществления шарик обеспечивает регулируемое высвобождение антиэстрогенного средства в течение периода времени.

В другом варианте осуществления активное соединение можно доставлять в везикулах, в частности в липосомах (см. публикации Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Treat et al., в статье *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp.353-365 (1989); Lopez-Berestein, там же, pp.317-327, в общем см. там же).

Используемые в настоящем изобретении термины "фармацевтически приемлемые носители или разбавители" известны специалистам в данной области техники. Носитель или разбавитель могут представлять собой твердый носитель или разбавитель для твердых рецептур, жидкий носитель или разбавитель для жидких рецептур или их смеси.

Твердые носители/разбавители включают в себя камедь, крахмал (например, кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал), сахар (например, лактозу, маннит, сахарозу, декстрозу), целлюлозный материал (например, микрокристаллическую целлюлозу), акрилат (например, полиметилакрилат), карбонат кальция, оксид магния, тальк или их смеси, но не ограничены вышеперечисленным.

Фармацевтически приемлемыми носителями для жидких рецептур могут быть водные или неводные растворы, суспензии, эмульсии или масла. Примерами неводных растворителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Водные носители включают в себя водные, водно-спиртовые растворы, эмульсии или суспензии, включающие в себя солевые и буферные среды. Примерами масел являются масла вазелинового, животного, растительного или синтетического происхождения, например арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, оливковое масло, подсолнечное масло и масло из рыбьей печени.

Парентеральные носители (для подкожной, внутривенной, внутриартериальной или внутримышечной инъекции) включают в себя раствор хлористого натрия, декстрозу Рингера, декстрозу и хлористый натрий, молочно-кислые и фиксированные масла Рингера. Внутривенные носители включают в себя наполнители жидкости и питательных веществ, наполнители электролитов, такие как наполнители на основе декстрозы Рингера и тому подобные. Примеры представляют собой стерильные жидкости, такие как вода и масла, с добавлением сурфактанта и других фармацевтически приемлемых адъювантов или без добавления. В общем, предпочтительными жидкими носителями, в частности, для инъектируемых растворов, являются вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы и родственные растворы сахаров и гликоли, такие как пропиленгликоли или полиэтиленгликоль. Примеры масел представляют собой вазелиновое масло, масла животного, растительного или синтетического происхождения, например арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, оливковое масло, подсолнечное масло и масло из рыбьей печени.

Кроме того, композиции могут дополнительно содержать связующие вещества (например, гуммиарабик, кукурузный крахмал, желатин, карбомер, этилцеллюлозу, гуаровую камедь, гидроксипропилцел-

люлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, повидон), дезинтегрирующие вещества (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновую кислоту, диоксид силикона, натрия кроскармеллозу, кросповидон, гуаровую камедь, крахмалгликолят натрия), буферные средства различных уровней pH и ионной силы (например, Трис-HCl, ацетат, фосфат), добавки для предотвращения абсорбции на поверхностях, такие как белок или желатин, детергенты (например, Твин 20, Твин 80; Плуроник F68, соли желчной кислоты), ингибиторы протеаз, сурфактанты (например, лаурилсульфат натрия), вещества, усиливающие проникновение, солюбилизирующие средства (например, глицерин, полиэтиленглицерин), антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту, метабисульфат натрия, бутилированный гидроксианизол), стабилизаторы (например, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу), средства, повышающие вязкость (например, карбомер, коллоидный диоксид силикона, этилцеллюлозу, гуаровую камедь), подслащивающие вещества (например, аспартам, лимонную кислоту), консерванты (например, тимерозал (Thimerosal), бензиловый спирт, парабены), смазывающие вещества (например, стеариновую кислоту, стеарат магния, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат натрия), вещество, способствующее текучести (например, коллоидный диоксид силикона), пластификаторы (например, диэтилфталат, триэтилцитрат), эмульгаторы (например, карбомер, гидроксипропилцеллюлозу, лаурилсульфат натрия), полимерные покрытия (например, полоксамеры или полоксамины), вещества, образующие покрытие и пленку (например, этилцеллюлозу, акрилаты, полиметакрилаты) и/или адьюванты.

В одном варианте осуществления обеспечиваемые в настоящем изобретении фармацевтические композиции представляют собой композиции с регулируемым высвобождением, т.е. композиции, в которых антиэстрогенное соединение высвобождается на протяжении периода времени после введения. Композиции с регулируемым высвобождением или с постоянным высвобождением включают в себя рецептуру в липофильных депо (например, в жирных кислотах, восках, маслах). В другом варианте осуществления композиция представляет собой композицию с немедленным высвобождением, т.е. композицию, в которой все количество антиэстрогенного соединения высвобождается немедленно после введения.

Еще в одном варианте осуществления фармацевтическую композицию можно доставлять в системе регулируемого высвобождения. Например, можно вводить средство, применяя внутривенное вливание, имплантируемую осмотическую помпу, чрескожный пластырь, липосомы или другие способы введения. В одном варианте осуществления можно использовать помпу (см. Langer, выше; 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)). В другом варианте осуществления можно использовать полимерные материалы. Еще в одном варианте осуществления систему с регулируемым высвобождением можно размещать близко к терапевтической цели, то есть к мозгу, и, таким образом, от общей дозы потребуются только ее часть (см., например, Goodson, в статье Medical Applications of Controlled Release, выше, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Обсуждения других систем регулируемого высвобождения приводятся в обзоре Langer (Science 249: 1527-1533 (1990)).

Также композиции могут включать в себя введение активного материала, такого как полимолочная кислота, полигликолевая кислота, гидрогели и т.д., внутрь или на поверхность состоящего из частиц продукта полимерных соединений, или его введение на липосомы, микроэмульсии, мицеллы, однослойные или многослойные пузырьки, тени эритроцитов или сферопласты. Такие композиции будут воздействовать на физическое состояние, растворимость, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость выведения *in vivo*.

Также настоящее изобретение охватывает состоящие из частиц композиции, покрытые полимерами (например, полоксамерами или полоксаминами), и соединения, связанные с антителами против тканеспецифических рецепторов, лигандов или антигенов или связанных с лигандами тканеспецифических рецепторов.

Также настоящее изобретение охватывает соединения, модифицированные ковалентным присоединением водорастворимых полимеров, таких как полиэтиленгликоль, сополимеров полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, карбоксиметилцеллюлозы, декстрана, поливинилового спирта, поливинилпирролидона или полипролина. Известно, что модифицированные соединения показывают существенно более длинные периоды полувыведения из крови после внутривенной инъекции, чем немодифицированные композиции (Abuchowski et al., 1981; Newmark et al., 1982; и Katre et al., 1987). Такие модификации также могут повышать растворимость соединения в водном растворе, устранять агрегацию, увеличивать физическую и химическую устойчивость соединения и значительно снижать иммуногенность и реактивность соединения. В результате желательную биологическую активность *in vivo* можно достичь введением такого полимерного соединения при меньшей частоте или в более низких дозах, чем введением немодифицированного соединения.

В данной области техники хорошо известно изготовление фармацевтических композиций, содержащих активный компонент, например, путем смешивания, гранулирования или таблетирования. Активный терапевтический компонент часто смешивают с наполнителями, которые являются фармацевтически приемлемыми и совместимыми с активным компонентом. Антиэстрогенные средства или их физиологически переносимые производные, такие как соли, сложные эфиры, N-оксиды и т.п., для перорального применения смешивают с общепринятыми для этих целей добавками, такими как носители, стабили-

заторы или инертные разбавители, и превращают общепринятыми способами в подходящие для введения формы, такие как таблетки, покрытые оболочкой таблетки, твердые или мягкие желатиновые капсулы, водные, спиртовые или масляные растворы. Для парентерального введения антиэстрогенные средства или их физиологически переносимые производные, такие как соли, сложные эфиры, N-оксиды и т.п., превращают в раствор, суспензию или эмульсию с веществами, общепринятыми и подходящими для этой цели, например с солюбилизаторами или другими веществами, если желательно.

Активный компонент может входить в состав композиции в виде нейтральных фармацевтически приемлемых форм солей. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя кислотно-аддитивные соли (образованные со свободными аминогруппами молекулы полипептида или антитела), которые образованы неорганическими кислотами, такими как, например, соляная или фосфорная кислоты, или такими органическими кислотами, как уксусная, щавелевая, винно-каменная, миндальная и тому подобные. Соли, образованные из свободных карбоксильных групп, также можно получать из неорганических оснований, таких как, например, гидроксиды натрия, калия, аммония, кальция или железа, и таких органических оснований, как изопропиламин, триметиламин, 2-этиламиноэтанол, гистидин, новокаин и тому подобных.

Соли антиэстрогенов являются фармацевтически приемлемыми для применения в медицине солями. Вместе с тем, другие соли могут быть полезными в изготовлении соединений или их фармацевтически приемлемых солей согласно настоящему изобретению. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений настоящего изобретения включают в себя кислотно-аддитивные соли, которые можно образовывать, например, смешиванием раствора соединения согласно настоящему изобретению с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как соляная кислота, серная кислота, метансульфоновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, щавелевая кислота, лимонная кислота, винно-каменная кислота, угольная кислота или фосфорная кислота.

Термин "контактирует" в одном варианте осуществления означает, что антиэстрогенное соединение настоящего изобретения вводят в содержащий фермент образец, в пробирке, колбе, в культуре ткани, чипе, матрице, планшете, микропланшете, капилляре или им подобным, и инкубируют при температуре и в течение времени, достаточных, чтобы дать возможность связывания антиэстрогена с ферментом. Специалистам в данной области техники известны способы контакта образцов с антиэстрогеном или другими специфическими компонентами связывания, и их можно выбирать в зависимости от типа протокола проводимого исследования. Способы инкубирования также являются стандартными и известными специалистам в данной области техники.

В другом варианте осуществления термин "контактирует" означает, что антиэстрогенное соединение настоящего изобретения вводят в получающего лечение субъекта, и антиэстрогенному соединению дают возможность контактировать с андрогеновым рецептором *in vivo*.

Используемый в настоящем изобретении термин "лечение" включает в себя профилактическое лечение, а также лечение ремитирующего заболевания. Используемые в настоящем изобретении термины "снижение", "подавление" и "ингибирование" обычно имеют свое общепринятое понимаемое значение уменьшения или снижения. Используемый в настоящем изобретении термин "прогрессирование" означает увеличение в объеме или тяжести, в развитии, росте или ухудшении. Используемый в настоящем изобретении термин "рецидивирование" означает возвращение болезни после ремиссии.

Используемый в настоящем изобретении термин "введение" относится к обеспечению контакта субъекта с антиэстрогенным соединением настоящего изобретения. Используемое в настоящем изобретении введение можно осуществлять *in vitro*, то есть в пробирке, или *in vivo*, то есть в клетках или тканях живых организмов, например людей. В одном варианте осуществления настоящее изобретение охватывает введение субъекту соединений настоящего изобретения.

Настоящее изобретение относится к применению антиэстрогенного соединения - торемифена в качестве единственного активного компонента.

Для более полной иллюстрации предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения представлены следующие примеры. Вместе с тем они никоим образом не должны рассматриваться как ограничение широты объема настоящего изобретения.

Раздел подробного описания экспериментов

Пример 1. Эффект торемифена на приступообразные ощущения жара.

Вследствие повреждающего эффекта тестостерона при раке предстательной железы золотым стандартом лечения при запущенном заболевании является хирургическая или химическая кастрация пациента. Вместе с тем, получаемые в результате низкие уровни тестостерона могут нести значительные побочные эффекты, включающие в себя потерю костной массы, ведущую к остеопорозу, приступообразные ощущения жара и гинекомастию. Побочным эффектом приступообразных ощущений жара, прежде всего, является проблема качества жизни. Вместе с тем, приступообразные ощущения жара часто упоминаются в качестве причины номер один для отсутствия соблюдения режима у таких мужчин.

В фазе II клинических испытаний планировали определение эффекта торемифена на костную минеральную плотность (BMD) у мужчин с запущенным раком предстательной железы, принимающих лю-

теинизирующий гормон, высвобождающий агонисты гормона (ЛГВГа), оценку частоты приступообразных ощущений жара включали в это определение в качестве вторичного результата. Общее количество участвовавших в исследовании составляло 46 субъектов, которые принимали ЛГВГа в течение по меньшей мере 12 месяцев. Период лечения в исследовании составлял 6 месяцев. Результаты субъектов с оценкой частоты приступообразных ощущений жара вначале и после 6 месяцев лечения отражены в таблице.

Частота приступообразных ощущений жара - № субъекта (% субъектов)

Доза	Повышение	Без изменений	Уменьшение
Плацебо (n=11)	6 (55%)	4 (36%)	1 (9%)
20 мг (n=10)	3 (30%)	4 (40%)	3 (30%)
40 мг (n=10)	3 (30%)	5 (50%)	2 (20%)
60 мг (n=8)	1 (13%)	6 (75%)	1 (13%)

Таким образом, с повышением дозы торемифена выявлено уменьшение процента субъектов, испытывающих повышение частоты приступообразных ощущений жара. Эти результаты показывают, что SERM, такие как торемифен, могут эффективно лечить приступообразные ощущения жара.

Пример 2. Торемифен снижает уровни ФСГ у пациентов, получающих ААТ.

Материалы и способы

Анализы ЛГ и ФСГ

В сыворотке измеряли ЛГ (лютеинизирующий гормон) и ФСГ (фолликулостимулирующий гормон) с помощью национальной программы National Hormone and Peptide Program (Dr. AF Parlow, UCLA, CA) с использованием наборов РИА (для радиоиммуноанализа).

Результаты

Уровни гормонов гипофиза ЛГ и ФСГ в сыворотке измеряли у субъектов из примера 1. Субъекты, пролеченные торемифеном, показывали торможение гипофизарно-гипоталамической системы по принципу обратной связи, что доказывается дозозависимым снижением сывороточного ФСГ (фиг. 7).

Эти результаты обеспечивают дополнительное доказательство того, что антиэстрогены, такие как торемифен, предотвращают приступообразные ощущения жара и гинекомастию у субъектов, получающих ААТ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение торемифена или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или их любой комбинации в качестве единственного активного ингредиента для изготовления композиции для лечения, снижения частоты возникновения, подавления или ингибирования индуцированных андрогенной депривацией приступообразных ощущений жара у субъекта, страдающего раком предстательной железы.

2. Применение по п.1, в котором указанный торемифен представляет собой торемифена цитрат.

3. Применение по п.1, в котором указанная композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель.

4. Применение по п.1, в котором указанную композицию изготавливают в жидкой форме для внутривенной, внутриартериальной или внутримышечной инъекции; в форме pellets для подкожной имплантации; в жидкой или твердой форме для перорального приема или для местного нанесения.

5. Применение по п.4, в котором указанная композиция представляет собой pellets, таблетку, капсулу, раствор, суспензию, эмульсию, эликсир, гель, крем, суппозитории или парентеральную препаративную форму.

6. Применение по п.1, в котором указанный субъект является человеком.

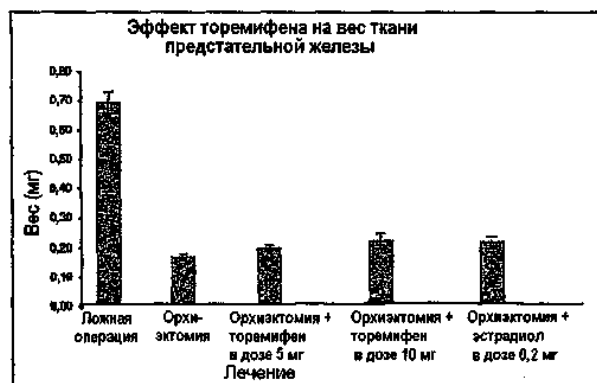
7. Применение по п.6, в котором указанный человек является субъектом мужского пола.

8. Применение по п.1, в котором указанная композиция содержит около 20 мг торемифена или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или их любой комбинации.

9. Применение по п.1, в котором указанная композиция содержит около 40 мг торемифена или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или их любой комбинации.

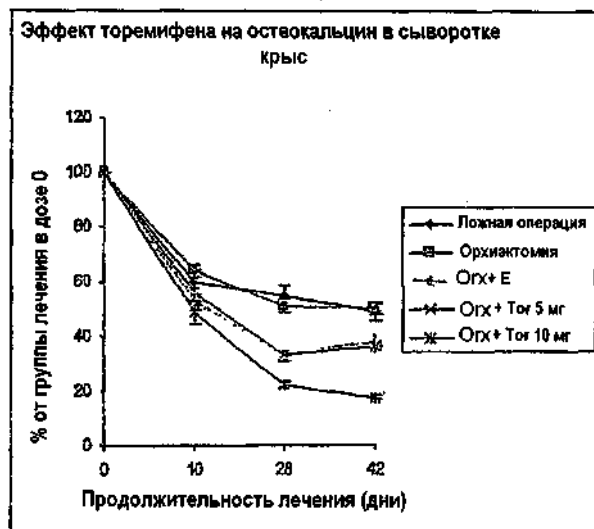
10. Применение по п.1, в котором указанная композиция содержит около 60 мг торемифена или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или их любой комбинации.

11. Применение по п.1, в котором указанная композиция содержит около 80 мг торемифена или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или их любой комбинации.

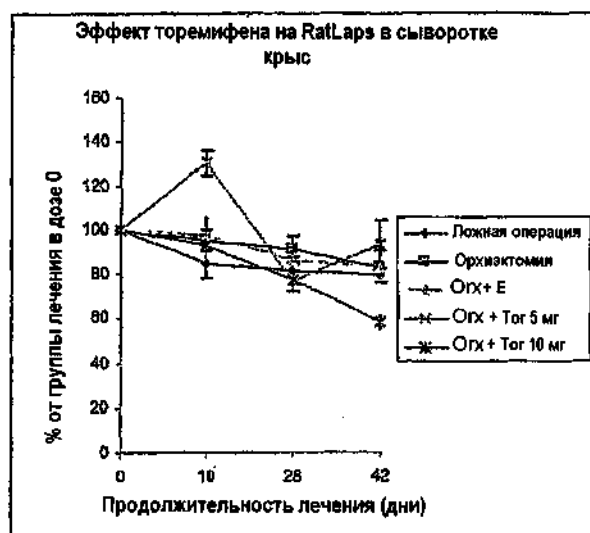


($p < 0,001$ орхиэктомия и каждая группа лечения по сравнению с ложной операцией)

Фиг. 1

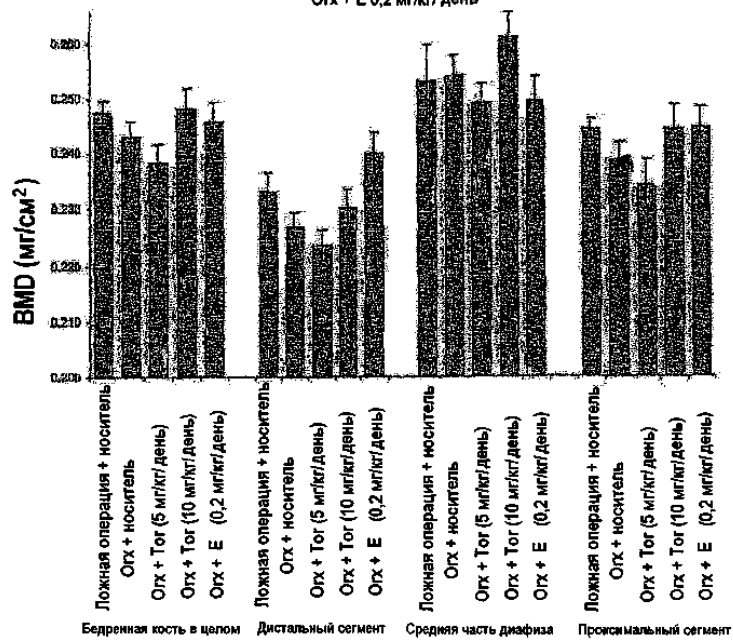


Фиг. 2а

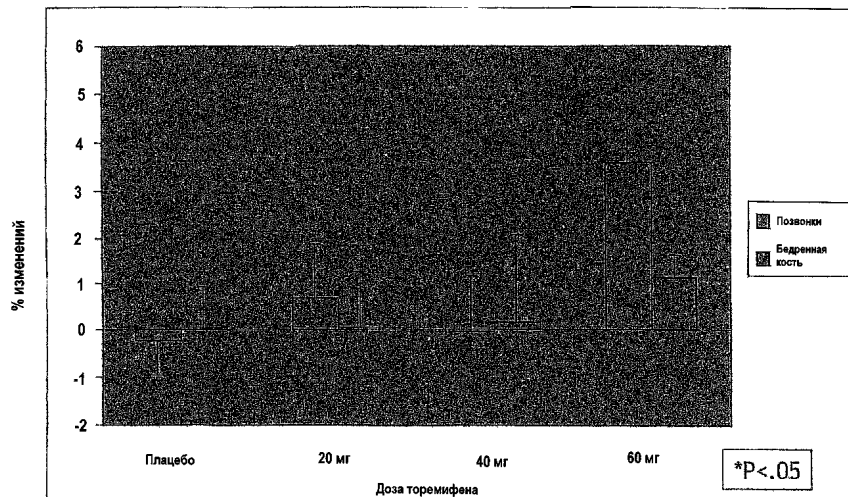


Фиг. 2b

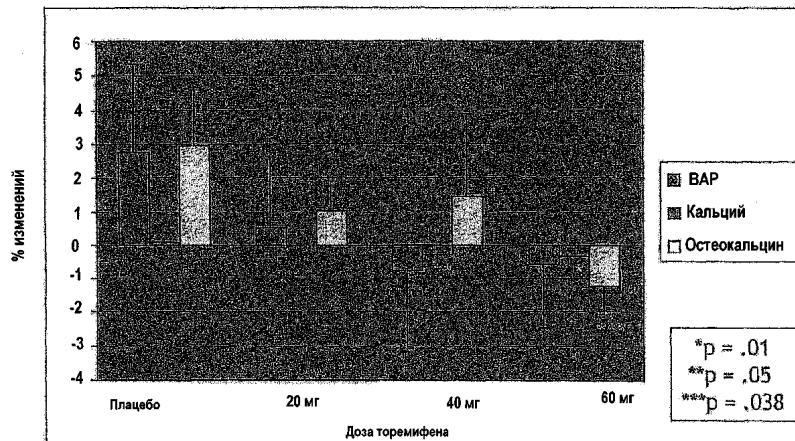
Эффект торемифена (Tor) на BMD у крысы с орхизектомией (Orx)
 Лечение (6 недель): ложная операция + носитель, Orx + Tor 5 мг/кг/день, Orx + Tor 10 мг/кг/день,
 Orx + E 0,2 мг/кг/день



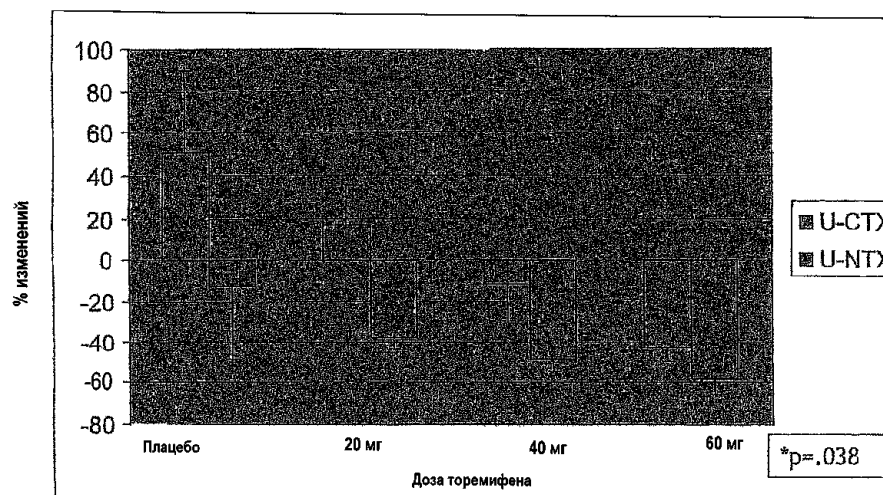
Фиг. 3



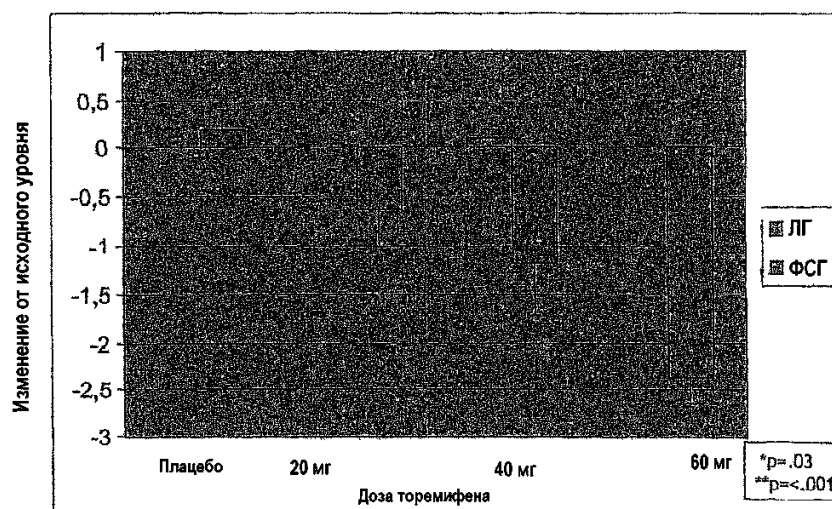
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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