PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2002 - 706

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 31/565
A 61 P 15/00
A 61 P 5/24

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **31.08.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.08.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/386140**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.10.2002**
(Věstník č. 10/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/23771**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/34126**

(71) Přihlašovatel:
JENAPHARM GMBH & CO. KG, Jena, DE;

(72) Původce:
Elger Walter, Berlin, DE;
Chwalisz Kristof, Berlin, DE;
Schubert Gerd, Jena, DE;

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Použití mesoprogestinů jako farmaceutické složky pro výrobu léčiva pro hormonální substituční léčbu

(57) Anotace:

Použití mesoprogestinů jako farmaceutických složek pro výrobu léčiva pro hormonální substituční léčbu (HRT) a jako složky pro kombinované použití spolu s estrogenem pro výrobu léčiva pro HRT. Týká se také použití při různých způsobech HRT a při léčbě hormonálního deficitu a symptomů hormonální nepravidelnosti. Mesoprogestiny jsou definovány jako sloučeniny, které mají agonistickou i antagonistickou aktivitu na receptor pro progesteron (PR) in vivo. Stabilizují funkci PR na středním stupni agonistické a antagonistické aktivity. Odpovídající funkční stav nemůže být dosažen progestiny nebo antaprogestiny. J867, J912, J956 a J1042 jsou mesoprogestiny výhodné podle vynálezu.

CZ 2002 - 706 A3

08.04.02

PV 2002 - 406

Použití mesoprogestinů jako farmaceutické složky pro výrobu léčiva pro hormonální substituční léčbu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká oboru hormonální substituční léčby (HRT), zejména hormonální substituce užitím mesoprogestinů, a to především léčení symptomů, které jsou spojeny s menopauzou.

Dosavadní stav techniky

S nástupem menopauzy u žen se objevují takzvané menopauzální symptomy následkem změněné produkce hormonů. Díky snížené produkci estrogenů se současně zvyšuje riziko osteoporózy (redukce kostní tkáně při zachování stejné struktury kostí způsobená zvýšenou degradací kostí a/nebo sníženým růstem kostí), podobně je u žen po menopauze ve srovnání s ženami před menopauzou významně zvýšena frekvence výskytu infarktu myokardu a je pozorována zvýšená incidence dalších kardiovaskulárních onemocnění, což také může být připisováno snížené produkci estrogenů.

Hormonální substituční léčba (HRT = hormone replacement therapy) estrogeny nebo kombinací estrogen/gestagen je v současnosti standardní způsob léčby symptomů, které jsou spojovány s menopauzou (Ernster, V. L. et al. (1988): Benefits and Risks of Menopausal Estrogen and/or Progestin Hormon Use, Prev. Med. 17:201-223).

Estrogen má protektivní účinek na kardiovaskulární systém, na kosti (redukce rizika osteoporózy) a na centrální nervový systém (zabrání takzvaným "návalům horkosti"). Ale chronické

používání estrogenů v hormonální substituční léčbě vede ke zvýšenému riziku vzniku endometriálního karcinomu (Ernster, V. L. et al. (1988): Benefits and Risks of Menopausal Estrogen and/or Progestin Hormon Use, Prev. Med. 17:201-223).

Současným použitím gestagenu při hormonální substituční léčbě je potlačen stimulující účinek estrogenu na endometrium (Gibbson, W. E., 1986, Biochemical and Histologic Effects of Sequential Estrogen/Progestin Therapy on the Endometrium of Postmenopausal Women, Am. J. Obstet. Gynecol: 154:46-61), ale na rozdíl od toho v případě kombinované léčby estrogenem a gestagenem mohou být protektivní účinky estrogenní složky, co se týče plazmatických lipidů, přinejmenším oslabeny (Lobo, R. (1992): The Role of Progestins in hormone replacement therapy, Am. J. Obstet. Gynecol. 166: 1997-2004).

Kromě toho při léčbě estrogenem/gestagenem založené na dávce hormonů, která je nižší než dávka perorálního kontraceptiva, může nastat nežádoucí menstruační krvácení mezi cykly (Hillard, T. C. et al. (1992): Continuous Combined Conjugated Equine Estrogen-Progestagen Therapy: Effects of Medroxyprogesterone Acetate and Norethindrone Acetate on Bleeding Patterns and Endometrial Histologic Diagnosis, Am. J. Obstet. Gynecol. 167: 1-7).

Konečně nedávná zjištění ukazují, že mnohé gestageny mohou zvýšit riziko karcinomu prsu (Staffs, J. A. et al. (1992): Progestins and Breast Cancer: An Epidemiologic Review, 57: 473-491), King, R. J. B. (1991): A Discussion of the Roles of Estrogen and Progestin in Human Mammary Carcinogenesis, J. Ster. Biochem. Molec. Bio. 39: 8111-8118).

Z přehledu tedy souhrnně vyplývá, že dosud známé léčby samotnými estrogeny a kombinované léčby estrogeny/gestageny nepředstavují uspokojivou variantu léčby symptomů, které jsou spojeny s menopauzou.

Nedávno bylo také navrženo použití "pravých" antiestrogenů pro výrobu léčiv pro hormonální substituční léčbu (HRT) (EP-A-O 178 862). "Pravé" antiestrogeny jsou, podle EP-A-O 178 862, například tamoxifen, nafoxidin, MER-25, a také ty antiestrogeny, které působí zprostředkovaně přes receptor a které mají současně také parciální estrogenní (agonistický) účinek. Tento parciální estrogenní účinek se týká uteru a kostí.

Nevýhodou takového farmaceutického přípravku, který obsahuje "pravý" antiestrogen s parciálním estrogenním účinkem, je, že vzhledem k chronické estrogenní stimulaci endometria, jaká nastává při použití estrogenů, existuje zvýšené riziko rozvoje endometriálních karcinomů (Fornander, T. et al. (1989): Adjuvant Tamoxifen in Early Breast Cancer: Occurrence of New Primary Cancers: Lancet 21: 117-119).

Na rozdíl od toho parciálním estrogenním účinkem tamoxifenu jsou způsobeny pozitivní účinky na kosti u žen, a zdá se, že tamoxifen částečně zabraňuje degradaci kostní hmoty (Love, R. R. et al. (1992): Effects of Tamoxifen on kost Mineral Density in Postmenopausal Women with Breast Cancer, N. Engl. J. Med. 26:852-856).

Kromě toho, studie s tamoxifenem prokázaly, že jeho antiestrogenní složka je zodpovědná za inhibici růstu, když je použit v léčbě karcinomu prsu u žen po menopauze (Buckley, M. M. T. et al. (1989), Tamoxifen: A Reappraisal of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use, Drugs 37: 451-490).

Kromě toho jsou známy antiestrogeny, jako je například raloxifen, pro inhibici degradace kosti a pro léčbu perimenopauzálního syndromu (US Patent 5,393,763 nebo 5,391,557). Antiestrogeny tohoto typu ukazují jasně redukovaný agonistický (estrogenní) účinek na endometrium, ale na kost projevují významný estrogenní účinek. Protože ale látky také

nejsou kompletně disociovány (tj. vždy mají reziduální estrogenní účinek na endometrium), mohou mít také po dlouhodobé léčbě za následek proliferaci endometria.

V souladu s tím může být nevyhnutelné chronické používání antiestrogenu s parciálním agonistickým účinkem v hormonální substituční léčbě považováno za škodlivé, protože stimulace endometria může podporovat rozvoj karcinomu endometria.

WO-EP 94/03408 navrhuje pro zabránění této permanentní stimulace endometria současným užíváním sloučeniny s účinkem antagonistickým pro progesteron, a také sloučeniny s antiestrogenním účinkem, zatímco současně existuje parciální agonistický účinek, pro výrobu léčiva pro hormonální substituční léčbu. V případě takového farmaceutického přípravku inhibuje složka s účinkem antagonistickým pro progesteron změny, které jsou způsobeny parciálním estrogenním účinkem antiestrogenu (stimulace myometria a endometria) pouze v uteru, zatímco ale další estrogenní účinky, které jsou vysoce žádoucí pro hormonální substituční léčbu, například na kost a na kardiovaskulární systém, zůstávají nezměněny.

Podávání estrogenu, volitelně spolu s gestagenem, oba ve velmi nízkých dávkách, které samo o sobě nezajistí stabilní režim krvácení, spojené s periodickým, jednorázovým podáváním antiprogestinu (antagonisty progesteronu) pro antikoncepci a pro hormonální substituční léčbu, je popsáno ve WO-A 93/17686. Antagonista progesteronu zajistí redukci krvácení z pronikání.

Společné a výhodně současné používání kompetitivního antagonisty progesteronu s estrogenem bez gestagenu je popsáno ve WO-A 94/18983. Použití estrogenu podle této publikace je prováděno zcela podle obvyklých principů substituční léčby estrogeny. Antagonista progesteronu je použit v množství, které inhibuje endometriální proliferaci indukovanou estrogenem.

WO-A 97/33589 popisuje farmaceutický přípravek, který obsahuje v kombinaci jednotlivé lékové jednotky estrogenu a

jednotlivé lékové jednotky kompetitivního antagonisty progesteronu pro oddělené sekvenční podávání kompetitivního antagonisty progesteronu, který může být použit pro hormonální substituční léčbu, a také balení, které obsahuje tento farmaceutický přípravek.

V každém případě chronická (např. denní) léčba antagonistou progesteronu může vyvolat vedlejší účinky, například v játrech, díky denní zátěži organizmu.

Kromě toho potenciálním nedostatkem antiprogestinů je, že nemůže být zcela vyloučena možnost jejich zneužití pro vyvolání abortu.

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je proto poskytnout léčivo a způsob pro hormonální substituční léčbu (HRT), které postrádají výše uvedené nedostatky, a které poskytují další výhodné vlastnosti pro HRT.

Dále se vynález týká aplikačních režimů léčiva podle vynálezu pro HRT.

Tento vynález popisuje použití mesoprogestinů jako farmaceutických složek pro výrobu léčiva pro hormonální substituční léčbu (HRT).

Dalším aspektem je kombinované použití estrogenu spolu s mesoprogestinem pro výrobu léčiva pro HRT.

Dalším aspektem vynálezu je použití mesoprogestinu v denním množství 1,0 až 50,0 mg, výhodnější je denní dávka 5,0 až 25,0 mg mesoprogestinu a nejvýhodnější je denní dávka 10,0 až 25,0 mg mesoprogestinu.

Ještě dalším výhodným aspektem vynálezu je podávání mesoprogestinu v takové denní dávce, aby se dosáhlo a byla

udržována v podstatě amenorea způsobená inhibicí endometriální proliferace indukované estrogenem.

Farmaceutické přípravky podle vynálezu jsou vhodné jak pro preventivní, tak pro kurativní použití v hormonální substituční léčbě (HRT), protože degradaci kostní hmoty je zabráněno prostřednictvím estrogenu a současně estrogen projevuje protektivní účinek na kardiovaskulární systém a nežádoucímu stimulačnímu účinku na endometrium je zabráněno prostřednictvím antiproliferativního účinku mesoprogestinu.

Tyto farmaceutické přípravky jsou tedy obzvláště vhodné pro dlouhodobé použití v HRT.

Jako mesoprogestiny jsou *inter alia* vhodné pro účely vynálezu sloučeniny popsané v DE 43 32 283 a v DE 43 32 284, tj. jako farmaceutické složky pro výrobu léčiva pro hormonální substituční léčbu (HRT) a jako složka pro kombinované použití spolu s estrogenem pro výrobu léčiva pro HRT, a také v příslušných způsobech HRT a léčbě hormonálního deficitu a symptomů hormonální nepravidelnosti v peri-menopauze, menopauze a post-menopauze.

Jako mesoprogestiny jsou výhodné sloučeniny J867, J912, J900, J914 a J956, J867 [4-[17β-methoxy-17α-(methoxymethyl)-3--oxoestra-4,9-dien-11β-yl)benzaldehyd-(1E)-oxim] a J912 [4-[17β-hydroxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β--yl)benzaldehyd-(1E)-oxim] (oba DE 43 32 283) a J900 [4-[17β--methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β--yl]benzaldehyd-(1E)-[O-(ethoxy)karbonyl]oxim], J914 [4-[17β--methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β--yl]benzaldehyd-(1E)-(O-acetyl)oxim] a J956 [4-[17β-methoxy--17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd--(1E)-[O-(ethylamino)karbonyl]oxim] (všechny viz DE 43 32 284) a J1042 [4-[17β-methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-

-dien-11β-yl)benzaldehyd-(1E)-[O-(ethylthio)karbonyl]oxim (viz německá patentová přihláška 198 09 845,6)].

Další výhodné mesoprogestiny jsou:

4-[17β-hydroxy-17α-(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β--yl]benzaldehyd-(1E)-oxim,

4-[17β-methoxy-17α-(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β--yl]benzaldehyd-(1E)-oxim,

4-[17β-hydroxy-17α-(chlormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β--yl]benzaldehyd-(1E)-oxim,

4-[17β-methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β--yl]benzaldehyd-(1E)-(O-methyl)oxim (všechny viz DE 43 32 283)

a

4-[17β-methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β--yl]benzaldehyd-(1E)-[O-(fenylamino)karbonyl]oxim,

4-[17β-methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β--yl]benzaldehyd-(1E)-[propionyl]oxim,

4-[17β-methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β--yl]benzaldehyd-(1E)-[benzoyl]oxim (všechny DE 43 32 284).

J867 je popsán v DE 43 32 283 a J900 a 914 jsou popsány v DE 43 32 284, a také v odpovídajících patentových přihláškách jako sloučeniny mající silnou antiprogestagenní a ve srovnání s RU 486 výrazně redukovanou antiglukokortikoidní aktivitu. Navíc je uváděno, že tyto sloučeniny mají (nepřímo) antiestrogenní vlastnosti, což se odráží prostřednictvím snížené děložní hmotnosti u morčat s probíhajícími cykly.

Tyto účinky by slibovaly obzvláště výhodné působení na patologicky modifikované tkáně, ve kterých estrogeny stimulují růst (endometriózní ložiska, myomy, apod.).

Popisy těchto přihlášek se netýkají použití nových sloučenin pro hormonální substituční léčbu.

Také progestagenní aktivita sloučenin, která je výhodná pro zde nárokovanou indikaci HRT, není v těchto přihláškách vůbec uvedena.

Dále se uvedené přihlášky vůbec nezmiňují o účinné dávce pro použití k léčení jakéhokoliv zde uvedeného stavu.

Podle vynálezu jsou mesoprogestiny definovány jako sloučeniny, které mají jak agonistickou, tak antagonistickou aktivitu na receptor pro progesteron (PR) in vivo. Jako progestiny a antiprogestiny vykazují mesoprogestiny vysokou vazebnou afinitu k PR. Ale ve srovnání buď s progestiny nebo antiprogestiny projevují mesoprogestiny odlišné farmakodynamické vlastnosti. Přítomnost progesteronové agonistické aktivity mesoprogestinů, měřená v obecně užívaných biologických testech in vivo, představuje klíčovou vlastnost této nové skupiny PRM. Tato aktivita ale zůstává nižší než aktivita progesteronu v dávce pro udržení „plateau" křivky závislosti dávky a reakce. Mesoprogestiny selhaly při udržování březosti u březích hlodavců s provedenou ovariektomií, jako jsou myši a laboratorní potkani.

V klasickém biologickém testu, testu podle McPhaila, který stanovuje progestagenní a antiprogestagenní účinky na králících (Selye H., Textbook of Endocrinology, 1947, pp. 345-346), progesteron dosáhne maximální McPhail skóre 4 (dle definice). Léčba mesoprogestinem bez progesteronu ale dosahuje McPhail skóre, které je vyšší, než skóre při jakékoliv dávce RU 486, tj. nad 0,5 až 1,0, výhodněji 2,0 až 3,0, ale je jasně nižší než 4 v „plateau" křivky závislosti dávky a reakce v klinicky relevantních dávkách pro nárokované indikace (tj. 0,01 mg až 30 mg/králík).

Kapacita mesoprogestinů antagonizovat funkci progesteronu je také testována v McPhailově testu s použitím dávky progesteronu, která navodí McPhail skóre v rozmezí mezi 3 a 4. Mesoprogestin inhibuje účinek progesteronu do významného

stupně, ale maximum inhibice je pod maximem, které lze dosáhnout s RU 486 nebo jiným čistým antiprogestinem (např. onapristonem).

Mesoprogestiny tudíž stabilizují funkci PR na středním stupni aktivity, což poskytuje důvod pro nové klinické aplikace v gynekologické léčbě. Odpovídajícího funkčního stavu nemůže být dosaženo léčbou progestiny nebo antiprogestiny.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Farmakologické výsledky dokazující použitelnost mesoprogestinů pro hormonální substituční léčbu

PR antagonistické a agonistické vlastnosti mesoprogestinů byly hodnoceny na králících iniciovaných estrogeny v McPhailově testu podle Selye (Textbook of Endocrinology, 1947, pp. 345-346).

A) hodnocení PR agonistických vlastností mesoprogestinů u králíků (viz Obrázek 1A)

Progestagenní aktivita J867, J956, J1042 a RU 486 (rozmezí dávky: 0,003 až 100 mg/králík) byla hodnocena na dospívajících králících iniciovaných estradiolem po 4 dnech subkutánní (s.c.) léčby v nepřítomnosti progesteronu. Progestagenní účinek mesoprogestinů byl pozorován v dávkách stejných nebo vyšších než 0,03 mg/králík. Progesteron indukoval transformaci endometria v dávkách stejných nebo vyšších než 0,1 mg s maximálním účinkem při 1 mg/králík (přibližné McPhail skóre 4). Žádný z testovaných mesoprogestinů (J1042, J867, J956) nedosáhl maximálního účinku progesteronu. J956 vykazoval v

tomto testu dvojfázovou reakci s maximálním účinkem na McPhail skóre 1,5 při dávce 0,3 až 1 mg/králík.

B) hodnocení PR antagonistických vlastností mesoprogestinů u králíků (viz Obrázek 1B)

Podobně byla hodnocena antiprogestagenní aktivita J867, J956, J1042 a RU 486 (rozmezí dávky: 0,001 až 100 mg/králík) na dospívajících králících iniciovaných estradiolem po 4 dnech subkutánní (s.c.) léčby v přítomnosti progesteronu (1 mg/králík s.c.). První antiprogestagenní účinek mesoprogestinů a RU 486 byl pozorován při dávce 0,3-1 mg mg/králík (McPhail index: 0 = žádná transformace, 4 = kompletní transformace). Antiprogestagenní aktivita mesoprogestinů ve vyšších klinicky relevantních dávkách (tj. 3 až 30 mg/králík) byla nižší než dávka RU 486.

V modelu s morčaty, který umožňuje dobrou predikci účinku na člověka, co se týče schopnosti látky vyvolávat potrat (abortivní aktivita) (Elger W, Beier S., Chwalisz K, Fähnrich M, Hasan SH, Henderson D, Neef G, Rohde R (1986): Studies on the mechanism of action of progesterone antagonists. J Steroid Biochem 25: 835-845), mesoprogestiny J867, J912, J956, J1042 vyvolávaly v dávce až 100 mg/kg/den maximální četnost abortů 20 %.

C) vyhodnocení abortivních účinků

Fyziologický podklad:

Morče je považováno za relevantní model těhotenství a porodu u člověka (Elger W, Fähnrich M, Beier S, ching SS, Chwalisz K (1987). Endometrial and myometrial effects of progesterone antagonists in pregnant guinea pigs. Am J Obstet Gynecol 157: 1065-1074, Elger W, Neef G, Beier S, Fähnrich M, Gründel M, Heermann J, Malmendier A, Laurent D, Puri CP, Singh

MM, Hasan SH, Becker H (1992). Evaluation of antifertility activities of antigestagens in animal model. In: Puri CP and Van Look PFA (eds), Current Concepts in Fertility Regulation and Reproduction. Wiley Eastern Limited, New Delhi, pp. 303-328, Elger W, Faehnrich M, Beier S, Qing SS, Chwalisz K (1986). Mechanism of action of progesterone antagonists in pregnant guinea pigs. Contraception 6: 47-62, Elger W, Chwalisz K, Faehnrich M, Hasan SH, Laurent D, Beier S, Ottow E, Neef G, Gaeld RE (1990). Studies on labor-conditioning and labor-inducing effects of antiprogesterones in animal model. ln: Garfield RE (eds), Norwell, pp. 153-175). Mechanismus abortu vyvolaného antiprogestiny u tohoto druhu je zahájení porodu a konečné vypuzení plodu. Abortivní účinky u laboratorních potkanů během velmi časného těhotenství vyjadřují spíše inhibiční účinky na nidaci než zahájení děložních kontrakcí. Studie na modelu laboratorních potkanů vedou k "nadměrnému hodnocení" potenciálu antiprogestinů ukončit těhotenství u člověka. Na rozdíl od toho v modelu na morčatech bez ohledu na dávky antiprogestinu je vysoký podíl stále pokračujících těhotenství, což je podobné situaci u lidí (Elger et al., Current Concepts in Fertility Regulation and Reproduction, uvedeno výše). Kromě toho u lidí i u morčat existuje silný synergismus mezi antiprogestiny a prostaglandiny, co se týče indukce porodu (viz články uvedené výše a Elger W, Beier S (1983). Prostaglandine und Antigestagene für den Schwangerschaftsabbruch (Prostaglandins and antigestagens for pregnancy termination). Německý Patent DE 333745012, Van Look P, Bygdeman M (1989). Antiprogestational steroids: a new dimension in human fertility regulation. Oxford reviews of reproductive medicine 11: 2-60).

Hodnocení aktivity vyvolávající porod (viz obrázek 2)

Březí morčata byla léčena 43. a 44. den březosti a pozorována do 50. dne gestace. Účinky různé léčby jsou v tabulce 1 a na obrázku 2. Pro tento model je typické, že vypuzení plodu nastává několik dnů po léčbě. Bylo možné pozorovat, že mesoprogestiny měly mnohem nižší abortivní aktivitu ve srovnání s RU486. Bylo zjištěno následující pořadí abortivní aktivity: RU486 > J956 > J867, J912 > J1042. Rozdíly vzhledem k abortivní aktivitě se zdají být pouze kvalitativní. Není možné zvýšit nízkou abortivní aktivitu mesoprogestinu použitím vyšších dávek.

Tabulka 1

Studie relativní vazebné aktivity (RBA) a ED_{50} abortivní aktivity na březích laboratorních potkanech a morčatech

Sloučenina	RBA (%) #		Abortivní aktivita ED_{50} (mg/zvíře/den, s.c.)	
	PR[1]	GR[2]	lab. potkan[3]	morče[4]
RU 486	506	685	0,98*	3,8
Onapriston	22	39	1,71*	ca 3
J867	302	78	0,65*	>100
J956	345	154	0,64*	20
J912	162	16	0,36	> 100
J1042	164	42	>10	>> 100

dle Kaufmanna, [1]progesteron = 100%, [2]dexamethason = 100% [3]léčba dny 5 - 7 březosti, obdukce den 9, [4]léčba dny 43 - 44 březosti, obdukce den 50. *SAS, probitová analýza.

Příklad 2

Aplikační formy a režimy estrogenů a mesoprogestinů podle vynálezu

Estrogenní aspekt tohoto vynálezu je analogický s obvyklou substituční léčbou estrogeny. Proto tedy každá sloučenina, která je účinná jako estrogen, může být použita ve známých dávkách a podle metod, které jsou známy pro substituční léčbu estrogeny.

Jako estrogeny jsou pro účely tohoto vynálezu vhodné všechny estrogenní aktivní sloučeniny.

• Estrogeny, které mohou být použity v oblasti tohoto vynálezu jsou, například, ethinylestradiol, 17β-estradiol a také jeho estery, jako je například estradiol-3-benzoát, estradiol-17-valerát, -cypionát, -undecylát, -enantát a/nebo další estery estradiolů (US-PS 2 611 773, US-PS 2 990 414, US-PS 2 054 271, US-PS 2 225 419 a US-PS 2 156 599) a konjugované estrogeny.

• Estradiol-, ethinylestradiol- a estron-3-sulfamáty, například estron-N,N-dimethylsulfamát, estron-N,N-diethylsulfamát, ethinylestradiol-3-N,N-dimethylsulfamát, ethinylestradiol-3-N,N-diethylsulfamát, ethinylestradiol-3-N,N-tetramethylensulfamát, estronsulfamát, estradiol-3-sulfamát, estradiol-3-N,N-dimethylsulfamát, estradiol-3-N,N-diethylsulfamát, ethinylestradiol-3-sulfamát, které všechny představují prekurzory léků pro odpovídající 3-hydroxy sloučeniny (W. Elger et al., v J. Steroid Biochem. Molec. Biol., Vol. 55, No. 3/4, 395-403, 1995, DE 44 29 398 A1 a DE 44 29 397 A1), a mohou také být použity ve farmaceutickém přípravku podle vynálezu.

• Konečně, perorální biologicky dostupné deriváty 17α- a 17β-estradiolu s modifikovaným D-kruhem steroidního skeletu jsou také vhodné.

• Podle vynálezu je výhodné použití přírodních estrogenů (také konjugovaných estrogenů) nebo prekurzorů přírodních estrogenů.

Mesoprogestiny mohou být použity analogicky jako antiprogestiny v režimech HRT spolu s estrogeny, jak je již popsáno z jiného hlediska.

Analogicky k WO-A 94/18983 jsou obě účinné látky, estrogen a mesoprogestin, podávány současně, buď v kombinaci nebo odděleně a nepřerušovaně. Toto podávání může být na denní bázi nebo v delších pravidelných intervalech v závislosti na rychlosti uvolňování účinné látky z její farmaceutické formulace (lékové formy) nebo v závislosti na kinetice biologické dostupnosti samotné příslušné účinné sloučeniny.

Další možnost, jak účinně kombinovat substituci estrogenem a léčbu mesoprogestinem, vyplývá ze sekvenčního aplikačního režimu popsaného pro kombinaci estrogen/kompetitivní antagonista progesteronu ve WO-A 97/33589.

Podle tohoto režimu lékové jednotkové formy (dávkové jednotky) estrogenu jsou zamýšleny pro podávání výhodně po období 28 až 112 dnů.

V dalším provedení jsou poskytnuty lékové jednotkové formy mesoprogestinu pro podávání po období alespoň 4 dnů a většinou 30 dnů.

Speciální provedení obsahuje lékové jednotkové formy mesoprogestinu pro podávání po období 7 dnů.

Farmaceutický přípravek je výhodně navržen tak, že dávkové jednotky estrogenu a dávkové jednotky mesoprogestinu se vyskytují společně ve farmaceutickém přípravku v takovém množství, že součet množství denních dávkových jednotek

estrogenu a dávkových jednotek mesoprogestinu je 28 nebo 28 plus 7 nebo 28 plus násobek 7.

Aplikace tohoto provedení farmaceutického přípravku podle vynálezu tedy vede k aplikačnímu cyklu, který trvá přesně určitý počet týdnů, ale alespoň čtyři týdny.

Jako příklady mohou být použity následující přípravky:

• 28 denních jednotek (lékových forem) estrogenu + 7 denních jednotek mesoprogestinu, 28 denních jednotek estrogenu + 14 denních jednotek mesoprogestinu, 28 denních jednotek estrogenu + 21 denních jednotek mesoprogestinu, 56 denních jednotek estrogenu + 21 denních jednotek mesoprogestinu, apod.

Jsou ale také možné výhodné farmaceutické přípravky, ve kterých počet denních lékových jednotek estrogenu a počet lékových jednotek mesoprogestinu není v každém případě 7 nebo násobek 7, je pouze důležité, že součet těchto denních jednotek může být dělen 7, tj. že aplikace farmaceutického přípravku vede přesně ke 4-týdennímu nebo několikatýdennímu aplikačnímu cyklu.

Ještě další aplikační režim pro HRT, ve kterém je jako složka použit mesoprogestin, začíná podáváním samotného mesoprogestinu v perimenopauze. V období kolem očekávaného výskytu menopauzy je podáván kromě mesoprogestinu estrogen. Poté jsou obě složky podávány společně až do konce léčby.

Alternativně může být použit po menopauze mesoprogestin samotný, tj. bez estrogenu, díky svým tkáňově specifickým účinkům na kosti (prevence osteoporózy) a prsní žlázu (inhibice proliferace). Tento režim může být prospěšný pro ženy, které nesnášejí estrogeny.

To vede ke spolehlivé indukci amenorey již během perimenopauzy a zaručuje stále ještě nezbytnou antikoncepci v tomto stadiu života. Nebo mohou být nezbytné alternativní antikoncepční prostředky, ale ty nedosáhnou amenorey.

Perimenopauzální ženy vykazují zvýšenou frekvenci výskytu krvácení z pronikání. To je hlavně způsobeno nedostatečností corpus luteum s nepřiměřenou produkcí progesteronu. Produkce estrogenu je obecně u perimenopauzálních žen udržována. Mesoprogestin je tedy podáván před menopauzou, aby se stabilizovalo endometrium. Po menopauze, což může být stanoveno měřením hladin estrogenu, jak je odborníkům známo, mesoprogestin je podáván v kombinaci s estrogenem nebo směsí estrogenů.

Po menopauze se mesoprogestin stará o endometriální protekci nezbytnou při substituční léčbě estrogeny pomocí suprese endometriální proliferace. Tato kombinace mesoprogestinu a estrogenu podle vynálezu zajistí indukci a udržování amenorey během perimenopauzy.

Podávání může být opět na denní bázi nebo v delších pravidelných intervalech v závislosti na rychlosti uvolňování účinné látky z její farmaceutické formulace nebo v závislosti na kinetice biologické dostupnosti samotné příslušné účinné sloučeniny.

Výhodně je ve všech aplikačních režimech mesoprogestin podáván v dávce postačující pro dosažení účinné amenorey od začátku léčby. Dávky mesoprogestinů, které jsou schopné indukovat a udržovat amenoreu mohou být určeny rutinně a obvyklými metodami například stanovením účinnosti v klinických zkouškách.

Zvláštní výhodou zde popsané metody HRT ve srovnání s klasickými přípravky estrogenu/gestagenu pro HRT je amenorea od začátku léčby (přípravky estrogenu/gestagenu vedou ke krvácení z pronikání v prvních aplikačních cyklech) a redukované účinky na lipidový metabolismus a náladu.

Ve srovnání s režimem obsahujícím antagonisty progesteronu, poskytují mesoprogestiny mnohem vyváženější endometriální protekci díky vlastní parciální progestagenní

aktivitě. Přítomnost agonistické aktivity receptoru pro progesteron je prospěšná, co se týče ochrany endometria, tj. prevence endometriální hyperplazie způsobené účinkem estrogenů na endometrium bez příslušné odpovědi. Příznaky endometriální hyperstimulace byly v minulosti popsány po dlouhodobé léčbě endometriózy s RU 486 (Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, et al., (1995) Endometrial effects of long-term, low-dose administration of RU 486, Fertil. Steril. 63: 761-766).

Na druhé straně, nedostatky progestinů, tj. negativní účinky na lipidový metabolismus a náladu a stimulační účinky na prsní žlázu, jsou redukovány nebo chybí během léčby mesoprogestinem.

Kromě toho neexistuje možnost zneužití jako abortivní prostředek díky vysokým dávkám mesoprogestinu potřebným pro vyvolání abortu.

Podle všech provedení může být v lékových jednotkových lékových formách, které jsou zamýšleny pro denní podávání, přítomný estrogen.

Mesoprogestin může být také přítomný v denních perorálních lékových jednotkových formách.

Jestliže jsou lékové jednotkové formy mesoprogestinu poskytnuty pro podávání po období 7 dnů, mohou být tyto lékové jednotky výhodně přítomné ve formě lékové jednotky, která může být podávána jednou týdně.

V takové lékové jednotce, která má být podávána jednou týdně, může být mesoprogestin výhodně formulován do lékové formy, která má opožděné uvolňování účinné složky.

Příklady následujících sekvenčních aplikačních režimů obsahují:

• 2 až 3 měsíce podávání estrogenu, pak následuje 1 až 30 dnů podávání mesoprogestinu

• střídavé podávání E a mesoprogestinu, takzvaný třídenní „on/off" režim: 3 dny estrogen, pak následuje 3 dny mesoprogestin, pak následuje 3 dny estrogen, apod. (poznámka: tento režim progestin/estrogen je v současnosti používán v USA pro dosažení amenorey).

Opožděné uvolňování mesoprogestinu může být dosaženo například pomocí formulace lékové jednotky, která má být podávána perorálně, jako kompozitní tablety, nebo poskytnutím lékové jednotky, která má být podávána perorálně, s obalem rozvolňujícícm se postupně v průběhu času, jak je odborníkovi známo.

Derivatizací, například esterifikací volné hydroxyskupiny účinného prekurzoru, může mesoprogestin, který je použit pro výrobu léčiva podle vynálezu, také dosáhnout delšího biologického poločasu, než má tento prekurzor. Výsledkem je, že je také dosaženo dlouhodobější působení.

Mesoprogestin pro tento vynález je výhodně vybrán ze skupiny, kterou tvoří sloučeniny J867, J912, J956, J1042.

Pro účely tohoto vynálezu je formulace estrogenu a mesoprogestinu prováděna zcela obvykle, jak je již známo pro formulaci těchto sloučenin pro jejich jednotlivá použití při hormonální substituční léčbě estrogenem, například Cyclo-Progynova, nebo jak bylo popsáno pro J867 v DE 43 32 283.

Je také odkazováno na informace, které jsou obsaženy ve WO-A 93/17686 a WO-A 94/18983.

Kromě perorálního podávání estrogenu a mesoprogestinu je stejně tak možné podávat jednu nebo obě složky transdermálně, například kožní náplastí, což je nejlépe známo pro podávání estrogenu (Climara Patch).

Kromě toho, podávání může být prováděno s použitím intrauterinního systému s uvolňováním léčiva (viz Mirena), ale tato varianta není výhodná v oblasti tohoto vynálezu.

Podávání jedné nebo obou složek v depotní formulaci je také možné.

Konečně, všechny výše uvedené typy podávání mohou být kombinovány. Například, estrogen může být podáván transdermálně kožní náplastí a antagonista progesteronu může být podáván denně perorálně nebo jednou či nebo vícekrát jako depotní formulace.

Estrogen je obsažen v denní lékové jednotkové formě podle vynálezu v množství 1 až 2 mg 17β-estradiolu nebo biologicky ekvivalentního množství jiného estrogenu.

Za biologicky ekvivalentní množství jiných estrogenů mohou být pro účely tohoto vynálezu považována následující množství:

- ethinylestradiol, 5 až 35 μg
- konjugované estrogeny, 0,3 až 1,25 mg.
- v případě transdermálního podávání estrogenu, transdermální aplikační systém by měl uvolňovat denně přibližně 50 μg 17β-estradiolu nebo biologicky ekvivalentní množství jiného estrogenu.
- je také možné podávání estrogenu s použitím vaginálního krému nebo vaginálního kroužku. Denní množství jsou přibližně 1,25 mg nebo 0,2 mg v případě 17β-estradiolu. V tomto případě se jedná pouze o přibližné hodnoty.

Ve farmaceutickém přípravku podle vynálezu je mesoprogestin obsažen v každé lékové jednotce výhodně v takovém množství, které, když je používáno po předpokládanou dlouhou dobu, postačuje pro to, aby se objevila amenorea.

V obzvláště výhodném provedení farmaceutickém přípravku podle vynálezu je mesoprogestin obsažen v každé denní lékové jednotce v množství, které je totožné 0,5 mg až 50 mg, výhodně 1 mg až 25 mg J867.

Biologicky totožné dávky mesoprogestinu mohou být stanoveny McPhailovým testem.

Balení, které obsahuje farmaceutický přípravek podle vynálezu, je připraveno tak, že kromě složky(složek) mesoprogestinu (a estrogenu) v příslušné zamýšlené lékové formě pro podávání (perorálně ve formě pilulek, potažených tablet, apod. v balení v blistrech, jak může být vhodné pro estrogen a/nebo antagonisty progesteronu nebo estrogen, jako kožní náplast a antagonista progesteronu ve formě pilulek, potažených tablet, apod. v blistru, nebo v tobolce, jako depotní přípravek, který má být podáván jednou), toto balení také obsahuje instrukce pro použití farmaceutického přípravku (příbalový leták).

Úplné význaky všech přihlášek, patentů a publikací, uvedených výše nebo níže a odpovídající prozatímní přihláška podaná jako přihláška Spojených Států č. 09/386 140 31. srpna, 1999, a přeměněna na prozatímní žádostí z 29. srpna, 2000, jsou zde zahrnuty formou odkazu.

Předcházející příklady mohou být opakovány s podobným úspěchem substitucí genericky nebo specificky popsaných reagujících složek a/nebo pracovních podmínek tohoto vynálezu za ty, které byly použity v předcházejících příkladech.

Z předchozího popisu může odborník snadno určit základní charakteristické vlastnosti tohoto vynálezu a bez odchýlení od původní vynálezecké myšlenky a rozsahu tohoto vynálezu může tvořit různé změny a modifikace vynálezu pro různá použití a podmínky.

08.04.02
PV 2002-706

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití mesoprogestinů jako farmaceutické složky pro výrobu léčiva pro hormonální substituční léčbu (HRT).

2. Použití mesoprogestinu podle nároku 1 společně s estrogenem pro výrobu léčiva pro HRT.

3. Použití mesoprogestinu podle nároku 1 nebo 2, kdy denní množství je 1,0 až 50,0 mg.

4. Použití podle nároku 3, kdy denní dávka mesoprogestinu je 5,0 až 25,0 mg.

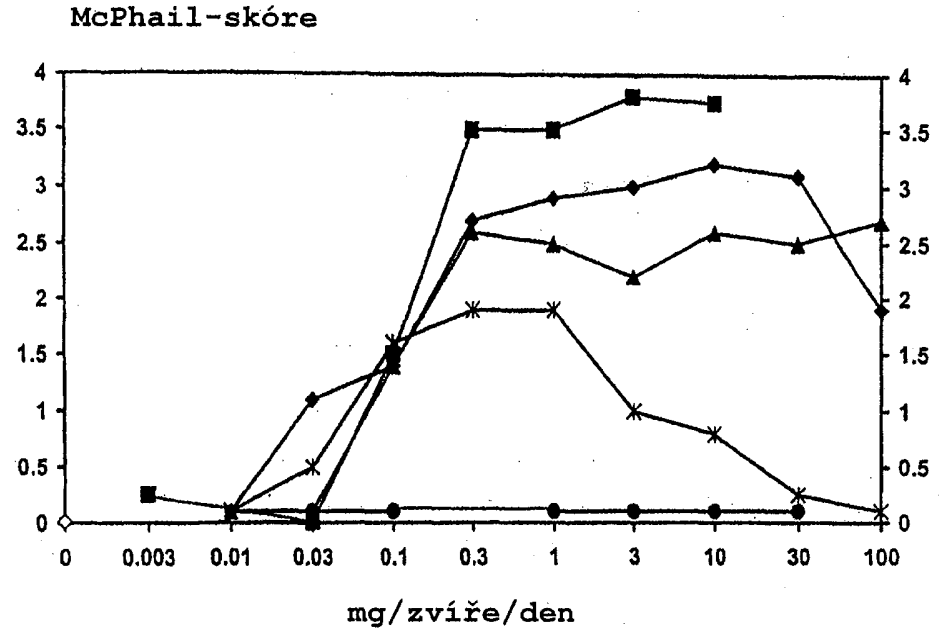
5. Použití podle nároku 4, kdy denní dávka je 10,0 až 25,0.

6. Použití podle kteréhokoliv z předcházejících nároků 1 až 5, kdy mesoprogestin je J867, J912, J856 a J1042.

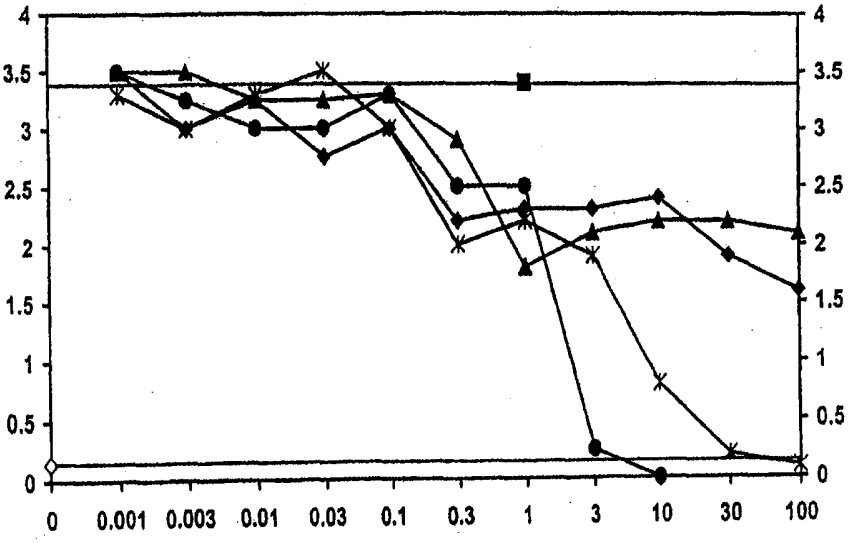
7. Použití podle nároku 2, kdy estrogen je ethinylestradiol, estradiol, ester estradiolu nebo 3-sulfamát 17β-ethinyl-estradiolu nebo 17β-estradiolu.

Obr. 1A, 1B

Účinek PR-modulátorů podobný působení progesteronu (horní obr. 1A) a progesteronu antagonistický (dolní obr. 1B) na dělohu dospívajících králíků iniciovaných estrogenem (test podle McPhaila)



-◊--vehikulum -■-progesteron -●-RU486 -♦-J867 ---J956 -▲-J1042



08-04-02
PV 2002-706

Obr. 2

Kumulativní četnost abortů do 50. dne u morčat, léčba 43. a 44. den březosti s.c. injekcí. (#/#) = četnost abortů

