

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**2002 - 1278**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.10.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.10.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/159501**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.06.2003**

**(Věstník č. 6/2003)**

(86) PCT číslo: **PCT/FI00/00890**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/026640**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**A 61 K 31/565**

**A 61 P 19/10**

(71) Přihlašovatel:

**ORION CORPORATION, Espoo, FI;**

(72) Původce:

**Timonen Ulla, Kirkkonummi, FI;**

**Vaheri Raija, Helsinki, FI;**

(74) Zástupce:

**Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Léčení osteoporózy**

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu prevence nebo léčení postmenopauzální osteoporózy zahájením léčení nízkou dávkou estrogenové sloučeniny a zvýšením dávky estrogenové sloučeniny po iniciační fázi.

**CZ 2002 - 1278 A3**

## Léčení osteoporózy

### Oblast techniky

Předmětný vynález se týká obecně způsobu prevence nebo léčení postmenopauzální osteoporózy. Vynález tedy popisuje nový způsob prevence nebo léčení postmenopauzální osteoporózy, který zahrnuje zahájení léčení nízkou dávkou estrogenové sloučeniny a po této iniciační fázi zvýšení dávky estrogenové sloučeniny.

Tento vynález se rovněž týká použití estrogenové sloučeniny k výrobě léčiva pro prevenci nebo léčení postmenopauzální osteoporózy, vyznačující se tím, že léčení je zahájeno nízkou dávkou estrogenové sloučeniny a po této iniciační fázi se dávka estrogenové sloučeniny zvýší.

### Dosavadní stav techniky

Osteoporóza je systémové skeletální onemocnění charakterizované úbytkem kostní hmoty a poruchami mikrostavby kostní tkáně, s následným zvýšením lámavosti kostí a náchylností k frakturám. Je významnou příčinou úmrtnosti a nemocnosti u starších lidí, z hlediska jednotlivce i populace. Osteoporóza postihuje odhadem asi 75 milionů lidí v Evropě, USA a Japonsku.

Počet menopauzálních žen neustále stoupá se stárnutím populace. Jeden z nejčastějších typů osteoporózy je spojován s menopauzou. Uvádí se, že u žen na začátku menopauzy dochází k roční ztrátě 2 až 6 % kostní hmoty.

V současné době jsou k léčení postmenopauzální osteoporózy užívány obvyklé estrogenové přípravky. Jedním z těchto přípravků je postupně podávaný přípravek obsahující 2 mg estradiol valerátu kombinovaného s 10 mg medroxyprogesteron acetátu (Divina®, Orion Corporation, Espoo, Finsko).

### Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje způsob prevence a léčení postmenopauzální osteoporózy. Způsob zahrnuje zahájení léčení nízkou dávkou estrogenové sloučeniny a po této iniciační fázi zvýšení dávky estrogenové sloučeniny.

Vynález se především týká způsobu prevence a léčení postmenopauzální osteoporózy, který zahrnuje zahájení léčení nízkou dávkou estrogenové sloučeniny a po iniciační fázi zdvojnásobení dávky estrogenové sloučeniny.

Iniciační fáze léčení obvykle trvá asi 4 až 8 měsíců, přednostně 6 měsíců.

Dále se vynález týká použití estrogenové sloučeniny k výrobě léčiva pro prevenci nebo léčení postmenopauzální osteoporózy, vyznačující se tím, že léčení je zahájeno nízkou dávkou estrogenové sloučeniny a po této iniciační fázi se dávka estrogenové sloučeniny zvýší.

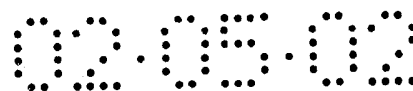
### Stručný popis obrázků na výkresech

Obrázek 1 ukazuje změnu hustoty kostních minerálů (v %) u osteopenických a osteoporotických žen v bederní páteři.

Obrázek 2 ukazuje změnu hustoty kostních minerálů (v %) u osteopenických a osteoporotických žen v krčku stehenní kosti.

### Podrobný popis vynálezu

Původci překvapivě zjistili, že když se postmenopauzální osteoporóza ošetří zahájením léčení s nízkou dávkou estrogenové sloučeniny a zvýšením dávky estrogenové sloučeniny po této iniciační fázi, zvýšení hustoty kostních minerálů bylo vyšší než



při ošetření postmenopauzální osteoporózy podáváním stejné dávky estrogenové sloučeniny (buď nízké dávky nebo zvýšené dávky) po celou dobu léčení.

Zvláště bylo pozorováno, že u pacientů, kterým byla zvýšena denní dávka estrogenové sloučeniny po prvních 6 měsících léčení z 1 mg estradiol valerátu ( $E_2V$ ) na 2 mg  $E_2V$ , došlo po 48 měsících léčby ke zvýšení hustoty kostních minerálů v obratlích, vyjádřeno v procentech, o 8,9 %.

Obdobně došlo ke zvýšení hustoty kostních minerálů, vyjádřeno v procentech, o 6,2 % a 7,4 % u pacientů, jejichž denní dávka estrogenu byla během celého léčení buď 1 mg  $E_2V$  nebo 2 mg  $E_2V$  (v uvedeném pořadí).

Odpovídající hodnoty v krčku stehenní kosti byly 4,2 %, 2,9 % a 2,9 %.

Dále bylo zjištěno, že u osteopenických a osteoporotických pacientů, jejichž denní dávka estrogenové sloučeniny byla zvýšena po prvních 6 měsících léčení z 1 mg  $E_2V$  na 2 mg  $E_2V$ , bylo zvýšení hustoty kostních minerálů v obratlích, vyjádřeno v procentech, o 9,4 % po 48měsíčním léčení.

Stejně tak ke zvýšení hustoty kostních minerálů, vyjádřeno v procentech, o 7,7 % a 7,3 % došlo u pacientů, jejichž denní dávka estrogenu byla během celé doby léčení buď 1 mg  $E_2V$  nebo 2 mg  $E_2V$ , (v uvedeném pořadí).

U osteopenických a osteoporotických pacientů byly odpovídající hodnoty v krčku stehenní kosti 6,4 %, 3,8 % a 3,5 %.

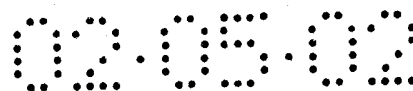
Předmětem předloženého vynálezu je tedy způsob prevence a léčení postmenopauzální osteoporózy, který zahrnuje zahájení léčení nízkou dávkou estrogenové sloučeniny a po této iniciační fázi zvýšení dávky estrogenové sloučeniny.

Především se vynález týká způsobu prevence a léčení postmenopauzální osteoporózy, který zahrnuje zahájení léčení nízkou dávkou estrogenové sloučeniny a po iniciační fázi zdvojnásobení dávky estrogenové sloučeniny.

Iniciační fáze léčení obvykle trvá asi 4 až 8 měsíců, přednostně 6 měsíců.

Nízká dávka estrogenové sloučeniny, užívaná během iniciační fáze, je dávka, která má estrogenovou aktivitu ekvivalentní přibližně 0,5 až 1,5 mg estradiol valerátu.

Výhodně je nízká dávka estrogenové sloučeniny dávkou s estrogenovou aktivitou ekvivalentní asi 1 mg estradiol valerátu.



Zvýšená dávka estrogenové sloučeniny, používaná během zbytku doby léčení, je dávka s estrogenovou aktivitou ekvivalentní asi 1 až 3 mg estradiol valerátu.

Výhodně je zvýšená dávka estrogenové sloučeniny dávkou s estrogenovou aktivitou ekvivalentní 2 mg estradiol valerátu.

Estrogenovou sloučeninou v předloženém vynálezu je výhodně estradiol valerát. Mohou být použity také další běžné estrogény, jako jsou estron, estron sulfát, piperazinové soli estron sulfátu a jejich estery a také syntetické estrogény.

### Příklady provedení

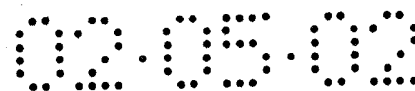
Za účelem prokázání užitečnosti a výhod použití způsobu podle předloženého vynálezu byla provedena srovnávací studie pro vyhodnocení účinnosti a snášení tohoto způsobu.

Studie se zúčastnilo 419 postmenopauzálních žen ve věku 45 až 65 let. Vhodné ženy musely být nejméně 3 roky po menopauze, s normálními gynekologickými nálezy, s nepoškozenou dělohou a s body mass indexem 30 nebo méně.

Hlavní medicínská vylučovací kritéria zahrnovala endometriální hyperplasii a patologické mamografické nálezy, dřívější na hormonech závislé zhoubné nádory, vážná onemocnění štítné žlázy a další kritéria typická pro HRT studie. Náruživé kuřačky a alkoholičky byly vyloučeny.

Po dobu studie nebyla u žen vyžadována změna jejich každodenního stravování nebo ostatních životních návyků. Ženy nebraly v průběhu studie žádné doplňkové přípravky s vápníkem nebo vitamínem D.

Osoby byly náhodně přiděleny do šesti léčných skupin a dostávaly denně jednu tabletku, která obsahovala některou z následujících dávkových kombinací :  
1 mg nebo 2 mg estradiol valerátu (E<sub>2</sub>V) kombinovaného s 2,5 mg nebo 5 mg medroxyprogesteron acetátu (MPA) (Indivina®, Orion Corporation, Espoo, Finsko).



Skupina	denní dávka E <sub>2</sub> V	denní dávka MPA
	(prvních 6 měsíců / po 6 měsících)	
Skupina I	1 mg / 2 mg	2,5 mg
Skupina II	1 mg / 2 mg	5 mg
Skupina III	2 mg / 2 mg	2,5 mg
Skupina IV	2 mg / 2 mg	5 mg
Skupina V	1 mg / 1 mg	2,5 mg
Skupina VI	1 mg / 1 mg	5 mg

Skupiny měnící dávkování z 1 mg E<sub>2</sub>V na 2 mg E<sub>2</sub>V, bez ohledu na dávkování MPA (skupina I a II), byly spojeny dohromady.

Skupiny dostávající během studie 1 mg E<sub>2</sub>V, bez ohledu na dávku MPA (skupina V a VI), byly rovněž spojeny dohromady.

Také skupiny přijímající během studie 2 mg E<sub>2</sub>V, bez ohledu na dávku MPA (skupiny III a IV), byly sloučeny dohromady.

Spojení skupin bylo považováno za rovnocenné, protože se nepředpokládá, že by MPA ovlivňoval působení estrogenu na hustotu kostních minerálů (BMD).

Minerální hustoty kostí v obratlích a kyčli byly měřeny za použití dvouenergetické rentgenové absorpční fotometrie (DPX) při kontrolních prohlídkách na počátku, po 6, 12, 24, 36 a 48 měsících, a při předčasném přerušení.

BMD v kyčli byla měřena třemi samostatnými měřeními v krčku stehenní kosti, ve Wardově trigonu, v major trochanter a BMD v obratlích byla měřena v lumbálních obratlích L2-L4.

Kromě toho byly v obratlích L2-L4 stanoveny velikost a obsah kostních minerálů (BMC).

### Hustota kostních minerálů po 48 měsících

Hustota kostních minerálů v obratlích i kyčlích se zvýšila u všech tří skupin. Zvýšení byla více výrazná v obratlích, ale významné zlepšení bylo také pozorováno u všech ukazatelů v kyčli (v krčku stehenní kosti, v trochanter a Wardově trigonu).

### Společné výsledky všech osob

V obratlích byl statisticky významný rozdíl ve prospěch 2mg dávky estrogenu. Průměrná procentní změna byla 7,4 % ve skupině dostávající 2 mg E<sub>2</sub>V, oproti 6,2 % ve skupině dostávající 1 mg E<sub>2</sub>V (p = 0,0079).

Podobně odpověď BMD 8,9 % ve skupině měnící dávkování z 1 mg na 2 mg E<sub>2</sub>V se statisticky významně lišila od skupiny s dávkováním 1 mg E<sub>2</sub>V (p < 0,001).

V krčku stehenní kosti nebyly pozorovány žádné významné rozdíly mezi skupinami s nižší a vyšší dávkou estrogenu, ale skupina měnící dávkování z 1 mg na 2 mg měla statisticky významně větší odpověď BMD ve srovnání se skupinou s 1mg dávkováním E<sub>2</sub>V (4,3 % oproti 2,9 %, p = 0,0361).

### Osteopenické/osteoporotické versus normální kosti ve spojených skupinách

Výsledky byly dále analyzovány pro srovnání účinku různých dávkování na BMD u skupin, které měly na začátku buď normální, osteopenické nebo osteoporotické hodnoty BMD.

Osoby byly klasifikovány jako osteopenické , jestliže BMD byla 0,90 až 1,08 g/cm<sup>2</sup> v obratlích (L2-L4) a 0,68 až 0,86 g/cm<sup>2</sup> v krčku stehenní kosti (to odpovídá t-skóre mezi -1 a -2,5 u finské populace).

BMD byla považována za normální , jestliže hodnoty byly asi 1,08 g/cm<sup>2</sup> v obratlích a asi 0,86 g/cm<sup>2</sup> v krčku stehenní kosti.

Hodnoty nižší než 0,90 g/cm<sup>2</sup> v obratlích a méně než 0,68 g/cm<sup>2</sup> v krčku stehenní kosti byly považovány za osteoporotické .

V žebrech, kde byla průměrná změna od začátku u osteopenických nebo osteoporotických osob (BMD t-skóre nižší než  $-1$ ) 7,3 % u skupiny s dávkou 2 mg E<sub>2</sub>V, 7,7 % u skupiny s dávkou 1 mg E<sub>2</sub>V a 9,4 % u skupiny s 1 mg/2 mg E<sub>2</sub>V, nebyly pozorovány žádné významné změny.

Pro skupinu s normální BMD byly odpovídající změny 7,5 %, 4,7 % a 8,3 %. Skupiny s dávkováním 1 mg/2 mg E<sub>2</sub>V a 2 mg E<sub>2</sub>V se statisticky významně lišily od skupiny s dávkováním 1 mg E<sub>2</sub>V ( $p < 0,001$ ).

Obratlová BMD a změna (v %) v BMD z počáteční hodnoty je viditelná na obrázku 1.

V krčku stehenní kosti se změny BMD pohybovaly od 2,1 % do 2,5 % u skupiny, která měla počáteční normální hodnoty BMD.

Pro osteopenické a osteoporotické osoby byla procentní změna 6,4 % u skupiny s dávkováním 1 mg/2 mg E<sub>2</sub>V, 3,5 % u skupiny s dávkováním 2 mg E<sub>2</sub>V a 3,8 % u skupiny s dávkováním 1 mg E<sub>2</sub>V. Rozdíly mezi skupinou s dávkováním 1 mg/2 mg E<sub>2</sub>V a dvěma dalšími skupinami byly statisticky významné (1 mg/2 mg proti 2 mg,  $p = 0,0258$  a 1 mg/2mg proti 1 mg,  $p = 0,0086$ ).

Femorální BMD a změna (v %) v BMD z počáteční hodnoty je viditelná na obrázku 2.

Nejvýznamnější zvýšení pro všechny měřené ukazatele bylo vidět u žen, které nejdříve braly 1 mg E<sub>2</sub>V po dobu 6 měsíců před změnou na 2mg režim.

Počáteční hodnoty hustoty kostních minerálů byly v této skupině poněkud, ale ne významně, nižší, což může vysvětlovat jasnou převahu této skupiny v přibývání hustoty kostních minerálů po 6 měsících.

Nicméně mezi skupinami nebyly na počátku žádné rozdíly v hustotě kostních minerálů u žen s úbytkem kostní hmoty a přesto byla u těchto žen pozorována větší zvýšení vertebrální a zejména femorální hustoty kostních minerálů.

Mimo to, asi polovina žen v každé skupině předtím používala některý druh hormonální substituční terapie HRT. Tudiž v těchto třech skupinách bylo rovnoměrné rozložení předchozích uživatelů HRT, která by mohla mít za následek pomalejší přírůstek hustoty kostních minerálů ve skupině s vyšším počtem předchozích uživatelů.

Mezi skupinami tedy nebyly v počátečních vlastnostech žádné rozdíly, který by mohly ovlivnit výsledky.

Ačkoliv byl vynález předchozím příkladem objasněn, nelze to vykládat jako omezení na materiály v něm použité, spíše je vynález směřován do všeobecné oblasti, která je zde popsána.

Bez odchýlení od podstaty a rozsahu řešení mohou být uskutečněny různé modifikace a provedení vynálezu.

P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Použití estrogenové sloučeniny pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčení postmenopauzální osteoporózy adjustovaného ve formě balení obsahujícího jednotkové formy s předem určenými denními dávkami estrogenové sloučeniny, přičemž balení obsahuje příbalový leták obsahující instrukce vztahující se k režimu dávkování, podle něhož mají být v iniciační fázi podávány nízké denní dávky a po jejím uplynutí vyšší denní dávky estrogenové sloučeniny.

2. Použití podle nároku 1, kde iniciační fáze trvá 4 až 8 měsíců.

3. Použití podle nároku 2, kde iniciační fáze trvá 6 měsíců.

4. Použití podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde denní dávka estrogenové sloučeniny pro podávání po uplynutí iniciační fáze je dvojnásobkem denní dávky pro podávání v iniciační fázi.

5. Použití podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde denní dávka estrogenové sloučeniny pro iniciační fázi vykazuje estrogenovou aktivitu ekvivalentní 0,5 až 1,5 mg estradiol valerátu.

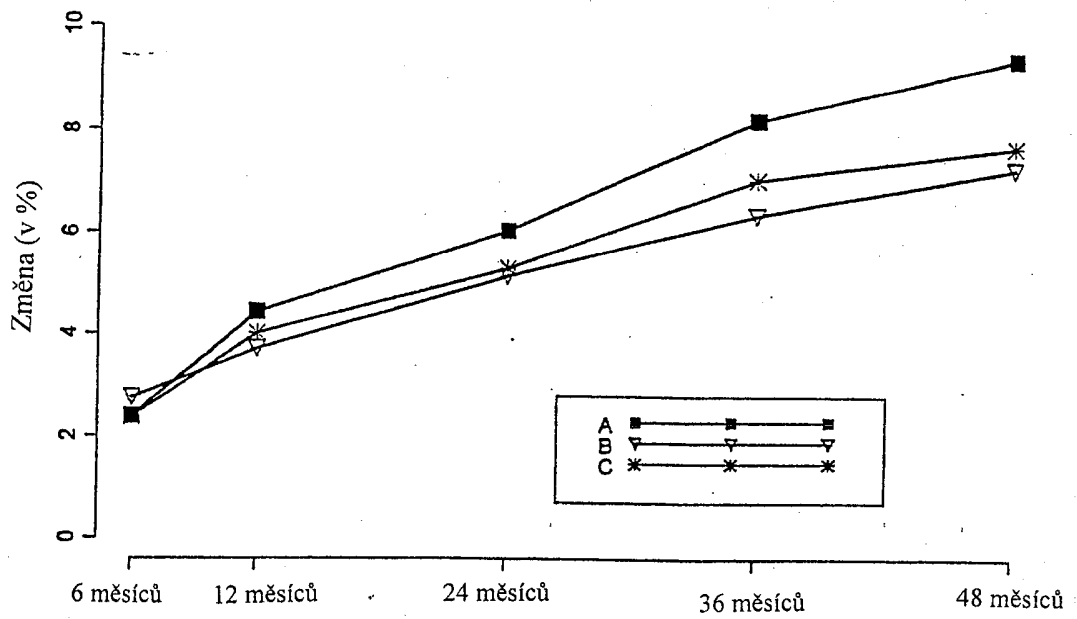
6. Použití podle nároku 5, kde denní dávka estrogenové sloučeniny pro iniciační fázi vykazuje estrogenovou aktivitu ekvivalentní 1 mg estradiol valerátu.

7. Použití podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, kde denní dávka estrogenové sloučeniny pro iniciační fázi o

délce 6 měsíců činí 1 mg estradiol valerátu a denní dávka estrogenové sloučeniny po uplynutí iniciační fáze činí 2 mg estradiol valerátu.

01-779-02-Če

Obrázek 1

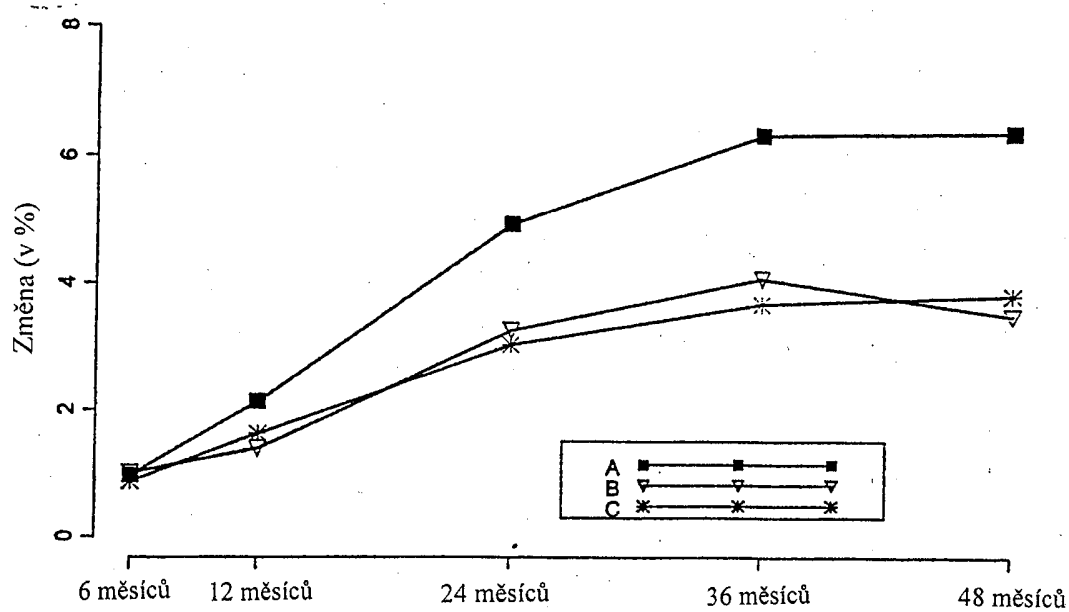


Léčení A: 1 mg E<sub>2</sub>V + 2,5 nebo 5 mg MPA po dobu 6 měsíců, pak dávka E<sub>2</sub>V zvýšena na 2 mg

Léčení B: 2 mg E<sub>2</sub>V + 2,5 nebo 5 mg MPA

Léčení C: 1 mg E<sub>2</sub>V + 2,5 nebo 5 mg MPA

Obrázek 2



Léčení A: 1 mg E<sub>2</sub>V + 2,5 nebo 5 mg MPA po dobu 6 měsíců, pak dávka E<sub>2</sub>V zvýšena na 2 mg

Léčení B: 2 mg E<sub>2</sub>V + 2,5 nebo 5 mg MPA

Léčení C: 1 mg E<sub>2</sub>V + 2,5 nebo 5 mg MPA