

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

299 942

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2003-1072**
(22) Přihlášeno: **17.10.2001**
(30) Právo přednosti: **18.10.2000 EP 2000/250341**
18.10.2000 US 2000/240998
(40) Zveřejněno: **16.07.2003**
(Věstník č. 7/2003)
(47) Uděleno: **14.11.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **29.12.2008**
(Věstník č. 52/2008)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2001/012005**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/032430**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/56 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
DE 19706061 A1.

(73) Majitel patentu:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE

(72) Původce:
Hoffmann Jens, Mühlenbeck, DE
Lichtner Rosemarie, Berlin, DE
Siemeister Gerhard, Berlin, DE
Schneider Martin, Berlin, DE
Fuhrmann Ulrike, Berlin, DE

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

(54) Název vynálezu:
**Farmaceutické prostředky obsahující
antiprogestin pro prevenci a léčeni hormonálně
závislých onemocnění**

(57) Anotace:
Použití antiprogestinu 11 β -(4-acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-onu nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu či analogu pro přípravu léčiva k prevenci nebo léčeni typu rakoviny vybraného ze souboru, který tvoří karcinom prsu, karcinom vaječníků, endometriální karcinom, myelom, anovulační infertilita nebo/a meningom, u savce, zejména člověka, přičemž takové léčivo může dále obsahovat antiestrogen.

CZ 299942 B6

Farmaceutické prostředky obsahující antiprogestin pro prevenci a léčení hormonálně závislých onemocnění

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká použití antiprogestinů pro přípravu léčiva pro profylaxi a léčení hormonálně závislých onemocnění, konkrétně použití antiprogestinů 11β -(4-acetyl-fenyl)- 17β -hydroxy- 17α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-onu nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu či analogu pro přípravu léčiva k prevenci nebo léčení typu rakoviny vybraného ze souboru, který tvoří karcinom prsu, karcinom vaječníků, endometriální karcinom, myelom, anovulační infertilita nebo/a meningom, u savce.

15 Dosavadní stav techniky

Endokrinní terapie představuje důležitou součást účinné, minimálně toxické, paliativní léčby metastatického karcinomu prsu. Jako standardní paliativní terapie u neoperovatelných karcinomů prsu, a rovněž tak jako podpůrná terapie po primárním léčení karcinomů prsu, se převážně používá antiestrogen tamoxifen. Avšak tamoxifen nemůže karcinom prsu vyléčit. Proto se pro sekundární terapii obvykle používají progestiny nebo inhibitory aromatázy. U premenopauzální ženy dosahují ovariectomie, tamoxifen a analoga LHRH (releasing hormon luteinizačního hormonu) srovnatelných výsledků (H. T. Mouridsen a kol., Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 24, str. 99 až 105, 1988).

Přestože se tamoxifen široce používá pro podpůrnou léčbu karcinomu prsu, je jeho použití jako chemopreventivního činidla problematické, protože se ukázalo, že léčení vede ke zvýšení incidence endometriálních karcinomů (I. N. White, Carcinogenesis, 20(7): 1153–60, 1999).

Antiprogestiny představují relativně novou a perspektivní třídu terapeutických činidel, které by mohli mít významný vliv na ošetřování hormonálně závislých nádorů a jiných onemocnění. Ačkoliv byly antiprogestiny původně tvořeny s ohledem na lékařské nechirurgické ukončení těhotenství (EP 129 499), nabyly určité antiprogestiny nedávno značného významu při endokrinní terapii těch karcinomů prsu, které vykazují receptory pro progesteron (T. Maudelonde a kol., v: J. G. M. Klijn a kol., *Hormonal Manipulation of Cancer: Peptides, Growth Factors and New (Anti) Steroidal Agents*, Raven Press, New York, 1987, str. 55 až 59). Tato nová strategie endokrinní terapie je založena na protinádorovém účinku antiprogestinů u buněčných linií karcinomu prsu pozitivního na progesteronové receptory *in vitro* a některých hormonálně závislých nádorů prsu u myši a krysy *in vivo*. Zejména byl zkoumán protinádorový mechanismus antiprogestinů onapristonu a mifepristonu (RU 486), a to pomocí modelu hormonálně závislého MXT nádoru prsu u myši, a rovněž tak modelech DMBA- a NMU-indukovaného nádoru prsu u krysy (M. R. Schneider a kol., Eur. J. Cancer Clin. Oncol., sv. 25, č. 4, str. 691 až 701, 1989; H. Michna a kol., *Breast Cancer Research and Treatment* 14: 275 až 288, 1989; H. Michna, *J. Steroid. Biochem.*, sv. 34, č. 1 až 6, str. 447 až 453, 1989). Kvůli nízké aktivitě a nežádoucím vedlejším účinkům spojeným s např. mifepristonem však tato sloučenina nemohla být doporučena jako jediné činidlo při ošetřování karcinomu prsu (D. Perrault a kol., *J. Clin. Oncol.* 1996 říjen, 14(10), str. 2709 až 2712).

Antiprogestinové sloučeniny jsou vhodné pro vyvolání potratů, a tak pro použití při postkoitální kontrole fertility, jako antikoncepční prostředky pro ženy (WO-A 93/23 020, WO-A 93/21 927) a dále pro ošetřování hormonálních nepravidlostí, pro vyvolání menstruace a pro vyvolání porodních stahů. Další indikace jsou na poli hormonální substituční terapie (WO-A 94/18 983), ošetřování stavů souvisejících s dysmenoreou a ošetřování endometriózy (EP-A 0 266 303), a rovněž tak myomů.

17 α -fluoralkylsteroidy se silnou antiprogesterinovou aktivitou, a rovněž tak způsoby jejich přípravy, jsou popsány ve WO 98/34 947.

Antiprogesteriny z dosavadního stavu techniky dříve testované či používané často vykazují, díky jejich protinádorovým účinkům, určité nevýhody.

Například navzdory skutečnosti, že antiprogesteriny z dosavadního stavu techniky vykazovaly antigestagenní aktivitu, nebyly tyto sloučeniny vhodnou terapií pro hormonálně závislá onemocnění, jako je karcinom prsu. Zejména byly sloučeniny z dosavadního stavu techniky spojeny s vedlejšími účinky, např. mefipriston vykazuje silné antiglukokortikoidní vedlejší účinky (viz *L. M. Kettel a kol., Fertil. Steril.* 1991 září, 56(3), str. 402 až 407; *X. Bertagna, Psychoneuroendocrinology* 1997; 22 Suppl. 1, str. 51 až 55), a kromě toho vykazuje pouze mírnou aktivitu v klinických zkouškách (opět viz *D. Perrault a kol., J. Clin. Oncol.* 1996 říjen, 14(10), str. 2709 až 2712). Pokud jde o vedlejší účinky jiných hormonálně založených terapií, jak je uvedeno výše, může být výsledkem podávání tamoxifenu zvýšení incidence endometriálních karcinomů (*I. N. White, Carcinogenesis*, 20(7): 1153–60, 1999).

Jiným problémem spojeným s antiprogesteriny z dosavadního stavu techniky byla slabá biologická dostupnost při orálním podávání. Proto musely být obecně podávány ve vysokých dávkách, což mělo za následek vzestup případných nežádoucích vedlejších účinků. Navíc je orální podávání žádoucí s ohledem na pohodlí a spolupráci pacienta.

Dále stále existuje potřeba sloučenin, které jsou účinné nejen při ošetřování, ale také při profylaxi karcinomu prsu a dalších hormonálně závislých onemocnění. Zvýšená incidence endometriálního karcinomu v souvislosti s tamoxifemem naznačuje, že je tato sloučenina nevhodná pro profylaktickou léčbu zdravých žen, a žádné jiné vhodné sloučeniny nejsou dostupné (viz *L. Bergman a kol., The Lancet*, sv. 356, 9. září 2000; 881 až 887).

30 Podstata vynálezu

Proto je úkolem předkládaného vynálezu zamezit či snížit nevýhody způsobů prevence či ošetřování hormonálně závislých onemocnění, jako je karcinom prsu, známých z dosavadního stavu techniky. Je obzvláště žádoucí, aby byly poskytnuty způsoby prevence a ošetřování hormonálně závislých onemocnění, jako je karcinom prsu, prostřednictvím podávání vysoce účinných činidel, které by byly lepší než známé metody a činidla, včetně ovariectomie. Proto je dále obzvláště žádoucí poskytnout terapii hormonálně závislých onemocnění, jako je karcinom prsu, která by předcházela vážnému a s riziky spojenému chirurgickému zákroku spojeného s ovariectomií. Dále je žádoucí poskytnout činidlo pro použití v rámci předkládaného vynálezu vykazující méně vedlejších účinků než dříve známé či navrhované způsoby léčby a prevence hormonálně závislých onemocnění, jako je karcinom prsu.

Těchto úkolů se překvapivě dosáhlo použitím antiprogesterinů podle předkládaného vynálezů, tj. antiprogesterinů 11 β -(4-acetylfenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2)-pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-onu nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu či analogu.

Dalším úkolem předkládaného vynálezu je poskytnutí antiprogesterinů, jako je antiprogesterin UR-(4-acetylfenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2)-pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát či analog, které jsou vhodné pro perorální podávání.

Předkládaný vynález je založen na novém a neočekávaném zjištění, že antiprogesteriny, zejména 11 β -(4-acetylfenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2)-pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát či analog, jsou mimořádně účinné při prevenci a redukci nádorového růstu v modelech DMBA (7,12-dimethylbenzantracenem) a NMU (N-methylnitrosomočovinou) vyvolaných karcinomů prsu. Ve skutečnosti se ukázalo, že je antiprogesterin 11 β -

(4-acetylfenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on, při prevenci objevení karcinomu prsu výrazně účinnější než tamoxifen a ovarektomie.

Proto předkládaný vynález poskytuje použití antiprogestinů 11 β -(4-acetylfenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-onu nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu či analogu pro přípravu léčiva k prevenci nebo léčení typu rakoviny vybraného ze souboru, který tvoří karcinom prsu, karcinom vaječníků, endometriální karcinom, myelom, anovulační infertilita nebo/a meningom, u savce.

Výhodný antiprogestin 11 β -(4-acetylfenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on bude dále označován jako „antiprogestin (I)“.

Přehled obrázků na výkresech

SEM směrodatná odchylka

Obr. 1 ukazuje preventivní účinek antiprogestinů (I) na objevení nádoru u DMBA vyvolaného karcinomu prsu u krysy, v porovnání s kontrolou, tamoxifenem a ovarektomií.

Obr. 2 ukazuje inhibiční účinky antiprogestinů (I) na růst nádoru v rámci studie dávkové odezvy na DMBA vyvolaném karcinomu prsu u krysy, v porovnání s kontrolou, antiprogestinem onapristonem, a rovněž tak ovarektomií. Studie byla prováděna s dávkami antiprogestinů (I) ve výši 0,5, 2,0, 5,0 a 10,0 mg/kg s.c.

Obr. 3 ukazuje preventivní účinek antiprogestinů (I) na objevení nádoru u NMU vyvolaného karcinomu prsu u krysy, v porovnání s kontrolou, antiestrogeny raloxifenem a tamoxifenem, inhibi- torem aromatázy letrozolem, a rovněž tak ovarektomií.

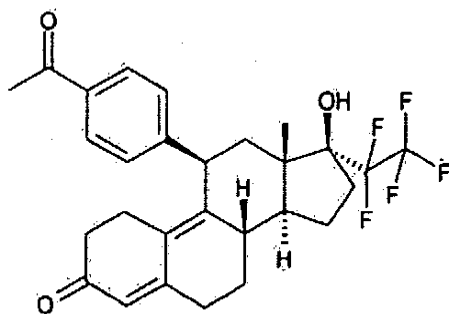
Obr. 4 ukazuje inhibiční účinek na růst nádoru dávek ve výši 0,5 a 1,0 mg/kg antiprogestinů (I) u NMU vyvolaného karcinomu prsu u krysy, v porovnání s kontrolou, onapristonem (5 mg/kg) a ovarektomií.

Obr. 5 ukazuje inhibiční účinek antiprogestinů (I) v dávce 10 mg/kg s.c. na růst nádoru u lidských T47D xenoštěpů u SCID myši, v porovnání s kontrolou, a rovněž tak ovarektomií.

Obr. 6 ukazuje inhibiční účinek antiprogestinů (I) v dávce 10 mg/kg s.c. na růst nádoru u lidského MCF-7 xenoštěpů u SCID myši, v porovnání s kontrolou, a rovněž tak ovarektomií.

Detailní popis vynálezu

Antiprogestin (I), tj. 11 β -(4-acetylfenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on, představuje níže uvedený vzorec I.



(I)

Antiprogestin (I), nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát či analog se srovnatelnou účinností, je cenné farmaceutické činidlo vykazující silnou antiprogestinovou aktivitu. Antiprogestin (I),
 5 jakož i další antiprogestiny, lze použít, v souladu s předkládaným vynálezem, k prevenci a ošetřování karcinomu prsu a jiných hormonálně závislých onemocnění.

Termín „antiprogestin“ má v rámci předkládaného vynálezu v první řadě zahrnovat všechny sloučeniny schopné kompetitivně inhibovat progesteronové receptory. Měl by však také zahrnovat
 10 sloučeniny schopné inhibovat biosyntézu progestinů.

K farmaceutickým derivátům či analogům antiprogestinů (I) může v rámci předkládaného vynálezu patřit například libovolná ze sloučenin popsanych ve WO 98/34 947.

Termín „hormonálně závislá onemocnění“ může v rámci předkládaného vynálezu zahrnovat karcinom prsu, ovariální karcinom, endometriální karcinom, myelom, anovulační infertilitu, meningom, tj. onemocnění, jejichž podstatnou příčinou je, nebo/a je ovlivňuje, přítomnost hormonálních receptorů nebo/a hormonálně závislých pochodů.

Pokud jde o výhodnost předkládaného vynálezu oproti dosavadnímu stavu techniky, je obzvláště výhodné, že např. při použití antiprogestinů (I) podle předkládaného vynálezu jsou další endokrinní vedlejší účinky, jako jsou např. androgenní, estrogenní či antiglukokortikoidní účinky, pouze velmi slabé, pokud jsou vůbec přítomny. Díky vysoké biologické dostupnosti antiprogestinů (I), lze tento podávat perorálně, což činí pro pacienta, který toto ošetřování vyžaduje, ošetřování tak příjemné, jak jen je možné. Jako další důležitou vlastnost lze zmínit, že je antiprogestin (I) dobře snášen a lze ho podávat v relativně nízkých dávkách, v porovnání se zavedenými terapiemi, což snižuje nežádoucí vedlejší účinky, jako jsou zvýšení incidence endometriálních karcinomů při podávání tamoxifenu (viz *I. N. White, Carcinogenesis*, 20(7): 1153–60, 1999; *L. Bergman a kol., The Lancet*, sv. 356, 9. září 2000; 881 až 887), a rovněž tak antiglukokortikoidní účinky a určité toxické vedlejší účinky spojené s podáváním mifepristonu (viz *D. Perrault a kol., J. Clin. Oncol.* 1996 říjen, 14(10), str. 2709 až 2712; *L. M. Kettel a kol., Fertil. Steril.* 1991 září, 56(3), str. 402 až 407; *X. Bertagna, Psychoneuroendocrinology* 1997; 22 Suppl. 1, str. 51 až 55).

Další výhodou předkládaného vynálezu oproti dosavadnímu stavu techniky je opatření účinného způsobu prevence hormonálně závislých onemocnění, jako je karcinom prsu, takže lze pacienty s vysokým rizikem objevení či opětovného objevení hormonálně závislých onemocnění ošetřovat již v předstihu za účelem předejít výskytu těchto onemocnění.

Léčivo získané použitím podle předkládaného vynálezu lze použít při způsobu prevence či ošetřování karcinomu prsu a dalších hormonálně závislých onemocnění, zahrnujícího podávání alespoň jednoho antiprogestinů, výhodně antiprogestinů (I) nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu či analogu savci, výhodně člověku, který takovou prevenci či ošetřování vyžaduje.

Antiprogestin (I) lze popřípadě kombinovat s dalšími farmakologicky účinnými činidly. Například lze antiprogestin kombinovat s cytotoxickými činidly k léčení pomocí navázání na hormonální receptor.

Přípravu léčiv lze provádět v souladu se způsoby v oboru známými. Lze použít běžně známé a používané pomocné látky, a rovněž tak další vhodné nosiče či ředidla. Vhodnými nosiči a pomocnými látkami mohou být nosiče a pomocné látky doporučované pro farmacii, kosmetiku a příbuzné obory v: *Ullmann's Encyclopedia of Technical Chemistry*, sv. 4, (1953), str. 1 až 39; *Journal of Pharmaceutical Sciences*, sv. 52 (1963), str. 918 a další; H. v. Czetsch-Lindenwald, „Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete“, *Pharm. Ind.* 2, 1961, str. 72 a další; Dr. H. P. Fiedler, *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971.

Antiprogestiny vhodné pro účely předkládaného vynálezu, výhodně antiprogestin (I) nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát či analog, lze do farmaceutických kompozic zabudovat v souladu se známými způsoby přípravy galenik pro perorální či parenterální, např. intraperitoneální, intramuskulární, subkutánní či perkutánní, aplikaci. Lze je také implantovat do tkáně. Implantáty mohou jako inertní materiály obsahovat např. biologicky odbouratelné polymery či syntetické silikony, jako je např. silikonová pryž.

Lze je podávat v podobě tablet, pilulek, dražé, gelových kapslí, granulí, čípků, implantátů, injikovatelných sterilních vodných či olejových roztoků, suspenzí či emulzí, mastí, krémů, gelů nebo intravaginálních (např. vaginálních kruhů) nebo intrauterinních systémů (např. diafragma (pesar), smyčky).

Při přípravě léčiva pro perorální podávání lze antiprogestiny vhodné pro účely předkládaného vynálezu, jak jsou definovány výše, smíchat s běžně známými a používanými pomocnými látkami a nosiči, jako jsou například arabská guma, talek, škrob, cukry, jako jsou např. mannitóza, methylcelulóza, laktóza, želatina, povrchově aktivní činidla, stearát horečnatý, vodné a nevodné pomocné látky, deriváty parafinu, zesilující činidla, dispergační činidla, emulgační činidla, lubrikanty, konzervační činidla a aromatická činidla (např. éterické oleje). Antiprogestin může být ve farmaceutické kompozici dispergován v mikročásticové, například nanočásticové, kompozici.

Za účelem dalšího zvýšení biologické dostupnosti účinného činidla lze antiprogestiny vhodné pro účely předkládaného vynálezu, jak jsou definovány výše, také upravit do podoby cyklodextrin-clathrátů reakcí s α -, β - nebo γ -cyklodextriny nebo jejich deriváty, způsobem popsaným v WO 96/02 277 (PCT/EP95/02656).

Pro parenterální podávání mohou být antiprogestiny vhodné pro účely předkládaného vynálezu, jak jsou definovány výše, rozpuštěny nebo suspendovány ve fyziologicky přijatelném ředidle, jako jsou např. oleje s či bez solubilizačních činidel, povrchově aktivních činidel, dispergačních činidel nebo emulgačních činidel. Jako oleje lze použít, bez omezení, olivový olej, podzemnicový olej, bavlníkový olej, sójový olej, ricinový olej a sezamový olej.

Podávané množství, tj. „farmaceuticky účinné množství“, se pohybuje v rámci širokého rozmezí a závisí na ošetřovaném stavu a způsobu podávání. Může zahrnovat libovolné množství účinné při zamýšleném ošetřování. Stanovení „farmaceuticky účinného množství“ je ve schopnostech odborníka v oboru.

Jedna jednotková dávka může představovat přibližně 0,1 až 100 mg účinného(ých) činidla (činidel). Pro podávání člověku činí denní dávka účinného(ých) činidla (činidel) přibližně 0,1 až 400 mg, výhodně 10 až 100 mg, nejvýhodněji 50 mg.

Farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu lze také podávat prostřednictvím depotní injekce, implantačního přípravku, nebo IUD (nitroděložní tělísko), popřípadě s ustáleným uvolňováním účinného(ých) činidla (činidel).

Výhodným způsobem podávání je perorální podávání. Antiprogestiny pro použití podle vynálezu, antiprogestin (I) nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát či analog, jsou obzvláště vhodné pro perorální podávání.

- 5 Podle všech provedení předkládaného vynálezu lze také kombinovat alespoň jeden antiprogestin, jak je definován výše, tj. antiprogestin (I) nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát či analog, s alespoň jedním antiestrogenem, protože mnohá hormonálně závislá onemocnění, zejména karcinom prsu, vykazují nejen progesteronové receptory, ale i estrogenové receptory. Antiestrogen lze podávat buď souběžně s antiprogestinem nebo postupně, vzhledem k antiprogestinů, a zejména antiprogestinů (I), nebo jeho farmaceuticky přijatelnému derivátu či analogu. Množství antiprogestinu a antiestrogenu může být stejné nebo může jedna složka převládat nad druhou, takže poměr antiprogestin:antiestrogen může činit 1 : 50 až 50 : 1, výhodně 1 : 30 až 30 : 1, a nejvýhodněji 1 : 15 až 15 : 1.

- 15 Příklady vhodných antiestrogenů pro použití podle předkládaného vynálezu jsou nesteroidní antiestrogeny, jako je tamoxifen a nafoxidin, a rovněž tak raloxifen a EM800 a steroidní antiestrogen faslodex. Mezi příklady steroidních antiestrogenů patří antiestrogeny popsané v EP 0 348 341 A a antiestrogeny popsané ve WO 98/07 740, zejména 11 β -fluor-7 α -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylthio-propylamino)-pentyl]}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, nebo antiestrogeny popsané ve WO 99/33 855, zejména 11 β -fluor-7 α -{5-[methyl-(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluorodecyl)amino]pentyl]}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty či analogy. Jako antiestrogeny lze také použít inhibitory aromatázy s antiestrogenním účinkem, jako jsou inhibitory aromatázy popsané na stranách 7 až 8 dokumentu EP 0 495 825 B1.

- 25 Předkládaný vynález je dále ilustrován příklady provedení vynálezu. Následující příklady provedení vynálezu však nemohou být chápány jako jakékoliv omezení.

30 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1.

- 35 Model DMBA vyvolaného karcinomu prsu u krysy (preventivní pokus)

Materiály a metody:

- 40 Při této studii byly použity nezralé samičí krysy Sprague-Dawley (staré 49 až 51 dní; 10 zvířat/skupina). Karcinogen 7,12-dimethylbenz[a]anthracen (DMBA) byl podán v podobě jediného orálního podání (10 mg). Ošetřování bylo započato o 20 dní později, a to následovně: 1) rozpouštědlo – kontrola, 2) ovariectomie na počátku ošetřování, 3) tamoxifen, 1 mg/kg s.c., 4) antiprogestin (I), 3 mg/kg s.c., 6 dní/týden. Krysy byly týdně palpačně vyšetřovány na nádory prsu. Jako parametr profylaktického účinku byla stanovována nádorová incidence (počet zvířat/skupina s nádorem v %). Pro další popis a hodnocení DMBA a NMU prevenčních modelů viz R. G. Metha, *European Journal of Cancer* 36 (2000), str. 1275 až 1282.

Výsledky:

- 50 U kontrolní skupiny se u všech krys objevily nádory prsu během 10 týdnů po počátku ošetřování (incidence 100 %) a byl u nich pozorován progresivní nádorový růst. Profylaktické ošetřování antiprogestinem (I) zabraňovalo objevení nádoru po 12 týdnech zcela a na konci pokusu, tj. po 22 týdnech, byl nádor zjištěn u jediné krysy (incidence 10 %). Po ovariectomií se na konci pokusu objevily nádory u 40 % krys. V porovnání s tím, ošetřování antiestrogenem tamoxifinem snížilo nádorovou incidenci pouze na 60 % (viz obr. 1).

Závěr:

5 V modelu DMBA vyvolaného nádoru prsu u krysy antiprogesterin (I) zcela potlačuje projevy nádoru u intaktních zvířat více než 12 týdnů po počátku ošetřování. Obr. 1 zřejmě ukazuje, s ohledem na profylaktickou terapii, lepší účinnost antiprogesterinů (I) oproti běžnému prostředku proti karcinomu prsu, tamoxifenu, a dokonce oproti standardní estrogen deprivační terapii (ovarektomii). Antiprogesterin (I) tak je lepší než zavedená standardní léčba pro prevenci karcinomu prsu u ženy s vysokým rizikem objevení onemocnění (tamoxifenová profylaktická terapie).

10 Tyto a následující výsledky naznačují, že je použití antiprogesterinů (I) pro profylaxi a léčení karcinomu prsu lepší než zavedené standardní terapie.

Příklad 2

Model DMBA vyvolaného karcinomu prsu u krysy (terapeutický pokus/studie dávkové odezvy)

Materiály a metody:

20 Při této studii byly použity nezralé samičí krysy Sprague-Dawley (staré 49 až 51 dní; 10 zvířat/skupina). Nádory prsu byly vyvolány jediným orálním podáním 10 mg 7,12-dimethylbenz-[a]anthracenu (DMBA, Serva/Heidelberg). Krysy alespoň s jedním potvrzeným nádorem o velikosti převyšující 150 mm² byly ošetřovány po dobu 4 týdnů pomocí: 1) rozpouštědla – kontrola, 2) ovarektomie na počátku ošetřování, 3) antiprogesterinů (I), 0,5 mg/kg s.c., 4) antiprogesterinů (I), 2 mg/kg s.c., 5) antiprogesterinů (I), 5 mg/kg s.c., 6) antiprogesterinů (I), 10 mg/kg s.c. a 7) onapristonu, 5 mg/kg s.c., denně. Jako parametr inhibice růstu byla použita změna plochy nádoru (v % vzhledem k počáteční velikosti nádoru) stanovovaná pomocí týdenních kaliperových měření. Ke statistické analýze meziskupinových diferencí středních hodnot byl použit Kruskal-Wallisův test.

Výsledky:

U intaktních kontrolních zvířat byl pozorován progresivní nádorový růst, zatímco ovarektomie vedla k významné regresi nádoru u 90 % zvířat. Výsledkem ošetřování antiprogesterinem (I) v 35 dávce rovné či vyšší než 2 mg/kg byla, v porovnání s kontrolou, významná inhibice nádorového růstu (viz obr. 2). Byl pozorován zřejmý vztah mezi dávkou a odezvou. Zatímco ošetřování pomocí 0,5 mg/kg antiprogesterinů (I) významně nezamezovalo nádoru v růstu, u 2 mg/kg byla pozorována maximální inhibice růstu. V této skupině byla pozorována úplná regrese nádoru u 50 % krys. Účinek nejvyšší dávky antiprogesterinů (I) testované v rámci tohoto experimentu 40 (10 mg/kg) byl srovnatelný s účinkem 2 mg/kg. Onapriston (5 mg/kg s.c.) byl ve srovnatelných dávkách zřetelně méně účinný než antiprogesterin (I).

Závěr:

45 V modelu DMBA vyvolaného nádoru prsu u krysy antiprogesterin (I) zcela suprimuje nádorový růst u intaktních zvířat. Bylo zjištěno, že maximální apoptotický účinek na nádorové buňky vykazuje dávka 2 mg/kg antiprogesterinů (I). Antiprogesterin (I) byl, pokud jde o inhibici nádorového růstu, významně lepší než onapriston.

Příklad 3

Model NMU vyvolaného karcinomu prsu u krysy (preventivní pokus)

5 Materiály a metody:

Nádory byly u samicích krys Sprague–Dawley (získaných od Tierzucht Schönwalde, stáří 50 až 55 dní) vyvolány jedinou intravenózní injekcí NMU (nitrosomethylmočoviny, 50 mg/kg). Ošetřování započalo o 10 dní později, a to následovně: 1) rozpouštědlo – kontrola, 2) ovariectomie na počátku ošetřování, 3) tamoxifen, 3 mg/kg s.c., 4) antiprogesterin (I), 3 mg/kg s.c., 5) letrozol, 3 mg/kg s.c., 6) raloxifen, 3 mg/kg s.c., 6 dní/týden. Krysy byly týdně palpačně vyšetřovány na nádory prsu. Jako parametr profylaktického účinku byla stanovována nádorová incidence (počet zvířat/skupina s nádorem v %). Pro další popis a hodnocení DMBA a NMU prevenčních modelů viz R. G. Metha, *European Journal of Cancer* 36 (2000), str. 1275 až 1282.

15 Výsledky:

U kontrolní skupiny se u všech krys objevily nádory prsu během 10 týdnů po počátku ošetřování (incidence 100 %; viz obr. 3) a byl u nich pozorován progresivní nádorový růst. Profylaktické ošetřování antiprogesterinem (I) zabránilo objevení nádoru po 12 týdnech zcela a na konci pokusu, tj. po 27 týdnech, byl nádor zjištěn u jediné krysy (incidence 10 %). V porovnání s tím, byla při ošetřování dalšími antiestrogeny nebo inhibitory aromatázy letrozolem nádorová incidence snížena pouze na 20 až 60 %. Po ovariectomii se na konci pokusu objevily nádory u 20 % krys.

25 Závěr:

V modelu NMU vyvolaného nádoru prsu u krysy antiprogesterin (I) zcela potlačuje projevy nádoru u intaktních zvířat více než 12 týdnů po počátku ošetřování. Účinky profylaktického ošetřování antiprogesterinem (I) byly, pokud jde o nádorovou incidenci a nádorový růst, lepší než účinky běžných antiestrogenů pro terapii karcinomu prsu, tj. raloxifenu a tamoxifenu, a inhibitory aromatázy letrozolu a standardní estrogen deprivace terapie (ovariectomie).

Tak jako u modelu DMBA vyvolaného nádoru (viz příklad 1) tyto výsledky naznačují, že antiprogesterin (I) účinně předchází objevení karcinomu prsu způsobem, který je lepší než standardní profylaktická léčba, např. tamoxifenem.

Příklad 4

Modelu NMU vyvolaného karcinomu prsu u krysy (terapeutický pokus)

Materiály a metody:

Nádory byly u samicích krys Sprague–Dawley (získaných od Tierzucht Schönwalde, stáří 50 až 55 dní) vyvolány jedinou intravenózní injekcí NMU (nitrosomethylmočoviny, 50 mg/kg). Započalo se o 10 dní později, krysy alespoň s jedním potvrzeným nádorem byly ošetřovány po dobu 4 týdnů pomocí: 1) rozpouštědla – kontrola, 2) ovariectomie na počátku ošetřování, 3) antiprogesterinů (I), 1,0 mg/kg/den, 4) antiprogesterinů (I), 0,5 mg/kg/den a 5) onapristonu, 5 mg/kg/den. Jako parametr inhibice růstu byla použita změna plochy nádoru (v % počáteční velikosti nádoru) stanovovaná pomocí týdenních kaliperových měření. Ke statistické analýze meziskupinových diferencí středních hodnot byl použit Kruskal–Wallisův test.

Výsledky:

U intaktních kontrolních zvířat byl pozorován progresivní nádorový růst, zatímco ovarektomie vedla k úplné inhibici nádorového růstu. Výsledkem ošetřování antiprogesterinem (I) v dávce 0,5 či 1,0 mg/kg byla, v porovnání s kontrolou, významná inhibice nádorového růstu (viz obr. 4). Onapriston (5 mg/kg) byl zřetelně méně účinný než antiprogesterin (I) v podstatně nižší dávce činící 0,5 mg/kg.

10 Závěr:

V modelu NMU vyvolaného nádoru prsu u krysy antiprogesterin (I) zcela suprimuje nádorový růst u intaktních zvířat. Bylo zjištěno, že v dávce 1,0 mg/kg, a dokonce v dávce pouze 0,5 mg/kg, vykazuje antiprogesterin (I) významný účinek na nádorový růst. Antiprogesterin (I) byl lepší než známé antiprogesteriny, jako je onapriston.

Příklad 5

20 Lidský xenoštěp T47D (terapeutický experiment)

Materiály a metody:

Samicím SCID myším Fox Chase (M&B) byly jako doplněk podávány estradiolové pelety (Innovative Research of America). Do inguinální oblasti myši byly s.c. implantovány buňky karcinomu prsu T47D získané z buněčné kultury a suspendované v matrigelu. V ošetřování se započalo, když velikost nádorů činila přibližně 25 mm². V ošetřování bylo pokračováno až do progresu nádorů. Experimentálními skupinami byly: 1) kontrola (vehikulum), 2) ovarektomie, 3) antiprogesterin (I), 10 mg/kg s.c. Byla stanovována plocha nádoru pomocí kaliperových měření. Ke statistické analýze meziskupinových diferencí středních hodnot byl použit Kruskal-Wallisův test.

Výsledky:

U modelu karcinomu prsu T47D vedla ovarektomie, v porovnání s rychlým růstem u kontroly, k významné inhibici nádorového růstu. Obr. 5 ukazuje, že s.c. aplikace 10 mg/kg antiprogesterinu (I) také způsobuje inhibici nádorového růstu, téměř srovnatelnou s účinkem běžné estrogen deprivační terapie (ovarektomie).

Závěr:

Účinek antiprogesterinu (I) ve smyslu inhibice růstu lidského karcinomu prsu T47D xenotransplantovaného SCID myši Fox Chase je srovnatelný s účinkem standardní estrogen deprivační terapie (ovarektomie), která je považována za maximálně účinný způsob inhibice růstu karcinomu prsu u tohoto modelu.

Příklad 6

Lidský xenoštěp MCF-7 (terapeutický pokus)

Materiály a metody:

Samicím SCID myším Fox Chase (M&B) byly jako doplněk podávány estradiolové pelety (Innovative Research of America). Do inguinální oblasti myši byly s.c. implantovány buňky karcinomu prsu MCF7 získané z buněčné kultury a suspendované v matrigelu. V ošetřování se zapo-

čalo, když velikost nádorů činila přibližně 25 mm². V ošetřování bylo pokračováno až do progresu nádorů. Experimentálními skupinami byly: 1) kontrola (vehikulum), 2) ovariectomie, 3) anti-progestin (I), 10 mg/kg s.c. Byla stanovována plocha nádoru pomocí kaliperových měření. Ke statistické analýze meziskupinových diferencí středních hodnot byl použit Kruskal-Wallisův test.

Výsledky:

U modelu karcinomu prsu MCF7 vedla ovariectomie, v porovnání s rychlým růstem u kontroly, k významné inhibici nádorového růstu. Obr. 6 ukazuje, že s.c. aplikace 10 mg/kg antiprogesterinů (I) také způsobuje inhibici nádorového růstu, téměř srovnatelnou s účinkem běžné estrogen deprivací terapie (ovariectomie).

Závěr:

Účinek antiprogesterinů (I) ve smyslu inhibice růstu lidského karcinomu prsu MCF7 xenotransplantovaného SCID myši Fox Chase, je srovnatelný s účinkem standardní estrogen deprivací terapie (ovariectomie), která je považována za maximálně účinný způsob inhibice růstu karcinomu prsu u tohoto modelu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití antiprogesterinů 11β-(4-acetylphenyl)-17β-hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-onu nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu či analogu pro přípravu léčiva k prevenci nebo léčení typu rakoviny vybraného ze souboru, který tvoří karcinom prsu, karcinom vaječníků, endometriální karcinom, myelom, anovulační infertilita nebo/a meningom, u savce.

2. Použití podle nároku 1, při němž je savcem člověk.

3. Použití podle nároku 1 nebo 2, při němž se léčivo podává perorálně.

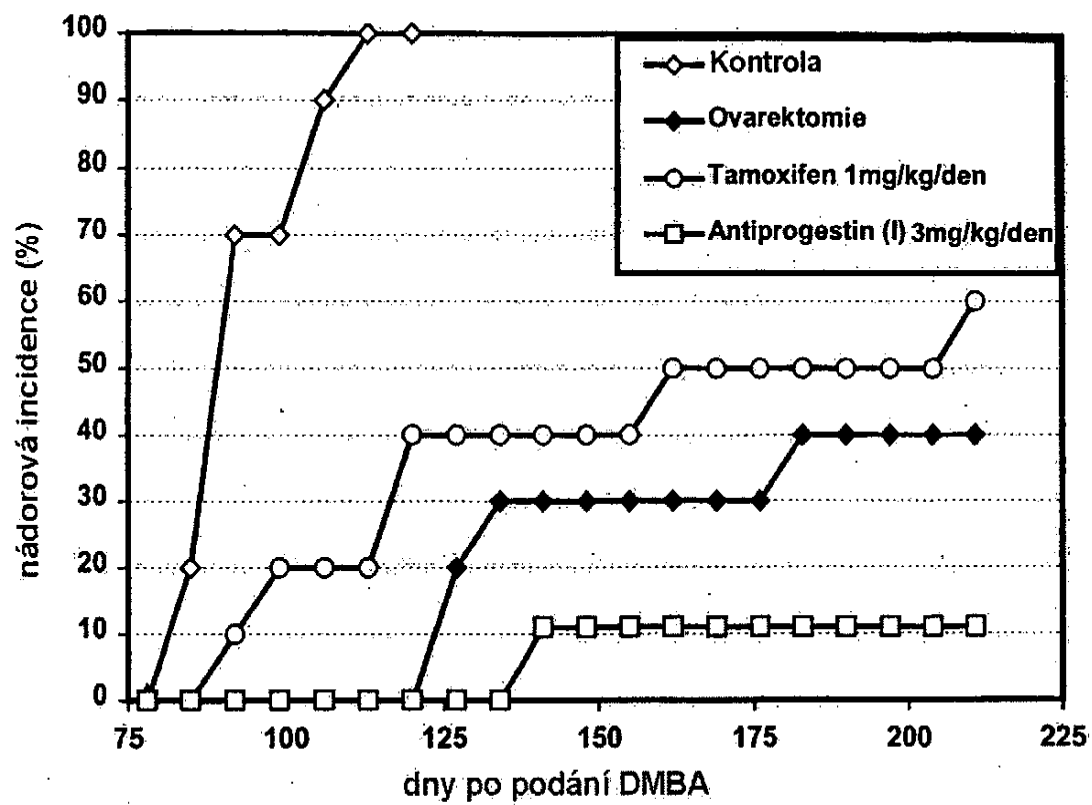
4. Použití podle libovolného z nároků 1 až 3, při němž se antiprogesterin 11β-(4-acetylphenyl)-17β-hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on podává v denní dávce činící 0,1 až 400 mg.

5. Použití podle libovolného z nároků 1 až 4, při němž léčivo dále obsahuje antiestrogen.

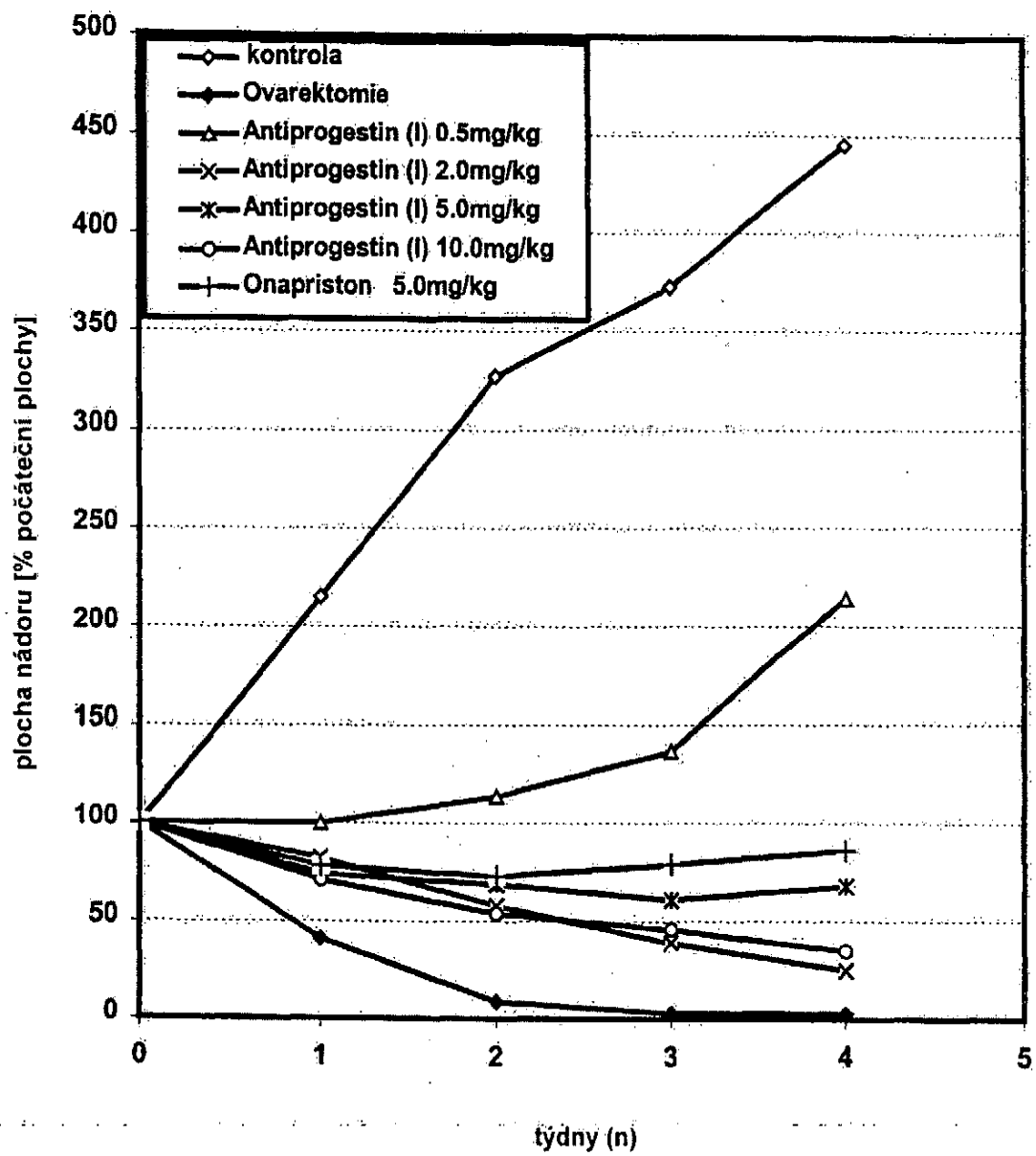
6. Použití podle nároku 5, při němž je antiestrogenem nesteroidní antiestrogen.

7. Použití podle nároku 5, při němž je antiestrogenem steroidní antiestrogen.

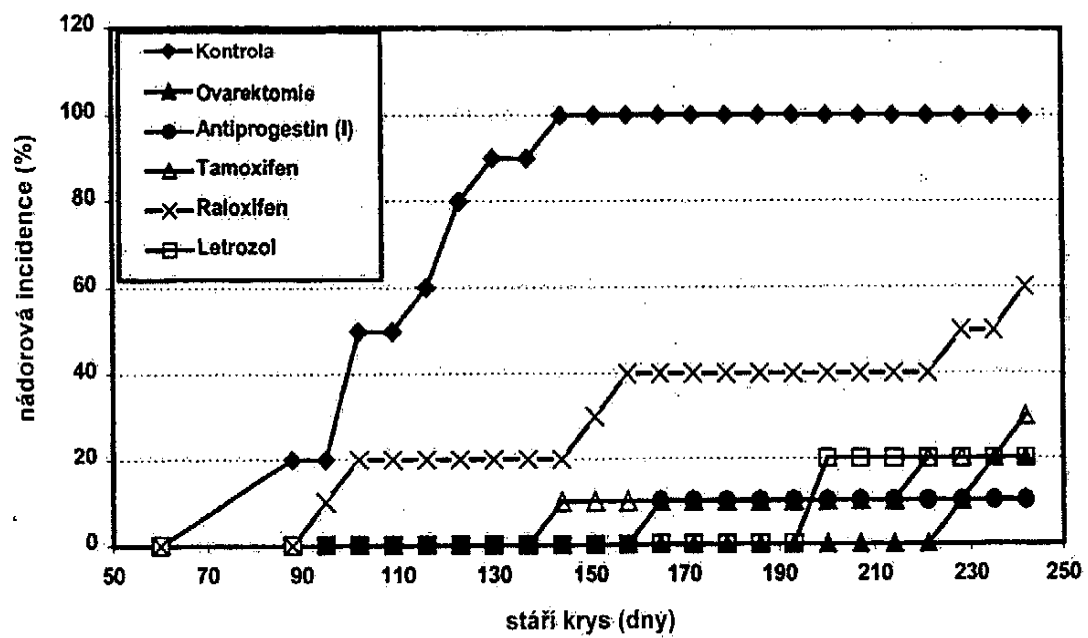
6 výkresů



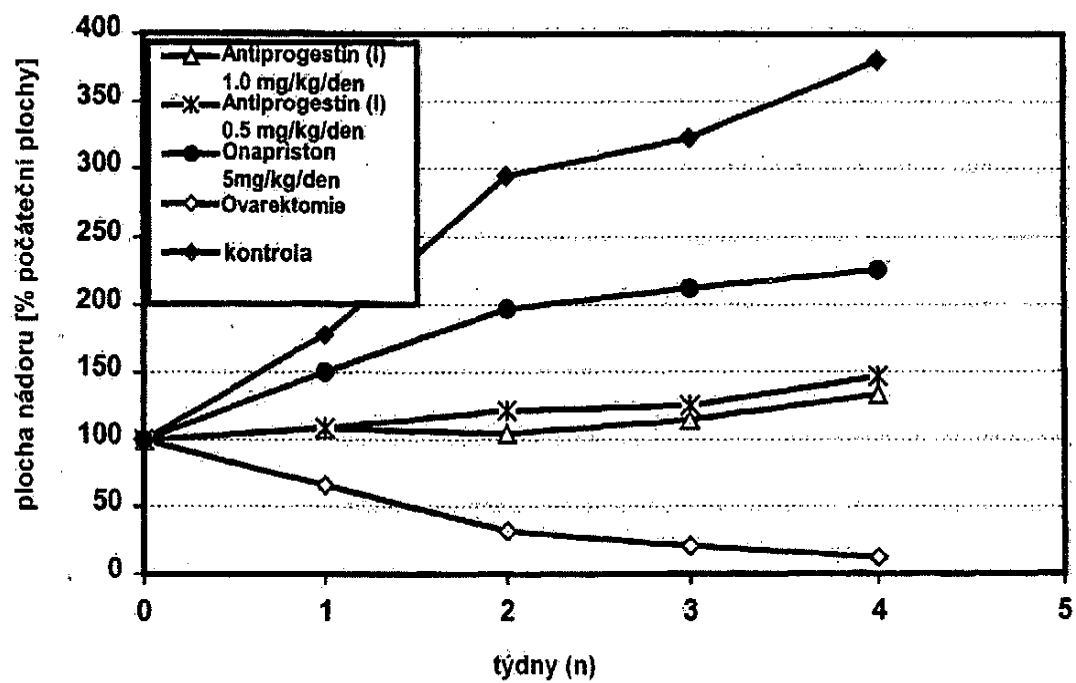
Obr. 1



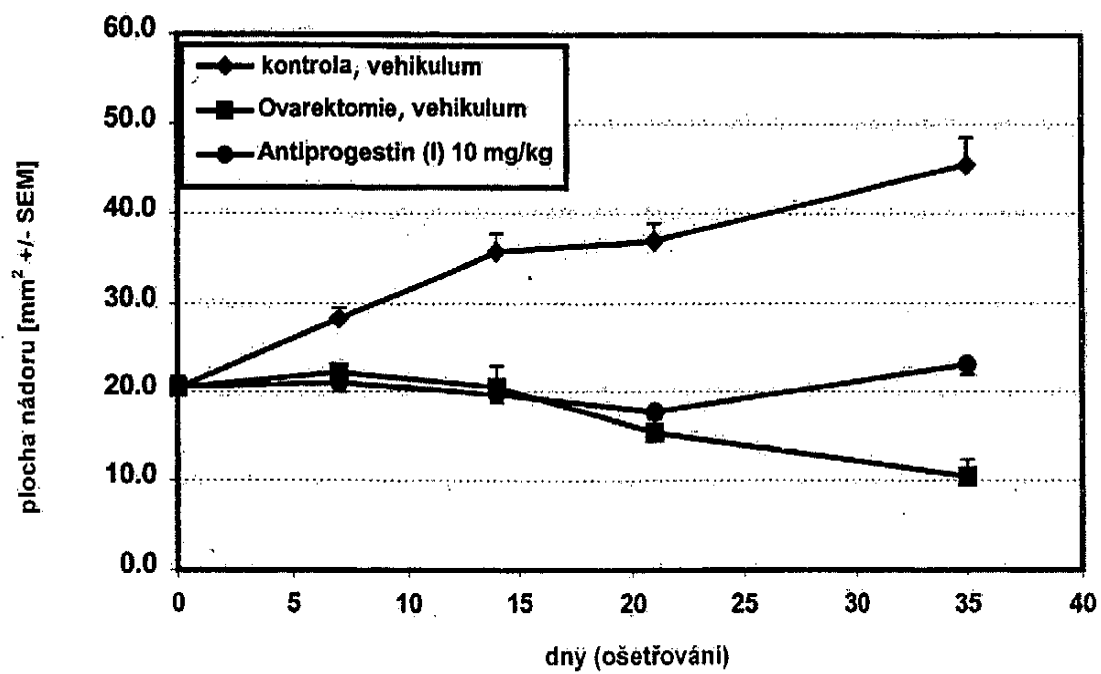
Obr. 2



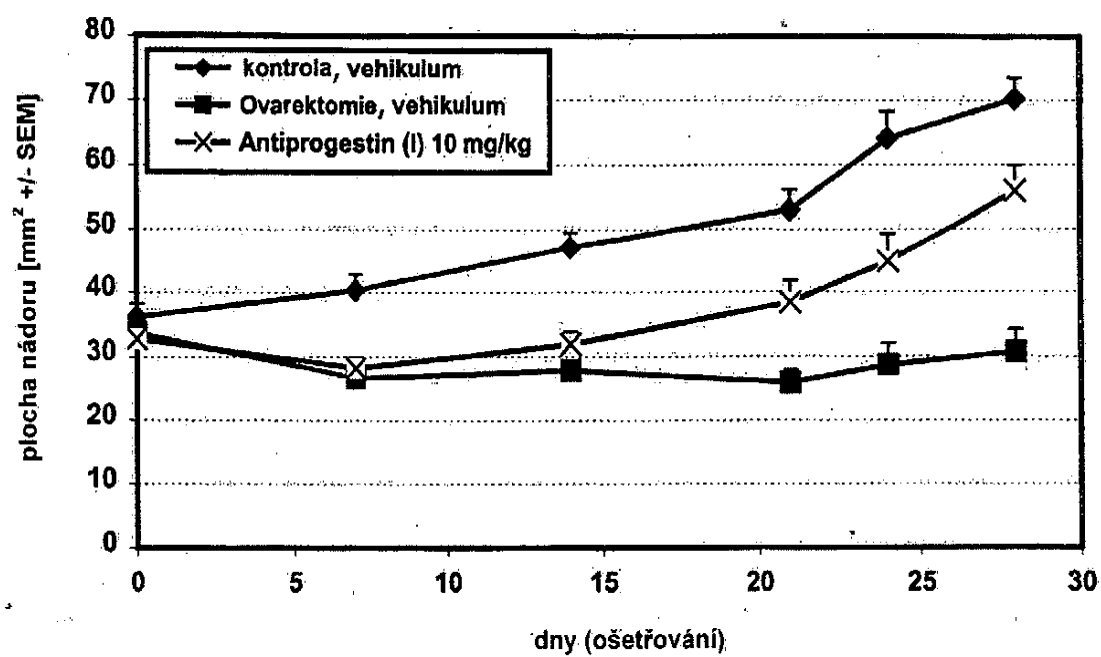
Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5



Obr. 6

Konec dokumentu
