

Винахід стосується фармацевтичного препарату для лікування доброякісної гіпертрофії передміхурової залози (ДГПЗ) та раку передміхурової залози.

ДГПЗ є хворобою, яка розвивається з віком і уражує приблизно 60% всіх чоловіків старше 60 років. Що стосується патогенезу цього захворювання, то загальноприйнятою є теорія, що підвищена акумуляція дигідротестостерону в тканинах передміхурової залози викликає збільшення розмірів передміхурової залози. Вважають, що акумуляція дигідротестостерону відбувається внаслідок збільшення міжклітинних зв'язків за рахунок росту кількості рецепторів. Ріст кількості рецепторів стимулюється перевищенням рівнів естрогену над рівнями андрогену, що відбувається в процесі старіння. Урологічні симптоми включають часті сечовипускання за рахунок збільшення кількості залишкової сечі, що є причиною незручностей для хворих, особливо в нічні години. Це супроводжується слабким струменем сечі, затримкою початку сечовипускання та частими інфекціями сечового міхура та нирок.

Ліквідація закупорки, що виникає внаслідок збільшення розмірів передміхурової залози, хірургічним шляхом все ще вважають «золотим стандартом» серед різних можливих методів лікування. Однак хірургічне втручання не є ефективним для всіх хворих. Відкрита операція чи резекція через сечовий канал не призводить до поліпшення приблизно в 10-15% хворих внаслідок наявності інших факторів, наприклад, нейрогенного сечового міхура, інфекцій. Крім того, ці інвазивні методи втручання мають додатковий ризик, наприклад, вони можуть призвести до дегенеруючої еякуляції, згасанню лібідо і нестримуванню сечі. Існують методи лікування, які потребують меншого інвазивного втручання, наприклад, розширення шляхом введення балону та лікування гіпертермією або НВЧ випромінюванням.

Виявлено, що терапія, направлена на видалення андрогену може дати позитивні результати у випадку ДГПЗ, однак невідомо, чи можна досягти цим повного згасання хвороби. Стандартний метод терапії, направлений на пригнічення тестостерону, у випадку карцином передміхурової залози включає двосторонню орхіектомію. Це не є прийнятним методом для лікування доброякісних захворювань, таких як ДГПЗ. Інша можливість включає лікування шляхом впливу на статеві стероїди через використання аналогів ЛГГВ (ЛГГВ=лютеїнізуючий гормон - гормон вивільнення).

Після первісної стимуляції стероїду використання «суперагоністів» призводить до пригнічення тестостерону до рівнів кастрації. Стимуляція має місце завдяки механізму їх дії. На жаль використання «суперагоністів» має такі ж самі побічні ефекти, що і пов'язані з хірургічною кастрацією.

У випадку жорсткого сфінктеру чи сфінктеру сечового міхура можуть бути використані блокуючі агенти  $\alpha$ -рецептору асинергії. В іншому випадку, схема лікування передбачає використання інгібіторів 5- $\alpha$ -редуктази, наприклад Фінастериду (Finasteride) для інгібування утворення дигідротестостерону. Ця схема лікування має додаткову перевагу в тому, що вона не має негативного впливу на лібідо або потенцію.

В Європейському патенті №0401653 описано використання Нафтопіділу ( Naftopidil) для терапевтичного лікування дизурії при ДГПЗ (перорально 10-100мг в день). Дизурія обговорюється в розділі «Рівень Техніки» цього патенту.

В опублікованій міжнародній заявці № WO 91/100731 описано метод комбінованої терапії, направлений на профілактику або лікування ДГПЗ шляхом комбінованого введення 2 або більше терапевтичних сполук. Сполуки вибирають з групи інгібіторів 5- $\alpha$ -редуктази, анти-естрогенів, інгібіторів ароматази, інгібіторів активності 17 $\beta$ -гідроксистероїд дегідрогенази і, в деяких випадках, анти-андрогенів і/або агоністів/антагоністів ЛГГВ. Краще, коли анти-андрогени давали за 2-4 години перед введенням агоністу ЛГГВ. В опублікованій міжнародній заявці № WO 91/00733 описано метод лікування андроген-залежних захворювань з використанням нового анти-андрогену, який також може бути використаний і для комбінованої терапії. Лікування включає стадії інгібування тестикулярної гормональної секреції шляхом введення антагоністу ЛГГВ або агоністу ЛГГВ разом з фармацевтично ефективною кількістю анти-андрогену.

В опублікованій міжнародній заявці № WO 91/16233 описано комбіноване використання інгібітору і анти-андрогену для лікування раку передміхурової залози. Також описано використання комбінації Фінастериду (Finasteride) з анти-андрогеном, наприклад Флутамідом (Flutamide). Використання композиції, до складу якої входять різноманітні агоністи ЛГГВ та анти-андроген, для лікування ДГПЗ також описано в патенті США №4472382.

В опублікованій міжнародній заявці № WO 92/16213 описано спосіб лікування ДГПЗ шляхом введення інгібітору 5- $\alpha$ -редуктази, вибраного з поміж 17 $\beta$ -заміщеного 4-азастероїду, 17 $\beta$ -заміщеного неазастероїду, 17 $\beta$ -ацетил-3-карбокси-андрост-3,6-дієну разом з блокуючим агентом  $\alpha_1$  адренергічного рецептору, який вибирають з поміж Теразосину (Terazosin), Доксазосину (Doxazosin), Празосину (Prazosin), Буназосину (Bunazosin), Індораміну (Indoramin), Алфузосину (Alfuzosin).

Використання антагоністу ЛГГВ - Цетрореліксу (Cetrorelix) (SB-075) (див. також Європейський патент EP 0299402) для лікування ДГПЗ запропоновано в «The Prostate», 24:84 (1994), (Gonzalez-Barcena et al.). Gonzalez-Barcena et al. повідомляють про позитивні клінічні результати, наприклад, зменшення розмірів передміхурової залози після введення хворим на ДГПЗ 500мкг Цетрореліксу (SB 75) кожні 12 годин протягом 4 тижнів. Хворих на карциному передміхурової залози також лікували у такий спосіб протягом 6 тижнів. Для всіх хворих спочатку спостерігалось зменшення рівнів тестостерону до рівня кастрації. У хворих на ДГПЗ рівні тестостерону коливалися на субнормальних рівнях. У одного з хворих не були виявлені рівні тестостерону, які б досягли показників кастрації протягом останніх трьох тижнів процесу лікування. Спостерігалось зменшення симптомів дизурії та розмірів передміхурової залози. У хворих на карциному передміхурової залози показники тестостерону знову спостерігались на рівнях кастрації наприкінці 6 тижнів терапії при значному поліпшенні загального стану хворого.

Про потенційну придатність антагоністів ЛГГВ, включаючи Цетрорелікс, для лікування ДГПЗ повідомляється в оглядовій статті, що була опублікована в Arch.-Pharmakol. 350, Suppl., R16, 1994 (Romeis, Ochs, Borbe). Згадується про зв'язування Цетрореліксу in vitro з рецепторами ЛГГВ на гіпофізі свині. Також повідомляється про інші можливі клінічні сфери використання, включаючи гормон-залежні пухлини.

Порівняльне дослідження ендокринної терапії ДГПЗ разом з інгібіторами 5- $\alpha$ -редуктази, інгібіторами

ароматази та анти-андрогенами описано в Urology, 1994, 43, 22 suppl. (7-16). Однак описані лише агоністи АГГВ.

Недоліком відомих препаратів і методів, на що не звертають увагу, є те, що хворий зазнає різкий спад рівнів тестостерону разом з побічними ефектами, які пов'язані з цим. Крім того відомі препарати мають відносно короткий час дії. Передміхурова залоза знову збільшується в об'ємі, коли прийом препарату припиняється. До цього часу не була розроблена ефективна схема терапевтичного лікування ДГПЗ за допомогою Цетрореліксу.

Задачею даного винаходу є розробка терапевтичного агента з тривалим періодом дії та незначними побічними ефектами для лікування як ДГПЗ так і раку передміхурової залози.

Проблеми, які існують при використанні відомих методів лікування, вирішують шляхом введення антагоністу ЛГГВ-Цетрореліксу у чистому вигляді або в комбінації з  $\alpha$ -блокуючими агентами або інгібіторами 5- $\alpha$ -редуктази, такими як Фінастерида. Цетрорелікс краще вводити через певні проміжки часу згідно зі схемою лікування.

Також з допомогою антагоністу ЛГГВ-Цетрореліксу можна виявити ступінь пригнічення тестостерону через рівень введеної дози, а також компенсувати його.

На Фіг.1 наведено клінічні результати для деяких схем лікування з використанням Цетрореліксу. ПЛА відноситься до плацебо.

На Фіг.2 (а) наведені результати лікування передміхурової залози збільшеного розміру за схемами C01 та C10. ПЛА відноситься до плацебо.

ЛІКУВАННЯ: C01 відноситься до схеми лікування, при якій підшкірно протягом 28 днів вводять препарат в кількості 1мг/день, а потім протягом 3 місяців проводять спостереження. C10 відноситься до схеми лікування, при якій протягом 1-5 днів вводять препарат в кількості 10мг/день, потім - протягом 28 днів підшкірно 1мг/день, а період спостереження складає також 3 місяці.

На Фіг.2 (b) наведені абсолютні зміни розміру передміхурової залози від базисної лінії для C01 і C10.

На Фіг.3 (а) наведені дані про число хворих, стан яких згідно з I-PSS (Міжнародна шкала симптомів передміхурової залози) поліпшився на  $\geq 40\%$ , а також з поліпшенням на  $\geq 30\%$  в результаті лікування згідно зі схемами C01 і C10. I-PSS включає такі показники;

- 1) почуття неповного спорожнення,
- 2) підвищена частість спорожнень,
- 3) крапання,
- 4) труднощі з відкладенням спорожнення,
- 5) слабкий струмінь сечі,
- 6) надмірне зусилля для початку спорожнення,
- 7) никтурія.

На Фіг.3 (b) наведені дані про поліпшення стану хворих згідно з I-PSS після лікування за схемами C01 і C10 (як описано вище) через 120 днів, включаючи період спостереження після курсу лікування.

На Фіг.4 (а) наведені дані про максимальну швидкість струменя сечі  $\geq 3$ мл/с для схем лікування C01 і C10 (як описано вище). ПЛА позначає плацебо та

На Фіг.4 (b) наведені дані про швидкість струменя сечі як функції лікування за схемами C01 і C10 (як описано вище) через 120 днів.

Опис кращих варіантів здійснення винаходу.

Приклад 1

Цетрорелікс вводили в кількості від 0,5мг до 2мг кожного дня протягом 4-8 тижнів для терапевтичного лікування ДГПЗ. Дози 5-30мг 1 раз на тиждень або кожні 10 днів також протягом 4-8 тижнів або також один раз на два тижні, або одна ін'єкція на місяць в кількості 20-60мг також можуть значно поліпшити клінічні симптоми і ознаки хвороби. Спостерігається зниження тестостерону до субмаксимального, але ці рівні перевищують рівні, пов'язані з кастрацією. В результаті лікування протягом 4-8 тижнів розмір передміхурової залози зменшується на 20-40%. Завдяки цій схемі терапевтичного лікування також досягається підвищення пікової швидкості струменя сечі до приблизно 3мл/с, що можна порівняти з  $\alpha$ -блокуючими агентами. Крім того завдяки цьому лікуванню для принаймні 30% хворих спостерігається підвищення швидкості струменя сечі до 6мл/с. Це майже дорівнює тому рівню поліпшення, який досягається при хірургічній операції з «золотим стандартом», причому за значно коротший час. Відносно статевих особливостей, то слід відмітити, що обмежень немає. Також спостерігається поліпшення загального стану. Ці клінічні досягнення спостерігаються протягом принаймні 3-6 місяців після курсу терапевтичного лікування. Це дозволяє проводити довготривалу терапію ДГПЗ лише шляхом лікування з перервами 2 - максимум 4 циклами ін'єкцій протягом 4-8 тижнів.

Ця терапія являє собою значне терапевтичне досягнення в лікуванні ДГПЗ, так як вона дозволяє досягти не тільки поліпшення клінічних симптомів ДГПЗ, але також і зменшення розміру передміхурової залози та поліпшити швидкість струменя сечі, як це досягається при хірургічній операції. Використання винаходу дозволяє уникнути негативних наслідків операції, наприклад, нестримування сечі, згасанню еякуляції, втратам крові в зв'язку з необхідністю переливання крові, а також ризику інфекцій, пов'язаних з проведенням хірургічної операції.

Приклад 2

Цетрорелікс вводили з інгібіторами  $\alpha$ -редуктази або блокуючи ми агентами  $\alpha$ -рецептора.

Цетрорелікс вводили хворим протягом 1-12 тижнів, а потім протягом 1-12 тижнів вводили інгібітор  $\alpha$ -редуктази в кількості 5мг/день, блокуючий агент  $\alpha$ -рецептора в кількості від 2мг до 10мг/день або від 0,1 до 0,4мг/день в залежності від кожного агента, або використовували ліки природного походження в кількості 1-6 капсул/або таблеток/день. Альтернативно, Цетрорелікс можна вводити протягом 1-12 тижнів, а після одного-шести місяців повторити курс лікування з використанням Цетрореліксу. Можна зробити висновок, що лікування ДГПЗ з використанням схеми, яка передбачає введення Цетрореліксу, а особливо Цетрореліксу в комбінації з

інгібіторами 5- $\alpha$ -редуктази або  $\alpha$ -блокуючими агентами, такими як Нафтопіділ дає можливість одержати хороші результати за короткий відрізок часу, а одержаний ефект є тривалим.

Таким чином досягається ефективне та економічно вигідне терапевтичне лікування цього поширеного захворювання, що має велике соціальне та економічне значення.

Цетрорелікс

Фіг. 1

Розвиток симптомів ДГПЗ

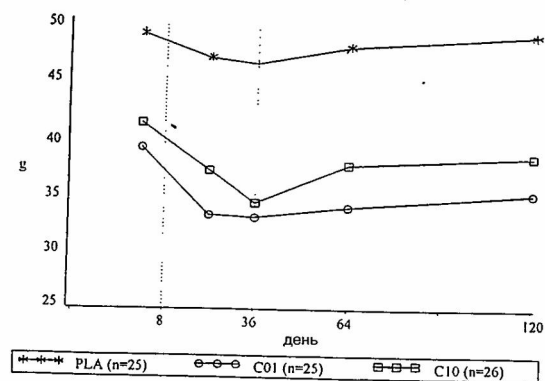
Захворювання	Хворі (Число)	Результат	Фаза	Сіль	Доза/день (мг)	Курс лікування (дні)
ДГПЗ	11/11	Послаблення симптомів Зниження розміру передміхурової залози Без кастрації	I/II а	1	0,5 щодня	28
ДГПЗ	7/7 7/7	Послаблення симптомів Зниження розміру передміхурової залози незалежно від ступеня пригнічення гормону	I/II а	1 2	10 (1д) + 1 (2-28 д) 30 (1д) + 30 (8д)	28 28
ДГПЗ (операція неможлива)	15/10		II	1	5 щодня (1д+2) + 1 (2д 5б)	56
ДГПЗ	84/78 (79) /27 /25 /26	<b>Задача:</b> ↓ IPSS ↓ розмір передміхурової залози ↓ гормони, включаючи ДГТ ефективність залежно від дози в досягненні рівня кастрації потреби немає тривалий ефект після закінчення лікування ( $\geq 3$ місяців)	II	1	Додатковий курс з Пла 10(8д-13) + 1 (д-35) 1(8д-35) Пла ((8д-35)	28 + 7д курс з Пла
Всього	114 хворих					

\* 1 = Цетрорелікс ацетат (Ліофілізат)

2 = Цетрорелікс памоат

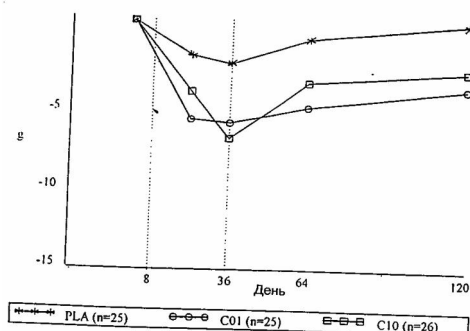
Фіг 2(а)

Розмір передміхурової залози (в середньому)



Фіг. 2(b)

Розмір передміхурової залози - Середні абсолютні відхилення від базисної лінії



Фіг. 3 (a)

Число хворих з поліпшенням стану на  $\geq 40\%$

За результатами аналізу записів в історіях хвороб

Цетрорелікс Ацетат

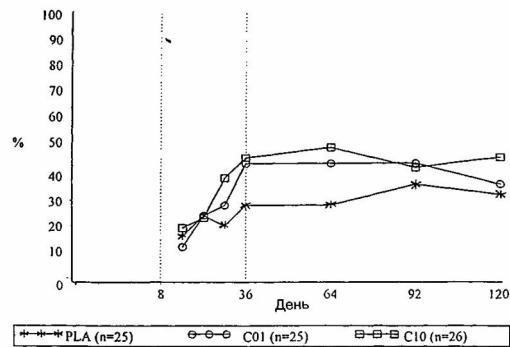
Лікування	Поліпшення на $\geq 40\%$		Поліпшення на $\geq 30\%$	
		Хвор.число	Хвор. %	Хвор. %
ПЛА	ні так	18 17	24	32
С01	ні так	14 11	44	52
С10	ні так	14 12	46	53,8

Фіг 3 (b)

Число хворих з поліпшенням стану на  $\geq 40\%$  згідно з I-PSS

За результатами записів в історіях хвороб

Цетрорелікс ацетат

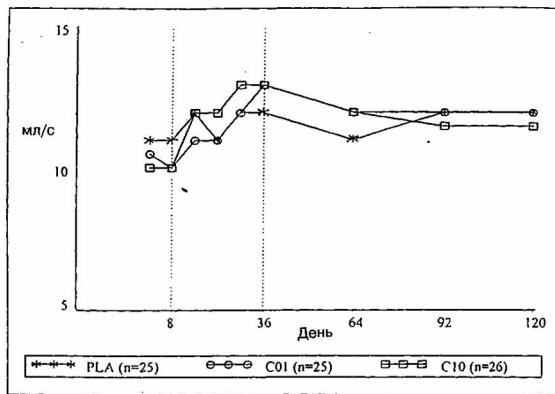


Фіг. 4 (a)

Поліпшення максимальної швидкості струменя сечі  $\geq 3$  мл/с в кінці курсу лікування за записами в історіях хвороб

	Поліпшення $\geq 3$ мл/с				Всього	
	ні	%	ні	%	ні	%
Лікування						
ПЛА	13	52,0	12	48,0	25	100,0
С01	12	48,0	13	52,0	25	100,0
С10	16	61,5	10	38,5	26	100,0

Фіг 4 (b)



Максимальна швидкість потоку сечі - медіани