



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80741 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/56
A61K 31/4196
A61K 31/519
A61P 15/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ ІНГІБІТОРА АРОМАТАЗИ, ПРОГЕСТИНУ Й ЕСТРОГЕНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЗУ

1

2

(21) а200508473
(22) 03.02.2004
(24) 25.10.2007
(86) PCT/GB2004/000414, 03.02.2004
(31) 0302572.3
(32) 05.02.2003
(33) GB
(72) РУБІН СТЕФАН
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ
(56) US A1 2002/156059 24.10.2002
US A 5550107 27.08.1996
(57) 1. Застосування комбінації інгібітора ароматази, прогестину й естрогену для приготування лікарського засобу для лікування ендометріозу.
2. Застосування відповідно до пункту 1, де інгібітор ароматази вибраний з атаместану, форместану, фадрозолу, летрозолу, пентрозолу, анастрозолу й ворозолу.

3. Застосування відповідно до пункту 2, де інгібітор ароматази являє собою анастрозол.
4. Застосування відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, де прогестин вибраний з норгестрелу, левоноргестрелу, норетиндрону, ацетату норетиндрону, дезогестрелу, норгестимату й діацетату етинодіолу.
5. Застосування відповідно до пункту 4, де прогестин являє собою левогестрол.
6. Застосування відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, де естроген вибраний з етинілестрадіолу й местранолу.
7. Застосування відповідно до пункту 6, де естроген являє собою етинілестрадіол.
8. Спосіб лікування ендометріозу, який включає введення комбінації інгібітора ароматази, прогестину й естрогену.

Даний винахід стосується способу лікування ендометріозу із застосуванням комбінації інгібітора ароматази, прогестину й естрогену. Винахід також стосується лікарських засобів, які містять вказану комбінацію.

Ендометріоз характеризується наявністю тканини, подібної до ендометрію, за межами порожнини матки й цей стан часто спостерігається в жінок у передклімактеричному періоді. За приблизними підрахунками, ендометріоз спостерігається в 2-10% жінок дітородного віку. Ця тканина, подібна до ендометрію, реагує на зміни рівнів гормонів протягом менструального циклу в такий же спосіб, як і нормальний ендометрій, тобто при зміні концентрації естрогену й прогестерону ця тканина росте й відторгається, аналогічно до ендометрію. Симптомами ендометріозу є біль в ділянці тазу, дисменорея й диспареунія, і цей стан часто пов'язаний з безплідністю, хоча точний взаємозв'язок з

безплідністю, за винятком важких випадків ендометріозу, залишається неясним. [Більш докладну інформацію про ендометріоз та принципи його лікування в цей час можна знайти в: Olive DL, Pritts EA. (2001) New England Journal of Medicine. 345(4):266-75]. Для лікування захворювання застосовуються як терапевтичні підходи, так і хірургічні підходи, а також їх сполучення, однак у багатьох випадках лікування є неефективним і спостерігається рецидив захворювання, а також симптомів, які з ним пов'язані.

Естроген є найбільш відомим мітогеном, який підсилює ріст і запалення в цій позаматковій тканині, що приводить до посилення болю в ділянці тазу. Для успішного лікування ендометріозу застосовуються такі лікарські засоби, які інгібують утворення естрогену головним джерелом його вироблення в жінок у передклімактеричному періоді, а саме яєчниками, і

(13) C2

(11) 80741

(19) UA

які створюють так званий несправжній клімактеричний стан. Із групи таких лікарських засобів аналоги агоністів лізінгу-гормону гонадотропного гормону (GnRH аналоги) інгібують утворення LH і приводять до меншого вивільнення FSH з гіпофіза, що викликає інгібуння вироблення яєчниками естрадіолу. Таке зниження концентрації циркулюючого естрадіолу в постклімактеричному періоді приводить до зменшення болю в ділянці тазу й прояву симптомів, а також до регресії поширення ендометрію. Також для лікування цього захворювання застосовуються даназол і прогестогенні засоби. Незважаючи на це, лікування за допомогою аналогів GnRH ефективне лише протягом 6 місяців, оскільки ці засоби мають сильну дію на мінеральну щільність кісток. Лікування за допомогою даназолу також є обмеженим у зв'язку з його побічними андрогенними діями.

Також часто спостерігається непереносимість пацієнтами доступних на цей час терапевтичних підходів та/або недостатня реакція-відповідь на них. Крім того, у багатьох випадках спостерігається повторний розвиток захворювання.

Наприклад, через 18 місяців після завершення 6-ти місячного курсу лікування за допомогою Lupron™-депо (який містить агоніст GnRH лейпролід), тільки в 52% пацієнтів спостерігалось значне зниження больових симптомів. Частота рецидивів больових симптомів в інших пацієнтів становила приблизно 5-20% на рік (при цьому кумулятивна середня частота через 5 років підвищувалася до 53%). Через 5 років частота рецидивів підвищувалася до 75% при важких формах ендометріозу [див. Rice VM (2002) *Annals of the New York Academy of Sciences* 955:343-352]. У жінок, які піддавалися лікуванню для зняття болю в ділянці тазу, як правило, симптоми повертаються дуже швидко після припинення лікування. Однак протягом періоду часу після терапевтичного лікування інтенсивність симптомів була менш важкою. Частота рецидивів після лікування агоністами GnRH подібна до тієї, що спостерігається після лікування даназолом, а частота рецидивів при цих двох видах лікування подібна до такої після хірургічного видалення.

В останніх дослідженнях було показано, що інші джерела естрогену, додатково до яєчників, сприяють розвитку ендометріозу й підтримують прояв його симптомів. Зокрема, високі рівні локальної активності ароматази й утворення естрогену в тканині ендометрію самі по собі є дуже важливими для підтримання й патофізіології ендометріозу. Таким чином, для лікування ендометріозу передбачали використовувати інгібітори ароматази [Bulun й ін. (2000) *Human Reproduction Update* 6(5), 413-418; Bulun й ін. (2000) *Trends in Endocrinology and Medicine* 11(1), 22-27].

Дані аналоги GnRH при безперервному введенні шляхом інгібуння утворення гонадотропнів у гіпофізі зменшують концентрації циркулюючого естрадіолу в постклімактеричний

період. Для інгібіторів ароматази не припускали наявності дії на зниження рівня естрадіолу в сироватці крові, однак у жінок у передклімактеричний період внаслідок механізму зворотного зв'язку між гіпоталамусом і гіпофізом при зниженні концентрації циркулюючого естрадіолу спостерігається підвищення вироблення гіпофізом гонадотропнів, що, у свою чергу, стимулює вироблення естрогену яєчниками. Була запропонована гіпотеза, відповідно до якої підвищені концентрації гонадотропіну, фолікулостимулювального гормону (FSH) можуть приводити до утворення кист у яєчнику. Вважають, що супутнє застосування прогестинового засобу з інгібітором ароматази ослаблює цей підйом вироблення гонадотропнів гіпофізом. Іншою перевагою супутнього введення прогестину, як вважають, є те, що він безпосередньо викликає потоншення еутопічного ендометрію внаслідок домінантної прогестогенної дії.

Незважаючи на те, що естроген має патологічний вплив при ендометріозі, він також має захисну дію щодо багатьох тканин, таких як кістки. Таким чином, при лікуванні ендометріозу за допомогою засобів, які знижують рівні естрогену, можуть спостерігатися побічні дії внаслідок інгібуння захисних дій естрогену додатково до інгібуння патологічних дій естрогену. Наприклад, лікування ендометріозу за допомогою аналогів GnRH приводить до рівнів естрогену при кастрації, що викликає розвиток побічних дій, таких як тимчасова піхвова кровотеча, «припливи», сухість піхви, зниження лібідо, болючість молочної залози, безсоння, депресія, дратівливість й втома, головний біль, остеопороз, і знижена пружність шкіри.

Отже, існує потреба в підходах, які інгібують симптоми ендометріозу, викликані естрогеном, з мінімальними побічними діями. Комбінація інгібітора ароматази із прогестином, як припускають, буде мати певну перевагу щодо розрідження кістки. Однак подальше додавання естрогену до цієї комбінації буде не лише більш ефективно запобігати розрідженню кістки в порівнянні з додаванням одного прогестину, але також, як вважають, буде зупиняти сильну кровотечу, яка звичайно викликається прогестинами. Проте, припускають, що додавання естрогену для лікування хворих ендометріозом у комбінації з інгібітором ароматази, що викликає часткове зменшення рівня естрогену, у жінок у передклімактеричний період погіршує стан або зменшує ефективність лікування інгібітором ароматази. Дійсно, використовуючи модель ендометріозу, при дослідженнях на мишах дикого типу й мишах з «виключеною» ароматазою, Fang й ін. було виявлено, що додавання естрогену до інгібітора ароматази летрозолу приводить до підвищення кількості ділянок, уражених ендометріозом, і, отже, погіршує перебіг ендометріозу [Fang й ін. (2002) *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(7), 3460-3466]. Ми досліджували комбінацію інгібітора ароматази, прогестину й естрогену й несподівано виявили, що додавання естрогену до комбінації інгібітора

ароматази й прогестину, всупереч припущенням, приводить до ефективного тимчасового ослаблення симптомів у жінок з важкими формами ендометріозу. Крім того, таке комбіноване лікування характеризується хорошою переносимістю тільки з легкими припливами, сильним проявом плям і без істотних змін щільності кістки стегна й хребта при дослідженні до початку лікування й після його завершення.

Таким чином, відповідно до першого варіанта здійснення винаходу, забезпечується спосіб лікування ендометріозу, який включає введення комбінації інгібітора ароматази, прогестину й естрогену.

Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу, забезпечується застосування комбінації інгібітора ароматази, прогестину й естрогену для приготування лікарського засобу для лікування ендометріозу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить комбінацію інгібітора ароматази, прогестину й естрогену в суміші з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм для лікування ендометріозу.

Для уникнення будь-якої невизначеності, компоненти в такій фармацевтичній композиції можуть бути приготовлені в такий спосіб:

(i) інгібітор ароматази, прогестин й естроген змішують разом у вигляді одиначної лікарської форми;

(ii) два компоненти змішують разом у вигляді одиначної лікарської форми й один компонент готують окремо, для одночасного або послідовного введення; або

(iii) кожен компонент готують окремо, для одночасного або послідовного введення.

У даному винаході під інгібітором ароматази мають на увазі сполуку, яка запобігає утворенню естрогенів з їх метаболічних попередників шляхом інгібування ферменту ароматази. Прикладами інгібіторів ароматази є:

(i) тестолактон (17 α -окса-О-гомоандрост-1,4-дієн-3,17-діон), який [описаний в "Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism," 49, 672 (1979)];

(ii) сполуки андроста-4,6-дієн-3,17-діон, ацетат андроста-4,6-дієн-17.бета.-ол-3-ону, андроста-1,4,6-триєн-3,17-діон, 4-андростен-19-хлор-3,17-діон, 4-андростен-3,6,17-трион, які [описані в "Endocrinology" 1973, том 92, №3, стор.874],

(iii) 19-алкініловані стероїди, які [описані в заявці на німецький патент DE 3124780],

(iv) 10-(1,2,-пропадієніл)-стероїди, які [описані в заявці на німецький патент DE 3124719],

(v) похідні 19-тіо-андростану, які [описані в заявці на європейський патент, опублікованій за номером EP 100566],

(vi) 4-андростен-4-ол-3,17-діон і його складні ефіри, які [описані в "Endocrinology" 1977, том 100, №6, стор.1684 і патенті US 4,235,893],

(vii) 1-метил-15.альфа.-алкіл-андроста-1,4-дієн-3,17-діон, який [описаний у заявці на німецький патент DE 3539244],

(viii) похідні 10.бета.-алкініл-4,9(11)-естрадієну, які [описані в заявці на німецький патент DE 3644358] й

(ix) 1,2.бета.-метилєн-6-метилєн-4-андростен-3,17-діон, який [описаний у заявці на європейський патент EP 250 262].

Подальшими прикладами інгібіторів ароматази є: атамєстан, формєстан, фадрозол, летрозол, пентрозол, анастрозол і ворозол.

Найбільш переважним інгібітором ароматази є анастрозол. Анастрозол може вводитися в дозі та/або в режимі в діапазоні 0,1-10мг/добу, переважно, у діапазоні 0,5-5мг/добу, найбільш переважно анастрозол вводиться в дозі 1мг/добу.

У даному винаході під прогестинами мають на увазі прогестагенну речовину, яка зустрічається в природі, або синтетичну речовину, яка імітує деякі або всі дії прогестерону. Прикладами прогестинів є похідні 19-нортестостерону, такі як естриани й гонани, і похідні 17 α -ацетоксипрогестерону (прегнани). Прикладами естранив є: норетиндрон і його ацетати, і діацетат етинодіолу. Прикладами гонанів є норгестрел і левоноргестрел і менш андрогенні похідні левоноргестрелу, такі як дезогестрел, норгестимат і гестоден. Подальшими прикладами прогестинів є норгестрел, левоноргестрел, норетиндрон, ацетат норетиндрону, дезогестрел, норгестимат і діацетат етинодіолу. Переважним прогестином є левоноргестрел. Левоноргестрел може вводитися в дозі та/або в режимі в діапазоні 0,05-0,15мг/добу, переважно 0,1мг/добу.

У даному винаході під естрогенами мають на увазі сполуки, які мають агоністичну дію на рецептор естрогену. Можуть застосовуватися часткові або повні агоністи, однак переважними є повні агоністи. Прикладом часткового агоніста є тамоксифен. Прикладами повних агоністів є естроген, естрадіол, мєстранол й етинілєстрадіол. Подальшими прикладами повних агоністів є естроген, естрадіол й етинілєстрадіол. Переважними естрогенами є етинілєстрадіол і мєстранол. Найбільш переважним естрогеном є етинілєстрадіол. Етинілєстрадіол може вводитися в дозі та/або в режимі в діапазоні 0,01-0,06мг/добу, переважно 0,02мг/добу.

Підходяще, прогестиніві й естрогенові компоненти комбінації за винаходом можуть забезпечуватися за допомогою пероральних протизаплідних засобів, які містять естроген і прогестин. Прикладами таких пероральних протизаплідних засобів є таблетки, які містять:

(i) етинілєстрадіол і норетиндрон;

(ii) етинілєстрадіол і норгестимат;

(iii) етинілєстрадіол і дезогестрел;

(iv) етинілєстрадіол і левоноргестрел;

(v) етинілєстрадіол і гестоден;

(vi) етинілєстрадіол і норгестрел; і

(vii) мєстранол і норетиндрон.

Переважна комбінація пероральних протизаплідних засобів містить етинілєстрадіол і левоноргестрел.

В одному варіанті здійснення винаходу, введення здійснюють постійно, принаймні, протягом 6 місяців. Проте, також застосовують

введення протягом 1 або 2 років. Також передбачається здійснення лікування протягом періоду понад 2-х років.

Найбільш переважним є лікування жінок у передклімактеричному періоді, однак також можна лікувати тих жінок у постклімактеричному періоді, у яких у цьому періоді усе ще можна здійснити естроген-замісну терапію, з урахуванням протипоказань щодо перебігу ендометріозу.

В іншому варіанті здійснення комбінації за винаходом вводять пацієнтам, які несприйнятливі до хірургічної резекції в комбінації з одним та/або декількома курсами попереднього або наступного гормонального лікування. Прикладами такого гормонального лікування є лікування за допомогою аналогів GnRH.

Термін «хірургічна резекція» стосується хірургічного видалення ділянок поширення ендометрію та/або лізису спайок, викликаних рубцями внаслідок ендометріозу. Таке видалення включає висікання, наприклад, за допомогою лазера.

Для здійснення винаходу комбінація може бути знаходитися в одиничній лікарській формі або в багатьох лікарських препаратах, які містять один або декілька компонентів комбінації. Введення складових комбінації можна здійснювати шляхом одночасного введення або кожен компонент можна вводити в різні періоди часу. Переважним є одночасне введення. Комбінація може знаходитися в різних лікарських формах, таких як форми для парентерального введення (наприклад, водні або масляні суспензії) або для перорального введення (наприклад, таблетки, порошки, капсули, гранули, водні або масляні суспензії). Переважно, комбінація представлена у вигляді лікарської форми, доступної для щоденного перорального введення. Однак для введення комбінації також можна застосовувати лікарські форми з уповільненим вивільненням діючих речовин або депо-форми або лікарські препарати для черезшкірного введення.

Таким чином, відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується лікарський засіб, який містить інгібітор ароматази, прогестин й естроген, переважно лікарський засіб для лікування ендометріозу.

Для приготування лікарських засобів за винаходом до компонентів композиції можна додавати інертні, фармацевтично прийнятні носії, які можуть бути твердими або рідкими. Тверді форми таких лікарських препаратів включають порошки, таблетки, дисперговані гранули, капсули й крохмальні облатки.

Твердий носій може являти собою одну або декілька речовин, які також можуть діяти як розріджувачі, ароматизатори, солюбілізатори, замаслювачі, суспендуючі засоби, сполучні речовини або речовини, які викликають розпад таблеток; також він може являти собою інкапсулюючу речовину.

У порошках носій являє собою тонкоподрібнену тверду речовину, яка знаходиться в суміші з тонкоподрібненим активним компонентом. У таблетках активний

компонент змішаний з носієм, який має необхідні сполучні властивості в підходящих співвідношеннях і спресований до потрібної форми й розміру.

Підходящі носії включають карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, лактозу, цукор, пектин, декстрин, крохмаль, трагакант, метилцелюлозу, натрійкарбоксиметилцелюлозу, низькоплавкий віск, какаоову олію й подібні.

Під терміном «препарат» мають на увазі суміш активного компонента з інкапсулюючою речовиною як носієм з одержанням капсули, у якій активний компонент (з іншими носіями або без них) оточений носієм, який у такий спосіб зв'язаний з ним. Подібним чином, цей термін також охоплює крохмальні облатки. Таблетки, порошки, крохмальні облатки й капсули можуть застосовуватися як тверді лікарські форми, придатні для перорального введення.

Рідкі композиції включають розчини, суспензії й емульсії. Стерильні водні розчини активних сполук або розчини у воді-пропіленгліколі можуть бути наведені як приклад рідких лікарських форм, придатних для парентерального введення. Рідкі композиції також можуть бути представлені у вигляді розчину у водному поліетиленгліколевому розчині. Водні розчини для перорального введення можуть бути приготовлені шляхом розчинення активного компонента у воді й додавання підходящих барвників, ароматизаторів, стабілізаторів і загусників, за необхідності. Водні суспензії для перорального застосування можуть бути приготовлені шляхом диспергування тонкоподрібненого активного компонента у воді разом із в'язкою речовиною, такою як природні або синтетичні смоли, полімери, метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза й інші суспендуючі засоби, відомі в галузі приготування лікарських засобів.

Фармацевтичний препарат може знаходитися у вигляді стандартної лікарської форми. У такій формі композиція розділена на стандартні дози, які містять підходящі кількості активного компонента. Стандартна лікарська форма може бути представлена у вигляді упакованого препарату, тобто упаковки, яка містить окремі кількості лікарських засобів, наприклад, упаковані таблетки, капсули й порошки у флаконах або ампулах. Стандартна лікарська форма також може бути представлена у вигляді самої капсули, крохмальної облатки або таблетки, або вона може знаходитися у вигляді підходящої кількості декількох вищеописаних упакованих лікарських форм.

Нижче винахід ілюструється з посиланням на приклад, який не обмежує винахід.

Клінічне дослідження здійснювали для визначення ефективності комбінації інгібітора ароматази, прогестину й естрогену для лікування ендометріозу. У дослідження включали 18 пацієнтів із сильним болем в ділянці тазу, викликаним ендометріозом, у яких попереднє хірургічне висікання в комбінації з одним або декількома курсами гормонального лікування не були ефективними. Вік пацієнтів становив від 23

до 46 років, й у всіх пацієнтів була нормальна функція яєчників. Цим пацієнтам перорально вводили інгібітор ароматази, анастрозол [Arimidex™] у дозі 1мг/добу в комбінації с пероральним протизаплідним засобом, який містить естроген, Alesse 21™ одна таблетка на добу [Alesse 21™, який містить левоноргестрел (0,1мг) (прогестин) і етинілестрадіол (0,02мг) (естроген)]. У пацієнтів оцінювали тяжкість больового синдрому й тяжкість побічних дій. Із цих 18 пацієнтів 9 завершили дослідження.

Біль

Використовували наочну аналогову систему балів больового синдрому, отриманих шляхом самовизначення (VAS), при якій силу больового синдрому оцінювали від 0 (відсутність больових відчуттів) до 10 (максимальний біль), які записували щодня. У всіх пацієнтів початковий рівень больових відчуттів знаходився в інтервалі між 7 й 10. У таблиці 1 та 2 наведені результати вимірювання болю в дослідженні. У таблиці 1 наведені дані для 9 пацієнтів, які завершили дослідження, у таблиці 2 наведені дані для всіх пацієнтів, яких використовували в дослідженні, при цьому для кожної досліджуваної точки вказували кількість пацієнтів. З результатів видно істотне зниження больових відчуттів у пацієнтів у кожній точці досліджень, при цьому ослаблення болю зростає на останньому 6-тому місяці дослідження.

включали недостатню переносимість (тобто недостатність гіпоестрогенних симптомів, наприклад, таких як ті, які пов'язані з лікуванням GnRH, а саме тимчасова піхвова кровотеча, «припливи», сухість піхви, зниження лібідо, болючість молочної залози, безсоння, депресія, дратівливість й втома, головний біль, остеопороз, сильний прояв плям і знижена пружність шкіри) і безпека результату лікування (тобто відсутність підйому гонадотропнів, які викликають стимуляцію яєчників й утворення кист і збереження вимірної щільності кісток).

Найбільш часто спостережувані побічні дії включали незначні припливи й сильний прояв плям, хоча сильний прояв плям зустрічався в декількох пацієнтів тільки в результаті випадкового припинення прийому пероральних протизаплідних засобів, які містять естроген.

Не було виявлено істотних змін між вимірною щільністю кістки стегна й хребта до лікування й після лікування DEXA.

При щомісячному вимірюванні рівнів FSH, LH, естрадіолу й естрону не було виявлено істотних змін у порівнянні з вихідними значеннями. Отже, не спостерігали підйому рівнів гонадотропнів.

Таким чином, комбінація інгібітора ароматази, естрогену й прогестину характеризується ефективним лікуванням симптомів ендометріозу з відносно сприятливим профілем побічних дій.

Таблиця 1

Середні місячні дані больового синдрому в 9 пацієнтів, які завершили дослідження
Статистичну значимість визначали за допомогою ANOVA
з наступним множинним порівняльним тестом згідно із Newman-Keul

	Оцінка больового синдрому	Статистична значимість у порівнянні з даними до лікування	Статистична значимість у порівнянні з даними першого місяця лікування
До лікування	8,6		
1-ий місяць	6,1	p<0,01	
2-ий місяць	5,3	p<0,001	p<0,05
6-ий місяць	4,6	p<0,0005	

Таблиця 2

Середні місячні дані больового синдрому у всіх пацієнтів в дослідженні

	Оцінка больового синдрому ¹	Кількість пацієнтів
До лікування	8,3	15
1-ий місяць	5,8	14
2-ий місяць	5,2	14
6-ий місяць	4,6	9

¹ Всі результати виявили статистичну значимість між собою.

Побічні дії

Побічні дії реєстрували при офіційних візитах відповідно до розкладу й записували в картку пацієнта. Можливі спостережувані побічні дії