

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Dezember 2000 (28.12.2000)

PCT

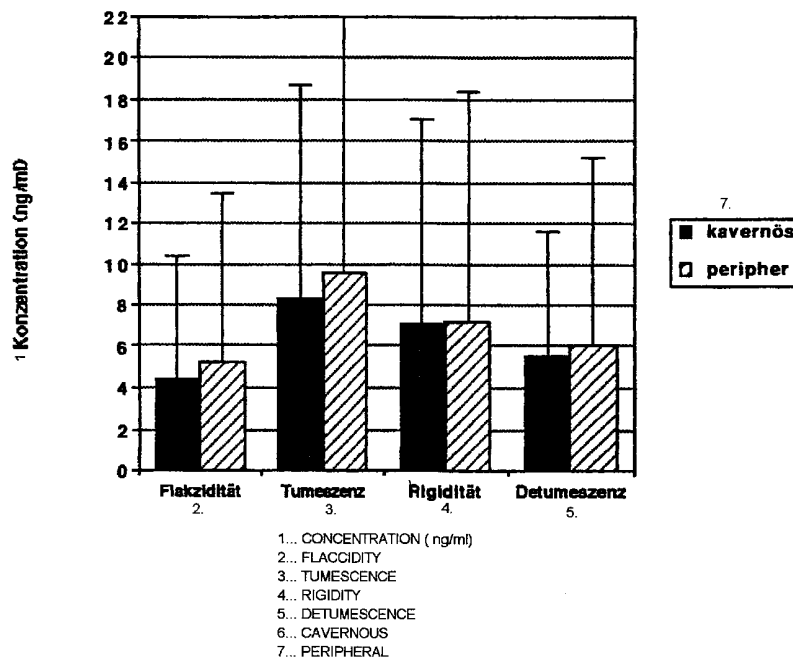
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/78328 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 38/00
Christian, Georg [DE/DE]; Rehmenbreiten 6, D-30966 Hemmingen (DE). ÜCKER, Stefan [DE/DE]; Erich-Olenhauer-Str. 3, D-30827 Garbsen (DE). JONAS, Udo [DE/DE]; Schopenhauer-Str. 27, D-30625 Hannover (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05517
- (22) Internationales Anmeldedatum:
15. Juni 2000 (15.06.2000) (74) Anwalt: TESCH, Rudolf; 10, rue du Général Freytag, F-67390 Marckolsheim (FR).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 27 678.1 17. Juni 1999 (17.06.1999) DE (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
- (71) Anmelder und
(72) Erfinder: BECKER, Armin, Johannes [DE/DE]; Blumhardthof 9, D-30625 Hannover (DE). STIEF,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF GROWTH HORMONE (hGH) FOR THE TREATMENT OF SEXUAL FUNCTIONAL DISTURBANCES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON WACHSTUMSHORMON (hGH) ZUR THERAPIE SEXUELLER FUNKTIONSSTÖRUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to the use of the human growth hormone (hGH, GH) either on its own or in combination with active substances which result in GH stimulation, have an effect which is analogous to GH or which promote the release of IGF-I in the production of medicaments which are used to treat sexual functional disturbances in both sexes. The invention also relates to a method for treating the above-mentioned dysfunctions.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 00/78328 A2



FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— *Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von humanem Wachstumshormon (hGH, GH) allein oder in Kombination mit Wirkstoffen, die zu einer GH-Stimulation führen, eine GH analoge Wirkung haben oder die IGF-I Freisetzung fördern zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung sexueller Funktionsstörungen beiderlei Geschlechts sowie Verfahren zur Behandlung der genannten Störungen.

Verwendung von Wachstumshormon (hGH) zur Therapie sexueller Funktionsstörungen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von humanem Wachstumshormon (hGH, GH) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung sexueller Funktionsstörungen beiderlei Geschlechts sowie Verfahren zu deren Behandlung.

Zu den sexuellen Funktionsstörungen zählen z.B. der Mangel oder Verlust an Libido, Orgasmusstörungen, mangelhafte Lubrikation und die erektile Dysfunktion (ED). Die den sexuellen Funktionsstörungen zugrunde liegenden Ätiologien, soweit sie überhaupt aufgeklärt sind, haben meist vielfältige Ursachen. Neben diesen Mischätiologien werden vaskuläre (arterielle, venöse), psychogene, neurogene, hormonelle, Medikamenten-induzierte und kavernöse sexuelle Funktionsstörungen unterschieden.

Unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Ätiologie(n) wird, soweit dies möglich ist, eine kausale Therapie sexueller Funktionsstörungen angestrebt. Bisher gelingt dies jedoch nur in den seltensten Fällen (z.B. durch Psychotherapie, Hormonbehandlung, Umstellung von Medikamenten), sodaß die Mehrzahl der angewandten Therapien unspezifisch bleiben.

Im Gegensatz zur Therapie weiblicher sexueller Funktionsstörungen bietet die Therapie der ED bei Männern bereits eine Vielzahl von Behandlungen an. Hierzu zählen orale, topische, intrakavernöse, intraurethrale, oder auch Kombinationen von Pharmaka, die jedoch keine kausale Therapie darstellen, sondern auf direkte oder indirekte Relaxation (Erschlaffung) der glatten Schwellkörpermuskulatur und der Penisarterien abzielen. In Verbindung mit dadurch ausgelöstem Anstieg der Durchblutung kommt es zur penilen Erektion. Desweiteren kommen noch die Vakuumpumpe, die arteriellen Shuntverfahren, venöse Sperroperationen und Penisprothesenimplantationen zur Anwendung. Bis zur Einführung von Sildenafil (Viagra®) wurden überwiegend intrakavernös zu applizierende, vasoaktive Substanzen therapeutisch genutzt. Im Moment wird als sog. "first line therapy", bei Ausschluß bestehender Kontraindikationen, Sildenafil angewendet. Auch diesem

oralen Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE5) liegt jedoch kein kausaler Therapieansatz zugrunde. Durch Inhibition der PDE5 soll die Hydrolyse (Abbau) von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) einem intrazellulären Botenstoff (second messenger) inhibiert werden, sodaß eine Zunahme der Relaxation glatter Schwellkörpermuskulatur resultiert. Auch bei Frauen sollte dieser Wirkungsmechanismus zur Verbesserung der Lubrikation beitragen, was sich aber bei jüngsten medizinischen Studien nicht bestätigt hat.

Aufgabe der Erfindung war daher die Bereitstellung der Möglichkeit einer neuen Therapie von sexuellen Funktionsstörungen bei Mann und Frau.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß das Wachstumshormon (hGH) bei der sexuellen Erregung eine essentielle Rolle spielt, da bei Beginn der sexuellen Erregung ein enormer unerwarteter Anstieg dieses Hormons festgestellt wurde.

Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von hGH zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung sexueller Funktionsstörungen bei Mann und Frau, wie beispielsweise Mangel oder Verlust an Libido, Orgasmusstörungen, mangelhafte Lubrikation und erektile Dysfunktion sowie die Therapie der genannten Funktionsstörungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von hGH zur Therapie dieser Funktionsstörungen in synergistischer Kombination mit Wirkstoffen, die zu einer GH-Stimulation führen, eine GH analoge Wirkung haben oder die IGF-I Freisetzung fördern.

Die im weiteren beschriebenen wissenschaftlichen Ergebnisse werden durch Abbildungen unterstrichen, in denen folgendes dargestellt ist.

Abbildung 1 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Wachstumshormon (hGH) Konzentrationen (ng/ml) in den kavernösen und peripheren Blutentnahmen während den 4 verschiedenen Erektionsphasen (Flakzidität, Tumescenz, Rigidität und Detumescenz) bei 35 gesunden Probanden.

Abbildung 2 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Wachstumshormon (hGH) Konzentrationen (ng/ml) in den kavernösen und peripheren Blutentnahmen während den 3 verschiedenen Erektionsphasen (Flakzidität, Tumescenz, und Detumescenz) bei 36 Patienten mit erektiler
5 Dysfunktion. Die Rigidität wurde aufgrund der Erkrankung nicht erreicht. Die Achseneinteilung wurde bewußt wie bei Abbildung 1 gewählt, um den Unterschied deutlich zu kennzeichnen ($p < 0,05$).

Abbildung 3 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der dosisabhängigen Abnahme der Gewebsspannung (Relaxation in %) von 12
10 humanen Corpus cavernosum Streifen nach Applikation von rekombinantem hGH.

Abbildung 4 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der dosisabhängigen Zunahme von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) von jeweils 3 humanen Corpus cavernosum Streifen nach Inkubation mit rekombinantem hGH oder Nitroprussid-Natrium (SNP). Mit SNP wurden erst ab
15 einer Konzentration von 0,01 nMol Inkubationen durchgeführt. Aus diesem Grund fehlt für SNP der Wert bei 0,0001 nMol.

Um die Physiologie der natürlich induzierten Erektion und die Pathophysiologie der erektilen Dysfunktion besser verstehen zu können, wurde eine neue Untersuchungsmethode entwickelt. Hierbei werden gezielt körpereigene humane
20 Neurotransmitter, Neuromodulatoren und Hormone detektiert, für die ein Zusammenhang mit der Erektion oder der sexuellen Funktion denkbar erscheint. Das angestrebte Ziel dieser neuen Untersuchungsmethode besteht in der Verbesserung von Diagnostik und Therapie (Verwendung körpereigener Substanzen und damit kausale Therapie) bei Patienten mit sexuellen
25 Funktionsstörungen.

Bei 35 gesunden Probanden wurden während der Flakzidität, Tumescenz, Rigidität und Detumescenz Blutentnahmen parallel aus dem Corpus cavernosum (kavernös) und der Kubitalvene (peripher) durchgeführt. Die sexuelle Stimulation erfolgte audiovisuell und taktil (Abbildung 1). Das Vorgehen bei 36 Patienten mit

ED gestaltete sich, mit Ausnahme der fehlenden Blutentnahme während der Rigidität (diese penile Erektionsphase ist bei Patienten mit ED nicht erreichbar), identisch (Abbildung 2). Die hGH Konzentrationen wurden mit einem immunradiometrischen Assay (IRMA) bestimmt. Mit dieser erstmals
5 durchgeführten Untersuchung konnten mehrere neue Erkenntnisse gewonnen werden.

1. Der höchste Anstieg der hGH Konzentration zeigte sich während der Tumescenz, also zu dem Zeitpunkt größter sexueller Erregung.

2. Die peripheren und kavernen hGH Konzentrationen zeigten im direkten
10 Vergleich in allen penilen Erektionsphasen keine signifikanten Unterschiede. Somit genügt die periphere Blutentnahme.

3. Im Vergleich der gesunden Probanden mit den Patienten, zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der hGH Konzentrationen, insbesondere ein signifikant reduzierter Anstieg der hGH Konzentration während der Tumescenz.

15 Diese Daten zeigen erstmalig den überraschenden kausalen Zusammenhang des von der Hypophyse gebildeten hGH mit sexueller Erregung und der daraus resultierenden penilen Erektion. Die reduzierte Expression von hGH unter sexueller Stimulation bei Patienten ist ein weiterer Hinweis für die Bedeutung dieses Hormons, dessen Mangel mit sexueller Funktionsstörung und
20 insbesondere erektiler Dysfunktion in dieser Studie verbunden war.

Durch ergänzende In vitro Untersuchungen mit humanem Corpus cavernosum (CC) Gewebe konnten über die geschilderten In vivo Ergebnisse hinaus wichtige Hinweise für mögliche physiologische Zusammenhänge zwischen hGH und peniler Erektion gewonnen werden.

25 1. In Organbadversuchen (In vitro-Methode zur Messung der relaxierenden Eigenschaften von Substanzen) mit humanem CC konnten dosisabhängige Relaxationen nach Applikation von hGH gemessen werden (Abbildung 3).

2. In Inkubationsversuchen (In vitro-Methode zur Messung des Gehaltes an zyclischen Nukleotiden, hier cGMP, nach Inkubation mit verschiedenen Substanzen) mit humanem CC zeigten sich dosisabhängig nach Applikation von hGH höhere cGMP Konzentrationen als nach Inkubation mit Nitroprussid-Natrium (SNP), einem klassischen NO-Donator (Abbildung 4).

Basierend auf unseren humanen Ergebnissen kann davon ausgegangen werden, daß hGH als zentral gebildetem Hormon eine entscheidende Rolle bei der sexuellen Funktion (sexuelle Erregung) und insbesondere bei der penilen Erektion zukommt. Desweiteren hat sich gezeigt, daß die von hGH vermittelte periphere Reaktion einen Anstieg von cGMP im CC induziert, womit physiologischerweise die Relaxation des CC mit daraus resultierender Erektion verbunden ist. Aufgrund der anatomischen Ähnlichkeiten beim Aufbau von Penis und Klitoris und der physiologischen Übereinstimmungen bezüglich der sexuellen Erregung (z.B. Kongestion der Genitalorgane durch Neurotransmitter vermittelte Relaxation glatter Muskulatur) muß diese für hGH beim Mann beschriebene Reaktion für beide Geschlechter gelten, da es sich bei hGH um ein bei beiden Geschlechtern vorkommendes Hypophysenhormon handelt, das bei Frauen und Männern die gleiche Wirksamkeit zeigen muß.

Von der Wirkung von hGH ist bisher bekannt, daß sie nicht fokussiert ist auf ein bestimmtes Gewebe sondern die Aktivität und den Metabolismus (anabol) sowohl bei Frauen als auch bei Männern in unterschiedlichen Geweben steigert. Das Wachstumshormon stimuliert z.B. das Körperwachstum (Substitution bei hGH-Mangel bedingter Kleinwüchsigkeit) und den Proteinmetabolismus (mögliche Indikation bei Kachexie, schweren Brandverletzungen, auch möglicher Mißbrauch als Anabolikum). Unter dem Einfluß von hGH wird Insulin like growth factor I (IGF-I) hauptsächlich in der Leber, aber auch in anderen Geweben gebildet. Diesem Polypeptid (IGF-I) wird eine wichtige Vermittlerrolle in der von hGH induzierten Aktion zugeschrieben (Merimee, T. J. and Grant, M. B.: Growth hormone and its disorders. In: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Edited by Becker, K. L., Philadelphia, J. B. Lippincott Company, pp. 125-134, 1990).

Neueste Erkenntnisse beim Menschen zeigten, daß es unter einer Substitution von rekombinant hergestelltem hGH (r-hGH) bei Patienten mit hGH Mangel zu einem systemischen Anstieg von NO (Stickoxid) und cGMP kam (Böger, R. H. et al. : Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. J Clin Invest 98: 2706-2713, 1996). Diesem NO-cGMP Weg wird auch eine sehr wichtige positive Bedeutung in der Entstehung der penilen Erektion zugeschrieben (Burnett, A. L. et al.: Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. Science, 257: 905, 1993). Ebenfalls neue Erkenntnisse aus Tierversuchen bei Ratten konnten zeigen, daß es unter Substitution von hGH zu einer Zunahme von NOS (Stickoxidsynthase) haltigen Nerven (generieren NO) im CC und den dorsalen Penisnerven kam, nachdem Wochen zuvor eine neurogene Schädigung initiiert wurde (Jung, G. W. et al.: Growth hormone enhances regeneration of nitric oxide synthase-containing penile nerves after cavernous nerve neurotomy in rats. J Urol, 160: 1899-1904, 1998). Das Patent W098/42361 (Human erectile dysfunction and methods of treatment) leitet sich aus diesen Ergebnissen ab und beschreibt die Indikation einer hGH Therapie zur Vermeidung und Behandlung von neurogener erektiler Dysfunktion unterschiedlicher Ursachen (Zustand nach ausgedehnten Beckenoperationen oder Beckentraumata, Zuckerkrankheit, Alkoholismus und Alter).

Unsere beim Menschen gewonnenen Ergebnisse zeigen zum ersten Mal einen positiven kausalen Zusammenhang zwischen sexueller Erregung, dem Anstieg von hGH und der penilen Erektion. Der verminderte (oft auch völlig fehlende) Anstieg von hGH bei Patienten mit ED unterstreicht noch die Wichtigkeit dieses Hormons. Die In vitro-Daten lassen darauf schließen, daß durch hGH induziert der NO-cGMP Weg aktiviert wird und es so zur Relaxation des CC kommt, aus dem die penile Erektion resultiert.

Zur erfindungsgemäßen Therapie bei allen Patienten (beiderlei Geschlechts) mit sexuellen Funktionsstörungen wird zunächst unabhängig der zugrundliegenden Ätiologie(n) eine periphere Blutentnahme zur Bestimmung der basalen hGH Konzentration durchgeführt. In gleicher Sitzung erfolgt anschließend unter

sexueller Stimulation (audiovisuell, taktil) eine weitere Blutentnahme mit Detektion der stimulierten hGH Konzentration. Bei unzureichender oder ausbleibender Reaktion auf die sexuelle Stimulation (z.B. Lubrikation, penile Erektion) und unzureichendem Anstieg der hGH Konzentration, sollte für einen längeren
5 Zeitraum (z.B. 2-6 Monate) eine kontinuierliche, engmaschig kontrollierte Therapie mit hGH erfolgen.

Zur Therapie geeignete pharmazeutische Zubereitungen sind feste oder flüssige Darreichungsformen zur oralen Applikation, wie beispielsweise Tabletten, Kapseln oder Emulsionen, parenterale Darreichungsformen zur Injektion oder zur
10 nichtinvasiven Applikation oder transdermale topische Systeme, wie Pflaster, Salben, Gele, Lotionen oder transdermale Filme. Die verabreichte Menge zu einer erfolgreichen Therapie liegt bei 0,01 bis 500 mg pro Dosis Einheit, bevorzugt zwischen 0,1 und 100 mg.

Eine Verbesserung des Therapieerfolges kann erzielt werden durch
15 Kombinationsarzneimittel enthaltend neben hGH in synergistischer Kombination Wirkstoffe, die zu einer GH-Stimulation führen, eine GH analoge Wirkung haben oder die IGF-I Freisetzung fördern.

Diese Wirkstoffe brauchen allerdings nicht unbedingt in einem Arzneimittel kombiniert sein sondern können auch in separaten geeigneten galenischen
20 Zubereitungen nebeneinander oder nach einem Therapieschema getrennt verabreicht werden.

Auch können diese Wirkstoffe allein verabreicht bereits zu dem gewünschten Therapieerfolg führen. Dem Fachmann ist dabei bekannt, wie die geeignete Dosierung, bzw. welche Kombination oder welcher Wirkstoff zur bestmöglichen
25 Therapie beispielsweise nach den genannten Bestimmungs- und Untersuchungsmethoden ermittelt werden kann.

Weiterhin können selbstverständlich auch Kombinationen mehrerer der genannten Wirkstoffklassen zur erfindungsgemäßen Verwendung bzw. Therapie zur Anwendung kommen.

Die als Kombinationsmöglichkeit genannten geeigneten Wirkstoffe, die zu einer GH-Stimulation führen sind dem Fachmann geläufig. Beispielfür genannt Arginin, Alpha 1 und Alpha 2 –Agonisten, wie beispielsweise Clonidin, Norepinephrin oder Salbutamol, Glukagon, Pyridostigmin, Galanin, GH-Releasing Hormon, NPY (Neuropeptide Y) und Dopaminagonisten, wie beispielsweise Apomorphin, Quinpirole oder Cabergolin.

Geeignete Wirkstoffe, die eine GH analoge Wirkung haben sind beispielsweise GHRP (Growth Hormone Releasing Hexapeptid, Hexarelin), GH Releasing Peptid 1, 2, 6 und nichtpeptiderge Agonisten der Growth hormone releasing Peptide wie MK 0677, EP 51389 (2-Methylalanyl-2-methyl-D-tryptophyl-2-methyl-)-D-tryptophanamid), L 692429 (3-Amino-3-methyl-N-[(3R)-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-1-benzazepin-3-yl]-butanamid), oder L 692585 (3-[[[(2R)-2-Hydroxypropyl]amino]-3-methyl-N-[(3R)-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-1-benzazepin-3-yl]-butanamid).

Geeignete Wirkstoffe, die die IGF-I Freisetzung fördern sind beispielsweise Cannabinoide wie z.B. HU-210 (3-(1,1-Dimethylheptyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-methanol) oder Serotoninrezeptoragonisten wie z.B. 8-OH DPAT (8-Hydroxy-2-(dipropylamino)tetralin), oder SC 53116 (4-Amino-5-chloro-N-[[[(1S,7aS)-hexahydro-1H-pyrrolizin-1-yl]methyl]-2-methoxy-benzamid).

Patentansprüche:

1. Verwendung von Wachstumshormon zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen wie Mangel oder Verlust an Libido, Orgasmusstörungen, mangelhafte Lubrikation, erektile Dysfunktion) bei allen nicht kausal zu behandelnden Ätiologie(n), bei unzureichendem Konzentrationsanstieg von hGH während sexueller Stimulation und bei einem hGH Mangel.
2. Verwendung von Wachstumshormon gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Wirkstoffen, die zu einer GH-Stimulation führen.
3. Verwendung von Wachstumshormon gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Wirkstoffen, die eine GH analoge Wirkung haben.
4. Verwendung von Wachstumshormon gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Wirkstoffen, die die IGF-I Freisetzung fördern.
5. Verwendung von Wirkstoffen, die zu einer GH-Stimulation führen gemäß Anspruch 1.
6. Verwendung von Wirkstoffen, die eine GH-analoge Wirkung haben gemäß Anspruch 1.
7. Verwendung von Wirkstoffen, die die IGF-I Freisetzung fördern gemäß Anspruch 1.
8. Verwendung von Wachstumshormon zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen wie Mangel oder Verlust an Libido, Orgasmusstörungen, mangelhafte Lubrikation, erektile Dysfunktion) bei allen nicht kausal zu behandelnden Ätiologie(n), bei unzureichendem Konzentrationsanstieg von hGH während sexueller Stimulation und bei einem hGH Mangel.

9. Verwendung von Wirkstoffen, die zu einer GH-Stimulation führen gemäß Anspruch 8.
10. Verwendung von Wirkstoffen, die eine GH-analoge Wirkung haben gemäß Anspruch 8.
- 5 11. Verwendung von Wirkstoffen, die die IGF-I Freisetzung fördern gemäß Anspruch 8.

Abbildung 1:

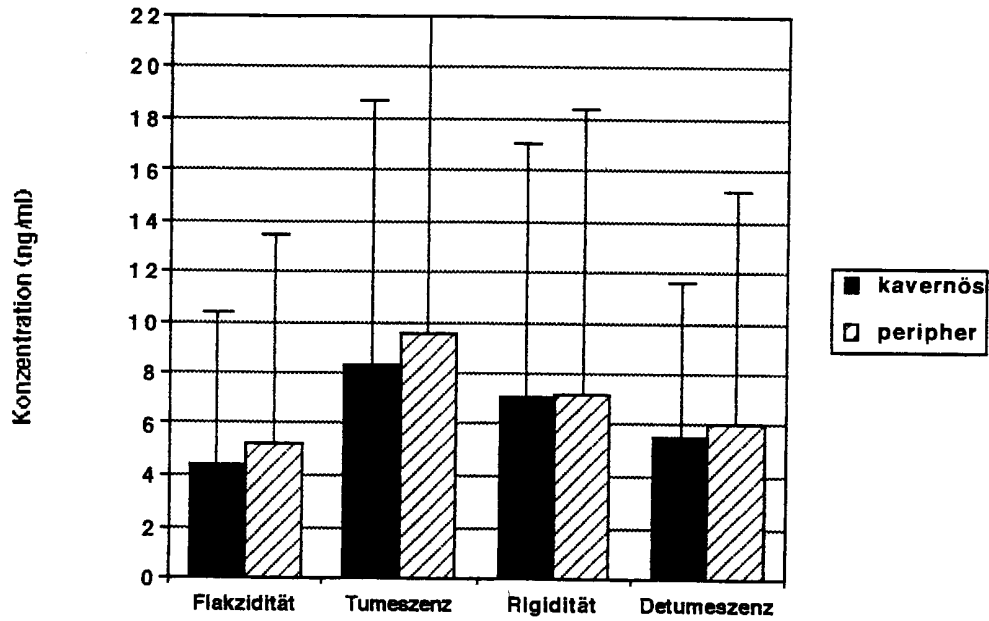


Abbildung 2:

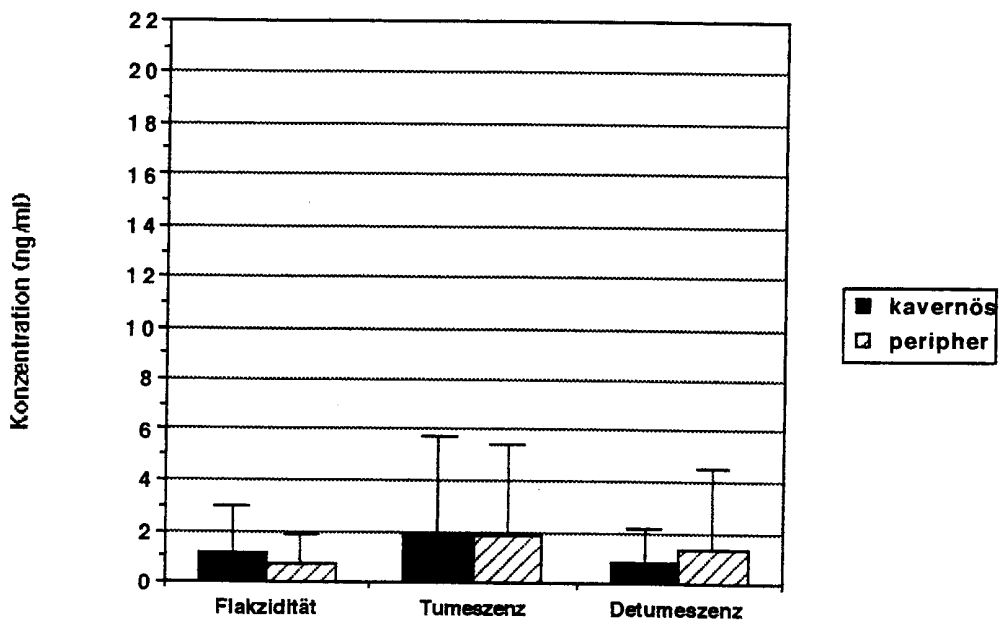


Abbildung 3:

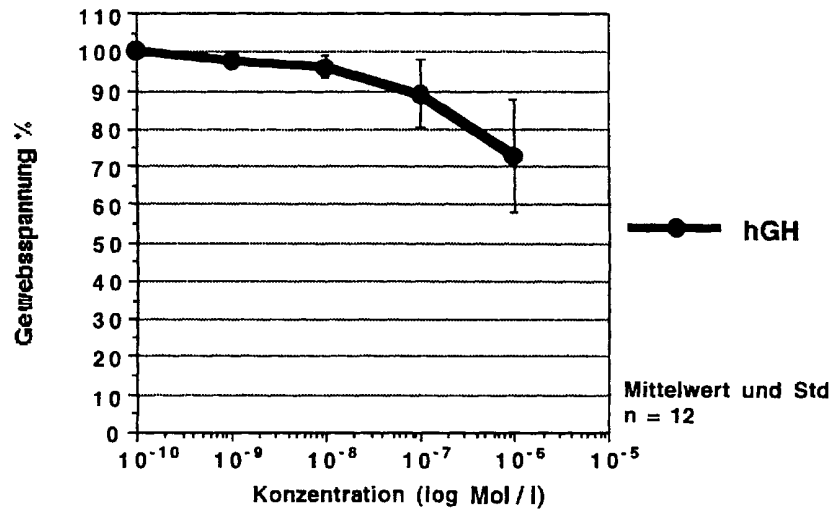


Abbildung 4:

