



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI 0712103-2 A2



(22) Data de Depósito: 22/05/2007
(43) Data da Publicação: 17/01/2012
(RPI 2141)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/085
A61K 45/06
A61P 13/08

(54) Título: MÉTODO DE TRATAMENTO DE PROSTATITE NÃO BACTERIANA CRÔNICA E PARA IMPEDIR A PROGRESSÃO DE HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (BPH) OU CÂNCER DE PRÓSTATA NOS HOMENS

(30) Prioridade Unionista: 22/05/2006 US 60/802,657

(73) Titular(es): Hormos Medical Corporation

(72) Inventor(es): Emrah Yatkin, Jenni Bernoulli, Kaija Halonen, Risto Santti, Tomi Streng

(74) Procurador(es): Vieira de Mello Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007001321 de 22/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/135547de
29/11/2007

(57) Resumo: MÉTODOS DE TRATAMENTO DE PROSTATITE NÃO BACTERIANA CRÔNICA E PARA IMPEDIR A PROGRESSÃO DE HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (BPH) OU CÂNCER DE PRÓSTATA NOS HOMENS Um método para tratamento ou prevenção de prostatite não bacteriana crônica em indivíduos sem disfunção de esfínter uretral compreende administrar uma quantidade efetiva de (i) um modulador de receptor de estrógeno seletivo (SERM) que tem efeito antagonista de estrógeno na próstata, (ii) um inibidor de aromatase, e/ou (iii) um antiestrógeno.



PI0712103-2

MÉTODOS DE TRATAMENTO DE PROSTATITE NÃO-BACTERIANA CRÔNICA E PARA IMPEDIR A PROGRESSÃO DE HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (BPH) OU CÂNCER DE PRÓSTATA NOS HOMENS

Antecedentes da Invenção

5 **Campo da Invenção**

A invenção refere-se a um método para tratamento de homens que padecem de prostatite não-bacteriana crônica com um composto modulador de receptor de estrógeno seletivo (SERM), um inibidor de aromatase e/ou um antiestrógeno.

Descrição da Técnica Relacionada

A prostatite é um distúrbio inflamatório da próstata, do qual próximo de 50 por cento de todos os homens padecem em algum estágio da sua vida. A 15 prostatite não-bacteriana crônica envolve a inflamação da glândula da próstata e comumente afeta homens de todas as idades. Ela pode provocar síndrome de dor pélvica crônica (CPPS), problemas urinários, incluindo desconforto e dor, freqüência crescente e premência, ou 20 problemas de esvaziamento da bexiga.

Em um meio hormonal adequado, com andrógenos presentes, a prostatite não-bacteriana crônica pode progredir para o crescimento excessivo da próstata (hiperplasia prostática benigna ("BPH")), e para o câncer 25 de próstata.

Os moduladores receptores de estrógeno seletivos ("SERMs") são compostos que se ligam aos receptores de estrógenos em diferentes tecidos, mas que e-

xercem efeitos seja antagonísticos ou agonísticos. Compostos tais como tamoxifen, toremifene, raloxifene, lasofoxifene, bazedoxifene, ospemifene e fispemifene são SERMs típicos. Eles compartilham de algumas características comuns, tais como o de serem antiestrogênicos no câncer de mama e estrogênicos nos ossos, enquanto que em outros órgãos eles exibem graus variáveis de propriedades estrogênicas ou antiestrogênicas. No trato urinário, as propriedades antiestrogênicas parecem 10 prevalecer.

Modelos experimentais mostraram que os moduladores de receptores de estrógeno seletivos (SERMs) podem ser de utilidade para o tratamento ou prevenção de sintomas do trato urinário inferior (LUTS). Um mé-15 todo para o tratamento ou prevenção de sintomas do trato urinário inferior, incluindo prostatite não-bacteriana, com SERMs encontrase plenamente exposto no pedido de patente U.S. N° 10/454.823, incorporado neste contexto por referência.

20 A patente U.S. N°. 5.972.921, incorporada neste contexto por referência, ensina o tratamento de disfunção do esfíncter uretral, que provoca LUTS por inibidores de aromatase.

A base para o tratamento dos sintomas do trato urinário com SERMs ou inibidores de aromatase é a observação de que um aumento na proporção de estradiol para testosterona resulta no desenvolvimento de disfunção do esfíncter uretral, o que provoca LUTS. Entre-25

tanto, muito embora a prostatite não-bacteriana crônica com dor pélvica possa por vezes estar associada com disfunção do esfíncter uretral, a causa da prostatite não-bacteriana crônica não mostrou anteriormente ser 5 dependente de estrógenos.

Nos homens, a obstrução da uretra por hiperplasia prostática benigna (BPH), um aumento benigno da próstata, é freqüentemente considerado como sendo a causa principal de LUTS. Entretanto, vários estudos 10 mostraram que existe apenas uma fraca correlação entre o aumento de próstata, obstrução e LUTS.

Sumário da Invenção

Descobriu-se agora que a prostatite não-bacteriana crônica é dependente de estrógeno. A proporção de concentração de estrógeno para andrógeno aumentada em ratos Noble adultos provoca prostatite não-bacteriana como um efeito direto na próstata sem disfunção de esfíncter uretral simultânea. A prostatite em ratos é determinada por observação de células inflamatórias, e constatou-se que a histologia é assemelhada 20 àquela nos homens.

Conseqüentemente, a presente invenção consiste em um método de tratamento de prostatite não-bacteriana crônica nos homens, em que a prostatite não-bacteriana crônica não está associada com a disfunção 25 de esfíncter uretral. O método compreende administrar uma quantidade efetiva de (i) um modulador de receptor de estrógeno seletivo que é dotado de efeito anti-

estrógeno na próstata, (ii) um inibidor de aromatase, e/ou (iii) um anti-estrógeno, a um paciente com necessidade do mesmo.

A invenção também compreende um método de 5 prevenção de progressão de BPH e, câncer de próstata. O desenvolvimento de crescimento estromático excessivo (homólogo ao crescimento estromático excessivo em BPH humano) e desenvolvimento de câncer de próstata estão associados com a duração de longo prazo de prostatite 10 crônica. O tratamento da prostatite crônica com SERMs, por exemplo, fispemifene, ou inibidores de aromatase ou anti-estrogênio, prevenirá a progressão de BPH ou o desenvolvimento de câncer de próstata.

Descrição Detalhada da Invenção

15 Os inventores descobriram que os SERMs, tais como fispemifene, antagonizam o efeito estrogênico na próstata e podem, deste modo, ser usados para prevenir ou tratar prostatite não-bacteriana crônica. De forma assemelhada, a diminuição da concentração de estrógeno no corpo pelo uso de inibidores de aromatase, 20 ou pelo uso de anti-estrógenos, pode ser usado para tratar esta condição.

Para mostrar a influência da relação de estrógeno para testosterona aumentada em prostatite 25 não-bacteriana crônica, tratou-se um primeiro grupo de ratps Noble durante 6 semanas com testosterona (T) (240 mg/dia) e estradiol (E2) (70 ug/dia), para produzir um perfil nos animais de T/E2 alto normal. (A relação de

T/E2 foi de 30 no grupo de teste em comparação com 150 nos controles; a concentração de T foi de 0,8 ng/ml em comparação com 1,5 nos controles; concentração de E2 de 30 pg/ml em comparação com 10 pg/ml nos controles). Os 5 animais exibiram prostatite não-bacteriana na ausência de expulsão obstruída, e próstata de dimensão normal.

Para mostrar os efeitos de uma relação de estradiol mais alta, em um meio de testosterona baixo, ratos Noble foram tratados durante 13 semanas com T 10 (240 ug/d) e E2 (70 ug/d), exibindo um perfil de baixo T/alto E2. (A relação de T/E2 foi de 1 para 10 no grupo de teste, em comparação com 150 no controle; a concentração de testosterona foi de 100 pg/ml em comparação com 1,5 ng/ml no controle; a concentração de estradiol foi de 40-80 pg/ml em comparação com 10 pg/ml nos controles). Os animais neste grupo exibiram prostatite não-bacteriana crônica, sem alterações urodinâmicas significativas, e novamente com ausência de expulsão obstruída. Os animais exibiram próstata pequena, mas 15 com crescimento de estroma excessivo semelhante à hiperplasia prostática benigna nos homens.

Para demonstrar os efeitos de uma relação de estradiol para testosterona elevada no contexto de um meio de testosterona elevado, um terceiro grupo de 20 ratos Noble foi tratado durante 13 semanas com T (800 ug/d) e E2 (70 ug/d). A relação de T/E2 foi de 75 no grupo de teste em comparação com 150 nos controles. A concentração de testosterona foi de 4,5 ng/ml no grupo

de teste em comparação com 1,5 ng/ml nos controles. A concentração de estradiol foi de 60 pg/ml em comparação com 10 pg/ml nos controles). A próstata nestes animais foi maior do que o normal, exibindo prostatite crônica 5 e lesões pré-cancerosas e carcinomas de conduto da próstata, sugerindo uma tendência no sentido do desenvolvimento de BPH e câncer de próstata.

Para demonstrar o uso de um antagonista de estrógeno para tratar prostatite não-bacteriana crônica, tratou-se um quarto grupo de ratos durante 3 semanas com T (240 ug/dia) e E2 (70 ug/dia), e depois disso administraram-se 2 doses de um "fulvestrante" antagonista de estrógeno (5 mg/kg) na terceira semana. O "fulvestrante" reduziu significativamente a prostatite 10 em comparação com o grupo de controle tratado com T e E2 somente. Uma vez que a prostatite pode ser revertida pela administração de um antiestrógeno, constata-se 15 que a condição é dependente de estrógeno.

Para demonstrar o efeito antagônico de estrógeno do fispemifene na próstata, um quinto grupo de ratos Noble foi castrado e tratado durante três semanas com fispemifene em doses de 3, 10 e 30 mg/kg, com e sem 20 administração concomitante de estradiol (70 ug/dia). Observou-se que o fispemifene foi um antagonista de estrógeno na próstata, medido por expressão de FRA2 ou 25 PR, que são marcadores sensitivos do efeito de estrógeno.

Acredita-se que doses de 0,1 a 100 mg/kg

de fispemifene (ou outro SERM) administrado em maços humanos por diversas vias, incluindo, sem limitação, as vias oral, tópica, transdérmica, ou subcutânea, terá um efeito antagonista de estrógeno na próstata para tratar 5 prostatite não-bacteriana crônica e/ou prevenir o desenvolvimento de BPH e câncer de próstata. Uma faixa de dosagem preferida é cerca de 0,1 até cerca de 10,0 mg/kg, com dosagens diárias esperadas situadas na faixa de cerca de 100 mg até cerca de 300 mg por pessoa. A- 10 credita-se que seja de maior preferência a via de administração oral. Formas de preparação adequadas incluem, por exemplo, comprimidos, cápsulas, granulados, pós, suspensões e xaropes.

REIVINDICAÇÕES

1 - Método de tratamento de prostatite não-bacteriana crônica nos homens, **caracterizado por** compreender administrar a um paciente com necessidade 5 do mesmo uma quantidade efetiva de um agente selecionado a partir do grupo que consiste de (i) um modulador de receptor de estrógeno seletivo que tem efeito anti-estrógeno na próstata, (ii) um inibidor de aromatase, e/ou (iii) um anti-estrógeno, e as suas combinações, 10 em que a dita prostatite não-bacteriana crônica não está associada com disfunção de esfíncter uretral.

2 - Método para impedir a progressão de hiperplasia prostática benigna (BPH) ou câncer de próstata nos homens, **caracterizado por** compreender administrar a um homem que tem prostatite não-bacteriana crônica na ausência de disfunção de esfíncter uretral uma quantidade efetiva de um agente selecionado a partir do grupo que consiste de (i) um modulador de receptor de 20 estrógeno seletivo que tem efeito anti-estrógeno na próstata, (ii) um inibidor de aromatase, e/ou (iii) um anti-estrógeno, e as suas combinações, para prevenir a progressão de BPH dependente de estrógeno ou câncer de próstata.

25 3 - Método, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **caracterizado por** compreender a etapa de administração fispemifene em uma quantidade na faixa de cerca de 0,1 até cerca de 100 mg/kg de peso corpóreo.

P10712103-2

RESUMO

MÉTODOS DE TRATAMENTO DE PROSTATITE NÃO BACTERIANA CRÔNICA E PARA IMPEDIR A PROGRESSÃO DE HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (BPH) OU CÂNCER DE PRÓSTATA NOS HOMENS

5

Um método para tratamento ou prevenção de prostatite não bacteriana crônica em indivíduos sem disfunção de esfínter uretral compreende administrar uma quantidade efetiva de (i) um modulador de receptor de estrógeno seletivo (SERM) que tem efeito antagonista de estrógeno na próstata, (ii) um inibidor de aromatase, e/ou (iii) um antiestrógeno.

10