



(19)
 Bundesrepublik Deutschland
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2007 011 105 A1** 2008.09.04

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2007 011 105.5**

(22) Anmeldetag: **02.03.2007**

(43) Offenlegungstag: **04.09.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 45/00** (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(71) Anmelder:
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft, 13353
 Berlin, DE**

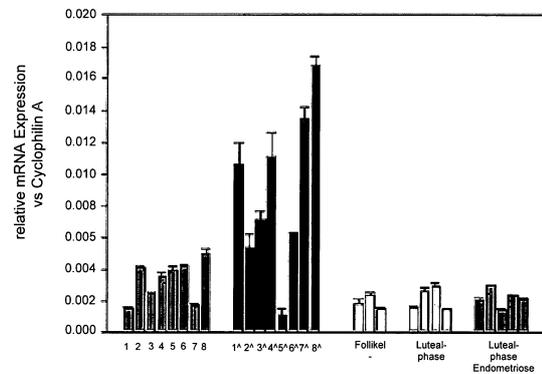
(72) Erfinder:
**Moeller, Carsten, 10627 Berlin, DE;
 Kaufmann-Reiche, Ulrike, 61350 Bad Homburg,
 DE; Schmidt, Anja, Orange, N.J., US; Fuhrmann,
 Ulrike, 10587 Berlin, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Endometriose**

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der Endometriose. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein besseres therapeutisches Mittel gegen Endometriose, welches ein besseres Wirkungs- bzw. Nebenwirkungsprofil zeigt als bisher verfügbare Behandlungstherapien.

Mit einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten kann die Endometriose dauerhaft behandelt werden, ohne dass es dabei zu einem Verlust der Knochenmasse kommt.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Endometriose. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein besseres therapeutisches Mittel gegen Endometriose, welches ein besseres Wirkungs- bzw. Nebenwirkungsprofil zeigt als bisher verfügbare Behandlungstherapien.

[0002] Bei dem Krankheitsbild der Endometriose handelt es sich um eine Absiedelung von Endometriumsge- webe außerhalb der Uterushöhle. Diese sogenannten endometriotischen Läsionen nisten sich an verschiede- nen Stellen des Peritonealraums, z. B. der Darmwand, am Ovar oder rektovaginal an und behalten die Eigen- schaften ihres Ursprungsgewebes bei. Die Endometriose zeigt im Wesentlichen einen entzündlichen Charak- ter und befällt 10–20% der Frauen im reproduktiven Alter. Kernsymptome der Endometriose sind chronische Unterleibsschmerzen, Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie, Blutungsstörungen und Unfruchtbarkeit. Die Symptome treten zumeist kombiniert auf. Es wird vermutet, dass die Läsionen durch so genannte retrograde Menstruation über den Eileiter in den Peritonealraum gelangen und sich dann dort einnisten.

[0003] Derzeitige Therapieansätze für die Behandlung einer diagnostizierten Endometriose sind sehr einge- schränkt. Sie beinhalten den Einsatz von GnRH-Agonisten, Androgenen oder auch Gestagenen.

[0004] Ein Hinweis, daß mikronisiertes Drospirenon zur Behandlung der Endometriose geeignet ist, findet sich in der EP 1 257 280 B1: es ist dort in [0045] beschrieben, dass Zusammensetzungen von Drospirenon mit einem niedrigen Gehalt an Estrogen oder auch ohne jegliches Estrogen u. a. zur Behandlung der Endometri- ose geeignet sein sollten. Dies steht im Rahmen dieser Offenbarung mit der gestagenen Eigenschaft des Dro- spirenons in Zusammenhang. Drospirenon ist also aufgrund seiner gestagenen Wirksamkeit als zur Behand- lung der Endometriose als geeignet beschrieben. In der EP 1 257 280 B1 sind Mengen von 0,5 bis 10 mg Dro- spirenon als wirksam beschrieben. Über die Dauer der Behandlung der Endometriose mit Drospirenon ist in der EP 1 257 280 B1 nichts gesagt.

[0005] GnRH-Agonisten supprimieren die endogene Östrogenproduktion durch Eingriff in die Hypothala- mus/Hypophysen/Ovar-Achse. Dies führt zu einer Reduktion der Östrogenspiegel auf postmenopausale Werte und einhergehend damit einer Reduktion der Endometriose-bedingten Beschwerden. Androgene funktionieren ähnlich, wobei zusätzlich eine direkte Wirkung am Ovar postuliert wird. Beide Therapieansätze sind aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nur für den kurzfristigen Einsatz geeignet (6–9 Monate).

[0006] Gegenwärtig ist Depot-MPA (Medroxyprogesteronacetat) das einzige für die Endometriosebehand- lung zugelassene Gestagen. Bereits nach einer Anwendungsdauer von 6 Monaten kann es dabei zu einer Ver- ringerung der Knochenmasse kommen. Es soll deshalb keinesfalls über einen längeren Zeitraum als von 2 Jah- ren angewendet werden (Physician Information zu depo-subQ provera 104; Subcutaneous depot medroxypro- gesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain; P. G. Crosig- nani et al., Human Reproduction Vol. 21, No. 1 pp. 248–256, 2006).

[0007] GnRH-Agonisten induzieren postmenopausale Symptome wie Hitzewallungen und Abnahme der Kno- chenmasse. Bei den Androgenen sind zusätzlich Akne, Gewichtszunahme und irreversible Stimmungsschan- kungen zu beobachten.

[0008] Ferner kann die Endometriose durch ein operatives Entfernen der endometriotischen Läsionen in ei- nem laparoskopischen Eingriff behandelt werden. Die Rückfallquote nach einem solchen Eingriff ist allerdings sehr hoch (25–30%). Die Hysterektomie, also das komplette Entfernen des Uterus, steht in solchen besonders hartnäckigen Fällen als finale Therapieoption.

[0009] Daher stehen zur Zeit keine lang andauernde Therapien für die Indikation der Endometriose zur Ver- fügung, die ein ausgewogenes Verhältnis von Nebenwirkungen, Effizienz in der Behandlung sowie Rückfall- quote vereinen.

[0010] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung neuer Therapieansätze zur Be- handlung der Endometriose, die besseres Wirkungs- bzw. Nebenwirkungsprofil zeigen als bisher verfügbare Behandlungstherapien. Insbesondere soll durch die erfindungsgemäßen Therapieansatz eine dauerhafte bzw. langfristige Behandlung der Endometriose ermöglicht werden.

[0011] Die vorliegende Erfindung löst das Problem durch einen neuen Therapieansatz für die dauerhafte Be-

handlung der Endometriose.

[0012] Erfindungsgemäß werden Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung der Endometriose verwendet.

[0013] Die Behandlungsdauer mit dem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten wird dabei über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, vorzugsweise sogar länger als 24 Monate durchgeführt. Soll über einen kürzeren Zeitraum als 6 Monate behandelt werden, so ist dann Drospirenon als Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonist ausgenommen.

[0014] Die Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten können hierfür allein oder in Kombination mit anderen Substanzen verwendet werden.

[0015] In solchen kombinierten Applikationen ist der Einsatz zusammen mit

- Gestagenen,
- so genannten SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators),
- SPRMs (Selective Progesterone Receptor Modulators),
- Kombinationen aus Gestagenen und Östrogenen,
- Progesteron-Rezeptor-Antagonisten,
- Östrogen-Rezeptor-Antagonisten,
- Glucocorticoiden sowie
- Östrogen-Rezeptor-Isotyp-spezifischen Liganden und
- Androgenen

bevorzugt.

[0016] Diese Erfindung betrifft auch die Verwendung von Verbindungen, die ihre antimineralocorticoide Wirkung mit der Wirkung an anderen Rezeptoren vereinen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Endometriose.

[0017] Bevorzugt sind hier Substanzen, die sowohl antimineralocorticoid sind und außerdem eine Wirkung am Progesteron Rezeptor, am Östrogen-Rezeptor, am Östrogen-Rezeptor beta, am Glucocorticoid-Rezeptor und/oder am Androgen-Rezeptor zeigen, wobei diese Wirkung an den letztgenannten Rezeptoren sowohl agonistisch, partialagonistisch als auch antagonistisch sein kann.

[0018] Als Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten werden Substanzen bezeichnet, die eine Bindungsaffinität am Mineralocorticoid-Rezeptor haben und die Wirkung des natürlichen Mineralocorticoids Aldosteron inhibieren. Als Beispiele seien hier die Verbindungen Spironolacton, Epleronone und Drospirenon genannt. Die Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten sollten eine Bindungsaffinität am Mineralocorticoid-Rezeptor haben die in etwa der des oder besser als diese ist. Als Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten werden dabei nur solche Substanzen bezeichnet, die das Aldosteron an seinem Rezeptor blockieren, jedoch nicht solche, die die endogene Produktion des Aldosterons inhibieren

[0019] Als Gestagene werden im Sinne vorliegender Erfindung entweder das natürliche Progesteron selbst verstanden oder synthetische Derivate, die wie das Progesteron selbst an den Progesteronrezeptor binden und in Dosierungen, die über der Ovulationshemmdosis liegen, die Ovulation hemmen. Als Beispiele für die synthetischen Derivate seien das Drospirenon, Gestoden, Levonorgestrel, Cyproteronacetat, Desogestrel und 3-Ketodesogestrel, Norethisteron, Norethisteronacetat und das Dienogest genannt.

[0020] SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) sind erfindungsgemäß solche Verbindungen, die gewebeletiv entweder eine antiestrogene bzw. estrogene Wirkung haben, beispielsweise am Uterus die Wirkung des Östrogens inhibieren, am Knochen aber eine neutrale oder dem Östrogen ähnliche Wirkung haben. Als Beispiele hierfür werden das Tamoxifen, Raloxifen und Basidoxifen angeführt.

[0021] Unter SPRMs (Selective Progesterone Receptor Modulators; manchmal auch als Mesoprogestine bezeichnet) werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Verbindungen verstanden, die in vivo am Progesteronrezeptor sowohl agonistische als auch antagonistische Aktivität besitzen. Wie Gestagene und Antiprogestine (Antigestagene) zeigen die SPRMs eine hohe Bindungsaffinität zum Progesteronrezeptor. Die SPRMs weisen jedoch im Vergleich zu den Gestagenen oder Antiprogestinen andere pharmakodynamische Eigenschaften auf. Mittels gängigen biologischen Tests in vivo bestimmte Progesteron agonistische Aktivität

der SPRMs stellt die grundlegende Eigenschaft dieser Verbindungen dar. Diese Aktivität bleibt aber hinter der des Progesterons zurück. Eine Schwangerschaftserhaltung in ovariectomierten schwangeren Nagern, wie der Maus oder der Ratte, gelingt mit SPRMs nicht. Zu weiteren Ausführungen wird beispielsweise auf die WO 01/15679 verwiesen. Als typische Vertreter für diese Verbindungsklasse seien das 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-oxim, 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim und das 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-(1E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim genannt.

[0022] Bei Kombinationen aus Gestagenen und Östrogenen handelt es sich um an sich bekannte orale Kontrazeptiva, beispielsweise Yasmin, Femovan, Triquilar, Marvelon, YAZ etc..

[0023] Progesteron-Rezeptor-Antagonisten sind Verbindungen, die die Wirkung des Progesterons an seinem Rezeptor inhibieren. Als Beispiele können RU 486, Onapriston und 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on genannt werden.

[0024] Östrogen-Rezeptor-Antagonisten sind Verbindungen, die die Wirkung des Östrogens an seinen Rezeptoren (Estrogen Rezeptor α und Estrogen Rezeptor β) blockieren. Als den Estrogen Rezeptor α blockierende Verbindung ist beispielsweise 7 α -[9-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulfanyl)-n-nonyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol zu nennen.

[0025] Glucocorticoide sind Verbindungen, die am Glucocorticoid-Rezeptor agonistische Wirkung induzieren und somit immunsupprimierend wirken. Beispiele sind Dexamethason, Erfindungsgemäß werden die Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten in folgenden Dosierungen eingesetzt: Spironolacton 10 bis 500 mg/d und Person, Einmalgabe oder in 2 Hälften, vorzugsweise 25 bis 250; Eplerenon 10 bis 500 mg/d und Person, Einmalgabe oder in 2 Hälften, vorzugsweise 25 bis 250; Drospirenon 1 bis 5 mg, vorzugsweise 2 bis 4 mg.

[0026] Andere Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten werden in wirkequivalenten Dosierungen eingesetzt, d. h. in Dosierungen, die bei der Behandlung der Endometriose zu einem vergleichbaren Erfolg wie die Mengen der oben angegebenen Verbindungen führen.

[0027] Werden die Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten zusammen mit einer anderen Verbindung (s. o.) verwendet, so werden diese Verbindungen in den gängigen Dosierungsbereichen eingesetzt.

[0028] Die Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten sowie die gegebenenfalls weiterhin zu verwendenden Verbindungen werden in dem Fachmann an sich bekannter Weise formuliert.

[0029] Die klassische physiologische Funktion des Aldosterons als Effektor des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist die Regulation des extrazellulären Volumens und die Homöostase des Kalium-Haushaltes. Die Aktivierung des Mineralocorticoid-Rezeptors kann jedoch in verschiedenen Geweben, die eine Expression des Mineralocorticoidrezeptors zeigen, wie z. B. dem Gehirn, dem Herzen oder Blutgefäßen, zu pathologischen Erscheinungen führen. Beispielhaft seien hier Bluthochdruck, Gefäßkrankungen, Nierenfehlfunktionen, Migräne, Neuropathie, Retinopathie, Barorezeptor Dysfunktionen, Leber-Erkrankungen und Ödeme genannt. Es wird postuliert, dass diese schädlichen Effekte von Aldosteron durch den Mineralocorticoid-Rezeptor in den nicht klassischen Zielorganen, z. B. den Nieren und dem Darm, hervorgerufen werden (Rudolph et al., 2004).

[0030] Aus der Wirkung des Aldosterons am Zielorgan Niere resultiert die Wirkung der Diuretika Spironolacton und Eplerenon: Sie steigern in Gegenwart von Aldosteron die renale Natrium-Ausscheidung und senken die Kalium-Ausscheidung. Dies führt in der Summe in einer vermehrten Wasserausscheidung. Sie finden daher in der Behandlung von Bluthochdruck ihren Einsatz (Weinberger et al., 2002; Weinberger et al., 2005). Das Inhibieren des Aldosterons mit Hilfe von Substanzen wie Eplerenon hat aber auch einen protektiven Effekt auf verschiedene Zielorgane, ohne dass dies mit einer messbaren Reduktion des Blutdrucks einhergeht bzw. ohne dass sie diuretisch wirken (Rudolph et al., 2004). Im Tiermodell konnte z. B. gezeigt werden, dass Eplerenon die durch Aldosteron vermittelte initiale inflammatorische Schädigung von Blutgefäßen sowie die myocardiäre Fibrose in Herzinfarktmodellen inhibieren (Rocha et al., 2002a; Rocha et al., 2002b). Neuere in vitro-Studien zeigen, dass Spironolacton in Zellen des Immunsystems die Biosynthese von bestimmten Cytokinen beeinflussen kann (Mikkelsen et al., 2006).

[0031] Ein physiologische oder patho-physiologische Funktion des Aldosterons oder des Mineralocorticoid-Rezeptors in der Entstehung und dem Verlauf der Endometriose ist bisher nicht beschrieben worden.

[0032] Erfindungsgemäß wurde nunmehr gefunden, dass der Mineralocorticoid-Rezeptor in der Endometriose überraschenderweise ein verändertes Expressionsprofil hat. Dies lässt sich beispielsweise durch quantitative RT-PCR bestimmen, in der der mRNA-Gehalt im Vergleich zu einem Referenzgen gemessen wird. In dem pathologischen Gewebe, den endometriotischen Läsionen, zeigt der Mineralocorticoid-Rezeptor einen 2 bis 3 fach höheren mRNA Gehalt, wenn man diese mit dem gesunden Gewebe, dem Endometrium des Uterus vergleicht (siehe [Abb. 1](#)). Vergleicht man die Expression des Mineralocorticoid-Rezeptors im Endometrium während verschiedener Stadien des Menstruationszyklus, so ist keine Veränderung in der Expressionshöhe (mRNA-Gehalt) zu erkennen ([Abb. 1](#)). Dies legt nahe, dass Aldosteron und der Mineralocorticoid-Rezeptor in der normalen Physiologie des Endometriums, d. h. im gesunden Endometrium, keine regulierende Funktion haben.

[0033] Es konnte weiterhin erfindungsgemäß gezeigt werden, daß die Expression des Mineralocorticoid-Rezeptors in endometriotischen Läsionen in einem Endometriose-Modell in Nagern ebenfalls erhöht ist (in diesem Fall Ratten), auch hier im Vergleich zum Endometrium des Uterus ([Abb. 2](#)). Die Rolle des Mineralocorticoid-Rezeptors in der Endometriose scheint daher in verschiedenen Spezies konsistent zu sein.

[0034] Außerdem wurde erfindungsgemäß gefunden, daß Substanzen, die die Wirkung des Aldosterons am Mineralocorticoid-Rezeptors inhibieren, in einem Primatenmodell auf die Endometriose einen Effekt zeigen, der auf eine positive Wirkung in der Behandlung der Endometriose beim Menschen schließen lässt ([Abb. 3](#)). In diesem Versuch wurde der Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonist Spironolacton, eine Standard-Verbindung innerhalb dieser Wirkstoff-Klasse, eingesetzt.

[0035] Aufgrund dieser Beobachtungen, die in den Beispielen 1 bis 3 näher beschrieben sind, ist davon auszugehen, dass die Behandlung von Patientinnen mit Endometriose mit einem Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten zu einer verminderten Symptomatik führen wird, weil die Behandlung im Primatenmodell sowohl zur Verringerung der Größe der endometriotischen Läsionen geführt hat als auch die Proliferation in diesen Läsionen inhibiert hat.

[0036] Dies ist insbesondere bei der Verwendung einer Kombination von Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten mit Gestagenen, Progesteron-Rezeptor-Antagonisten, Glucocorticoiden, mit Kombinationen aus Gestagenen und Östrogenen, mit SERMs, mit SPRMs und mit Östrogen Rezeptor isotyp-spezifischen Liganden (selektive ER β -Agonisten) der Fall. Besonders geeignet in diesem Fall ist die Verwendung von Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten, welche gleichzeitig entweder eine gestagene Wirkung zeigen, oder eine Progesteron-Rezeptor-antagonistische Wirkung oder eine glucocorticoide Wirkung oder eine Östrogen-Rezeptor-Isotyp spezifische Aktivität haben.

[0037] Die Applikation der Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten kann in allen Fällen kontinuierlich sowie diskontinuierlich erfolgen.

[0038] Bevorzugt sind Behandlungsschemata, in denen der Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonist täglich gegeben wird.

[0039] Besonders bevorzugt sind Behandlungsschemata in denen der Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonist täglich in oraler Form appliziert wird.

[0040] Bei Kombinationen von Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten mit Gestagenen, Progesteron-Rezeptor-Antagonisten, Kombinationen aus Östrogenen und Gestagenen, Östrogen Rezeptor isotyp-spezifischen Liganden, mit SERMs, SPRMs und Glucocorticoiden können diese ebenfalls kontinuierlich sowie diskontinuierlich gegeben werden.

[0041] Besonders bevorzugt sind hier Kombinationen aus Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten und Gestagenen, Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten und Antigestagenen und Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten und Kombinationen aus Östrogenen und Gestagenen.

[0042] Bei Kombinationen aus Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten mit Gestagenen sind Behandlungsschemata bevorzugt, in denen die Gestagene kontinuierlich in täglicher Dosierung gegeben werden.

[0043] Bei einer Kombination von Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten mit Kombinationen aus Östrogenen und Gestagenen können diese entweder kontinuierlich oder diskontinuierlich gegeben werden. Es ist sowohl möglich, den Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten Bei diskontinuierlicher Gabe sind besonders 21/7

oder 24/4 Zyklen bevorzugt (21 Tage Einnahme der Kombination gefolgt von 7 Tagen Pause, entweder durch Einnahme eines Placebos oder durch Behandlungspause; 24/4 entsprechend).

[0044] Bevorzugt als Gestagene sind die Verbindungen Medroxyprogesteron-Acetat, Cyproteron-Acetat, Levonorgestrel, Norgestimat, Desogestrel, Gestoden, Dienogest. PR-A-selektive Liganden. In solchen Kombinationen ist als Östrogen die Verbindung Ethinylestradiol bevorzugt.

[0045] Bei Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten, die zusätzlich noch Aktivität an anderen Rezeptoren zeigen, sind insbesondere Verbindungen bevorzugt, die antagonistisch am Mineralcorticoid-Rezeptor wirken und zusätzlich am Progesteron Rezeptor aktiv sind.

[0046] Besonders bevorzugt sind hier Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten, die gleichzeitig gestagene Wirkung zeigen.

[0047] Diese können kontinuierlich oder diskontinuierlich gegeben werden.

[0048] Besonders bevorzugt sind hier Behandlungsschemata, die eine tägliche orale Gabe beinhalten. Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten, die gleichzeitig eine gestagene Wirkung haben, können auch in Verbindung mit Östrogenen gegeben werden.

[0049] Besonders bevorzugt als Östrogen ist das Ethinylestradiol.

[0050] Solche Kombinationen können entweder kontinuierlich gegeben werden oder in einem diskontinuierlichen Behandlungsschema.

[0051] Als solche diskontinuierlichen Behandlungsschemata sind insbesondere solche bevorzugt, die eine Applikation von 24 Tagen gefolgt von einer Pause von 4 Tage vorsieht oder solche, die einer Behandlung von 21 Tagen eine Pause von 7 Tagen folgen lassen. Pausen in diesen Behandlungsschemata können entweder durch Gabe von Placebos erfolgen oder durch einfache Behandlungsunterbrechung.

[0052] Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispielen 1 bis 3 und den dazugehörigen [Abb. 1](#) bis [Abb. 3](#) näher erläutert, ohne die Erfindung auf diese Beispiele einschränken zu wollen.

Beispiel 1:

[0053] Die Expression des Mineralocorticoid-Rezeptors wurde in humanen, endometriotischen Läsionen mit der im normalen humanen Endometrium verglichen. Hierzu wurde aus den entsprechenden Gewebebiopsien über eine Phenol-Chloroform-Extraktion die Mineralcorticoid-RezeptorNA isoliert, über Reverse Transkription in cDNA umgeschrieben und entsprechend in einer TaqMan-RT-PCR-Analyse nach Standard-Protokoll auf den relativen Gehalt der Mineralcorticoid-Rezeptor-Mineralcorticoid-RezeptorNA untersucht. Als TaqMan-Sonden wurden kommerziell erhältliche Primer/Sonden-Kombinationen der Firma BD Biosciences für den Mineralcorticoid-Rezeptor und das Kontrollgen Cyclophylin A verwendet. Die endometriotischen Läsionen zeigen eine deutlich erhöhte Expression des Mineralocorticoid-Rezeptors. Vergleicht man die Expression des Mineralocorticoidrezeptors in Endometriumbiopsien gesunder Patientinnen aus unterschiedlichen Stadien des Menstruationszyklus miteinander, so ist kein Unterschied in den Expressionsniveaus zu erkennen.

[Abb. 1:](#)

[0054] Expression des Mineralocorticoid-Rezeptors im Endometrium und in endometriotischen Läsionen mittels quantitativer RT-PCR.

[0055] In den endometriotischen Läsionen ist im Vergleich zum Endometrium eine deutlich erhöhte Expression zu erkennen (Vergleiche Proben 1–8, mit den Proben 1*–8*, 1–8 entsprechen acht verschiedenen Patientinnen, die endometriotischen Läsionen sind mit Sternchen hervorgehoben). Die Phase des Menstruationszyklus hat keinen Einfluss auf das Expressionsniveau im Endometrium (vergleiche „preimplantation window“ (präimplantarisches Fenster der sekretorischen Phase des Implantationsfenster, mit „implantation window“, im Implantationsfenster der sekretorischen Phase des Menstruationszyklus. Die Expression des Mineralcorticoid-Rezeptor im Endometrium zeigt außerdem keinen Unterschied zwischen gesunden und Endometriose-Patientinnen (vergleiche „implantation window“, Implantationsfenster der sekretorischen Phase des Menstruationszyklus, gesunde Patientinnen, mit „implantation window + endometriosis“, Implantationsfenster der sekre-

torischen Phase des Menstruationszyklus, Endometriose-Patientinnen). Dies alles belegt eine Funktion des Mineralcorticoid-Rezeptor in der Pathologie der Endometriose hin.

[0056] Im Vergleich zum normalen Endometrium (1–8, links, erste Gruppe von links, grau) zeigt der MR in den endometriotischen Läsionen eine 2–3 erhöhte mRNA-Expression (1*–8*, zweite Gruppe von links, schwarz). Vergleicht man gesundes Endometrium über verschiedene Stadien des Menstruationszyklus, so ist kein Unterschied in den Expressionsniveaus zu erkennen (Follikelphase im Vergleich zur Lutealphase; dritte Gruppe von rechts, weiß, im Vergleich zur zweiten Gruppe von rechts, hellgrau). Das Endometrium von Endometriose-Patientinnen unterscheidet sich in der MR-Expression nicht von der gesunder Patientinnen (Lutealphase Endometriose im Vergleich zu Lutealphase, 1. Gruppe von rechts, grau, gegenüber 2. Gruppe von rechts, hellgrau).

Beispiel 2:

[0057] Die Expression des Mineralocorticoid-Rezeptors wurde in endometriotischen Läsionen mit der im normalen Endometrium in einem Nagermodell für Endometriose verglichen (Matsuzaki et al., 2004). Adulten Rattenweibchen wurde hierzu im Östrus Endometriosegewebe entnommen und in einer autologen Transplantation an zwei Positionen des Peritonealraums verpflanzt, einmal an die Dickdarm-Wand (Colon), und einmal an das Bauchfell (Peritoneum). Als Kontrollgewebe dient in diesem experimentellen Ansatz der wieder angenähte bzw. verschlossene Uterus (nach Entnahme des Endometriums). Vier Wochen nach Setzen der Läsionen wurden diese nebst dem Kontrollgewebe und entsprechend aus diesen Gewebebiopsien über eine Phenol-Chloroform-Extraktion die Mineralcorticoid-RezeptorNA isoliert, über Reverse Transkription in cDNA umgeschrieben und entsprechend in einer TaqMan-RT-PCR-Analyse nach Standard-Protokoll auf den relativen Gehalt der Mineralcorticoid-Rezeptor-Mineralcorticoid-RezeptorNA untersucht. Die Läsionen zeigen eine deutlich erhöhte Expression des Mineralocorticoid-Rezeptors im Vergleich zum normalen Uterus (s. [Abb. 2](#)). Die verstärkte Expression des Mineralcorticoid-Rezeptor ist demnach selbst in diesem Modell konserviert und unterstreicht die pathologische Funktion des Mineralcorticoid-Rezeptor in dieser Indikation.

[Abb. 2:](#)

[0058] Expression des Mineralocorticoid-Rezeptors im Endometrium und in endometriotischen Läsionen mittels quantitativer RT-PCR im Endometriose-Modell der Ratte.

[0059] Bei den Läsionen ist eine deutlich verstärkte Expression des Mineralocorticoid-Rezeptors im Vergleich zum Kontrollgewebe zu erkennen (vergleiche jeweils die Expression von „Uterus rean.“, Kontrollgewebe, mit „Cyst Peritoneum“, Läsion am Bauchfell, und „Cyst Colon“, Läsion an der Dickdarmwand; insgesamt sind in diesem Experiment 4 Tiere eingesetzt worden (Nummern 14, 20, 26 und 32).

[0060] In allen vier untersuchten Tieren (Tiere Nummer 14, 20, 26, 32) zeigen beide Läsionen (hellgrau, Läsion am Peritoneum, und grau, Läsion am Darm) eine erhöhte Expression des MR im Vergleich zur Uteruskontrolle (schwarz).

Beispiel 3:

[0061] Die Wirkung des Mineralcorticoid-Rezeptor Antagonisten Spironolacton wurde in einem Modell der Endometriose in nicht-humanen Primaten getestet. In diesem Modell werden Rhesus Makaken nach einer Ovariectomie subcutan und interperitoneal Endometriums-gewebe in einer autologen Transplantation implantiert und nach einem artifiziiell induzierten Menstruationszyklus für 60 Tage entweder mit physiologischen Konzentrationen von Östradiol (Kontrolle) oder mit einer Kombination aus Östradiol und Spironolacton (30 mg/kd/Tag) behandelt. Die Tiere erhalten in dieser Prozedur ein Depot zur Östradiol-Substitution welches einen Serumspiegel von 80 bis 100 pg/ml ermöglicht. Auf diese Weise ist gewährleistet, dass die endometriotischen Läsionen physiologischen Konzentrationen von Östradiol ausgesetzt sind, durch das Depot können aber inter-individuelle Schwankungen im Hormonspiegel und deren Auswirkung auf die Resultate ausgeschlossen werden. Nach der Behandlung wurde die Größe der Endometriums-Läsionen bestimmt und in einer histologischen Analyse die Proliferation in diesen Läsionen detektiert. Im Vergleich zu Kontroll-Tieren zeigen die mit Spironolacton behandelten Tiere eine signifikante Reduktion der endometriotischen Läsionen (Tabelle 1). Sowohl die Färbung des mitotischen Antigens Ki67 als auch die entsprechende Behandlung mit Bromodioxuryridin (BrDU) zeigen eine Reduktion der Proliferation in den abdominalen Läsionen (siehe [Abb. 3](#)). Der Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonist Spironolacton zeigt daher einen positiven Effekt auf die Genese der Endometriose.

	E ₂ (n = 4)	E ₂ + Spirolacton (30 mg/kg/d) (n = 4)
Uterus wt (g)	3.75 + 0.496	5.01 + 0.99
Läsion subcutan wt (g)	0.039 + 0.008	0.02 + 0.004
Läsion intra-abdominal wt (g)	0.068 + 0.11	0.049 + 0.009

Tabelle 1:

Uterusgewicht und Gewichte endometrialer Läsionen nach 60 Tagen Behandlung in einem Makakenmodell.

[0062] Rhesus Makaken wurden in einer autologen Transplantation subcutan und intraperitoneal/abdominal mehrere Läsionen aus Endometriums-Gewebe implantiert. Nach einem artifiziiell induziert menstruellen Zyklus wurden die Tiere 60 Tage entweder mit Östradiol (Kontrolle) oder Östradiol und Spironolacton behandelt. Beide Arten von Läsionen zeigen nach Behandlung mit Spironolacton eine Reduktion des Gewichtes. Die Behandlung mit Spironolacton hat keine signifikante Auswirkung auf den Uterus als solchen.

Abb. 3:

[0063] Untersuchung der Proliferationsrate von endometrialen Läsionen in einem Endometriose-Modell in Rhesus Makaken nach Behandlung mit Spironolacton.

[0064] Sowohl die immunohistologische Färbung mit Ki67 (einem Marker für Mitose), als auch die entsprechende Behandlung mit Bromo-Dioxy-dUridine zeigen, dass durch die Behandlung der endometrialen Transplantate die Proliferation in der Drüsenzellen der Läsionen stark reduziert wird.

[0065] Sowohl der Nachweis der Zellteilung in den endometriotischen Läsionen mittels Ki67 (obere Reihe) als auch der mittels Inkorporation von BrdU (untere Reihe) zeigt eine verringerten Wert in den Tieren, die mit Spironolacton behandelt worden sind (Kontrolle, links, gegenüber Spiro, rechts).

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- EP 1257280 B1 [[0004](#), [0004](#), [0004](#)]
- WO 01/15679 [[0021](#)]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

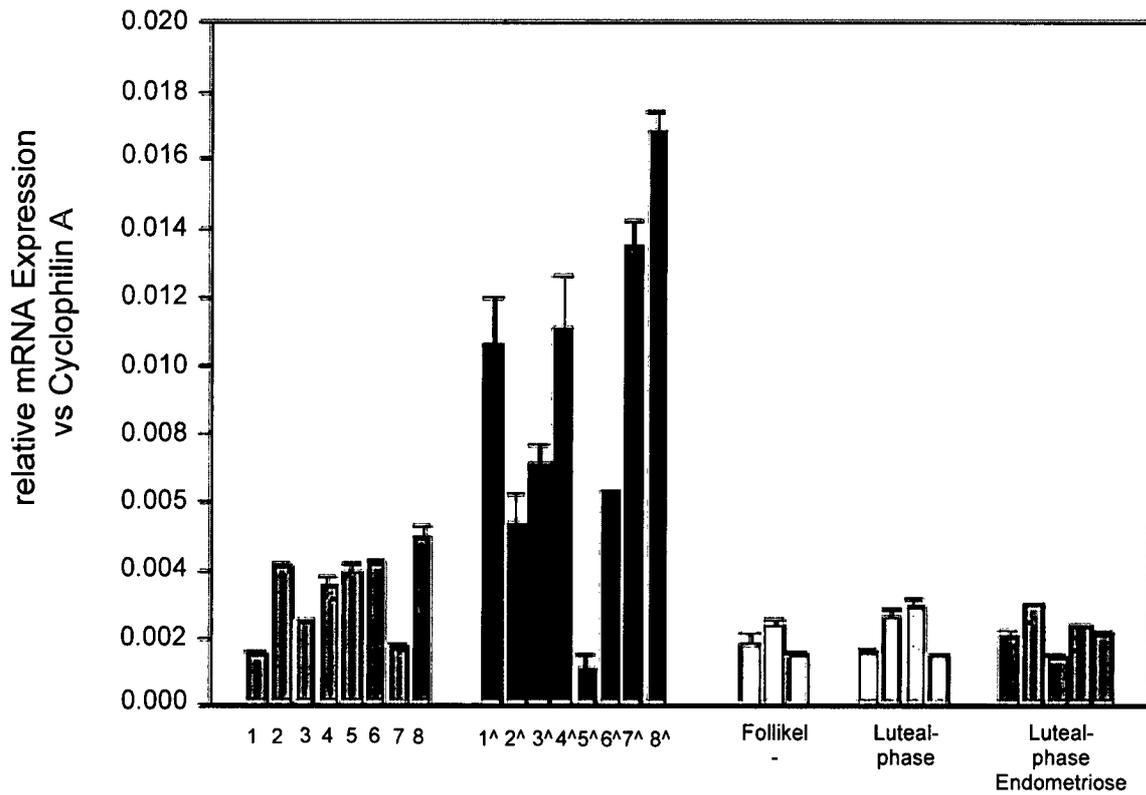
- Physician Information zu depo-subQ provera 104 [[0006](#)]
- Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain [[0006](#)]
- P. G. Crosignani et al., Human Reproduction Vol. 21, No. 1 pp. 248–256, 2006 [[0006](#)]
- Rudolph et al., 2004 [[0029](#)]
- Weinberger et al., 2002 [[0030](#)]
- Weinberger et al., 2005 [[0030](#)]
- Rudolph et al., 2004 [[0030](#)]
- Rocha et al., 2002a [[0030](#)]
- Rocha et al., 2002b [[0030](#)]
- Mikkelsen et al., 2006 [[0030](#)]
- Matsuzaki et al., 2004 [[0057](#)]

Patentansprüche

1. Verwendung von Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur dauerhaften Behandlung der Endometriose über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten.
2. Verwendung von Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur dauerhaften Behandlung der Endometriose über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten.
3. Verwendung von Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten ausgenommen Drospirenon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Endometriose.
4. Verwendung von Spironolacton nach Anspruch 1, 2 oder 3.
5. Verwendung von Eplerenone nach Anspruch 1, 2 oder 3.
6. Verwendung von Drospirenon nach Anspruch 1 oder 2.
7. Verwendung von Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten, die ihre anti-mineralocorticoide Wirkung mit der Wirkung an anderen Rezeptoren vereinen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur dauerhaften Behandlung der Endometriose über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten.
8. Verwendung von Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zusätzlich mit mindestens einem Gestagenen, SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator), oder mit einem SPRM (Selective Progesterone Receptor Modulators).
9. Verwendung von Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zusätzlich mit Glucocorticoiden.
10. Verwendung von Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zusätzlich mit Progesteron-Rezeptor-Antagonisten.
11. Verwendung von Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zusätzlich mit Östrogen-Rezeptor-Antagonisten.
12. Verwendung von Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zusätzlich mit Östrogen Rezeptor isotyp-spezifischen Liganden.
13. Verwendung von Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zusätzlich mit einem Gestagen und einem Östrogenen.
14. Verwendung von Ethinylestradiol als Östrogen nach Anspruch 13.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

**Abb. 1:**

Expression des Mineralocorticoid-Rezeptors im Endometrium und in endometriotischen Läsionen mittels quantitativer RT-PCR.

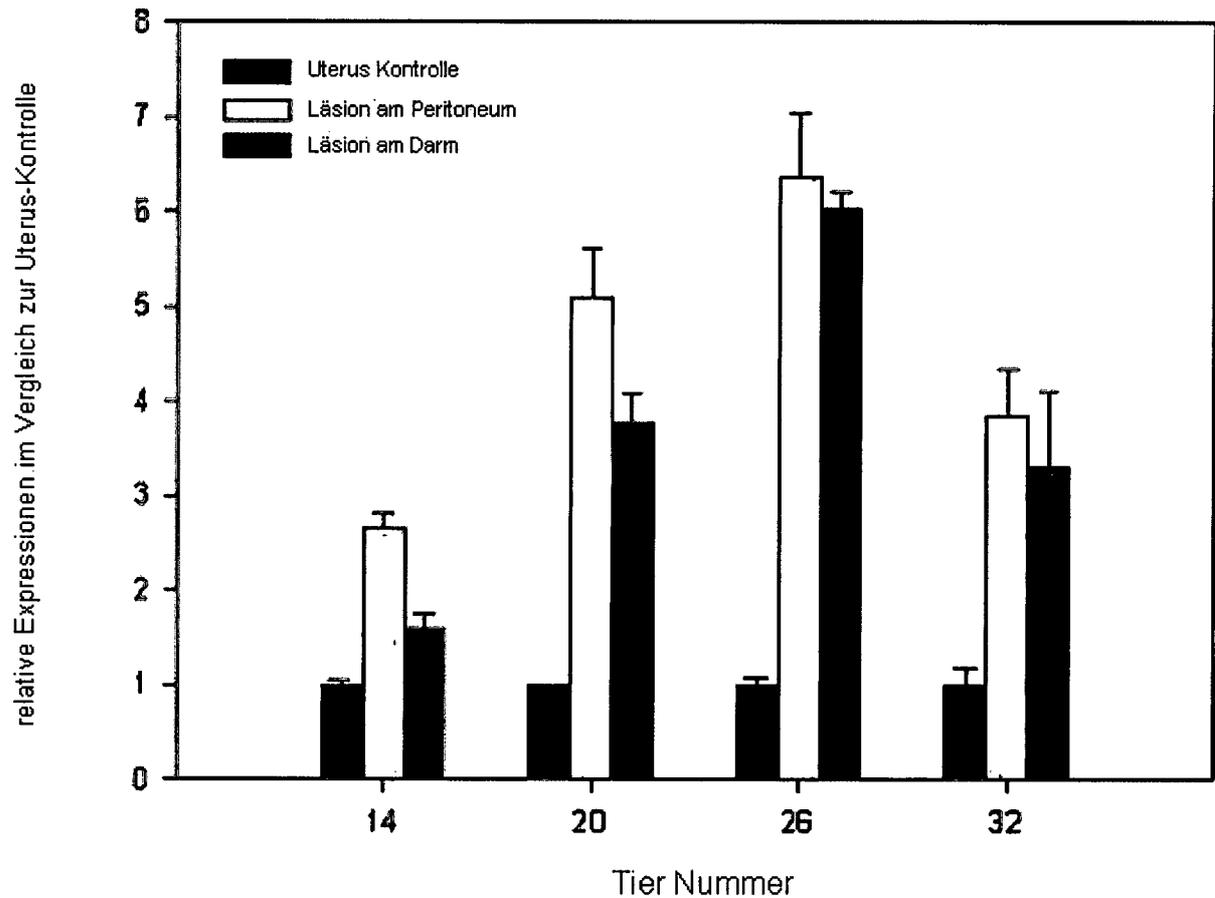


Abb. 2:

Expression des Mineralocorticoid-Rezeptors im Endometrium und in endometriotischen Läsionen mittels quantitativer RT-PCR im Endometriose-Modell der Ratte.

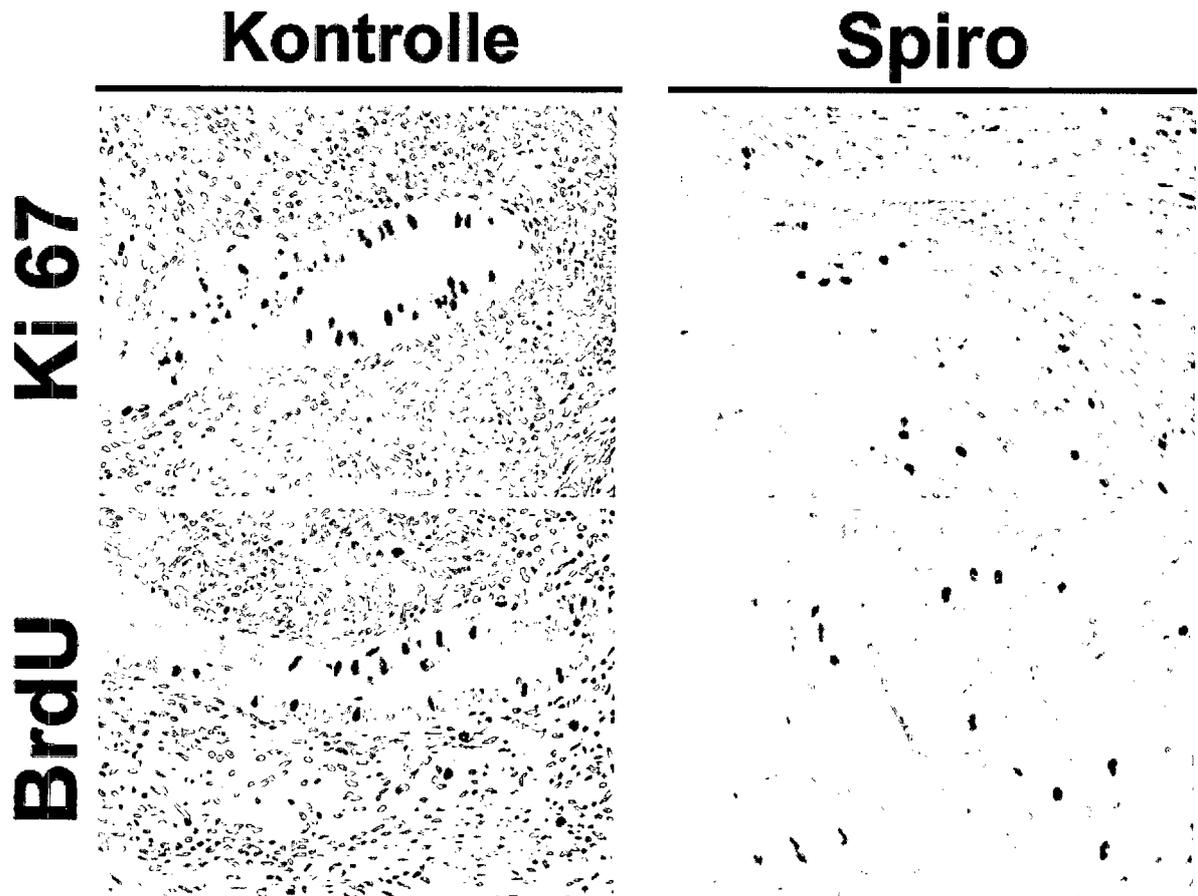


Abb. 3:

Untersuchung der Proliferationsrate von endometrialen Läsionen in einem Endometriose-Modell in Rhesus Makaken nach Behandlung mit Spironolacton.