

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780018435.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/085 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 6 月 3 日

[11] 公开号 CN 101448490A

[22] 申请日 2007.5.22

[21] 申请号 200780018435.7

[30] 优先权

[32] 2006.5.22 [33] US [31] 60/802,657

[86] 国际申请 PCT/IB2007/001321 2007.5.22

[87] 国际公布 WO2007/135547 英 2007.11.29

[85] 进入国家阶段日期 2008.11.20

[71] 申请人 霍尔莫斯医疗有限公司

地址 芬兰图尔库

[72] 发明人 R·桑蒂 T·斯特伦 K·哈洛南
J·伯诺利 E·雅特金

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 马崇德 付磊

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称

治疗慢性非细菌性前列腺炎的选择性雌激素
受体调节剂或者芳香酶抑制剂

[57] 摘要

在无尿道括约肌功能障碍的个体中治疗或者预防慢性非细菌性前列腺炎的方法,包括给药有效量的(i)在前列腺中具有雌激素拮抗剂作用的选择性雌激素受体调节剂(SERM), (ii)芳香酶抑制剂,和/或(iii)抗雌激素。

1. 一种在男性中治疗慢性非细菌性前列腺炎的方法，包括给药需要其的患者有效量的选自以下的试剂：(i) 在前列腺中具有抗雌激素作用的选择性雌激素受体调节剂，(ii) 芳香酶抑制剂，(iii) 抗雌激素及其组合，其中所述慢性非细菌性前列腺炎与尿道括约肌功能障碍无关。

2. 一种预防男性中良性前列腺肥大 (BPH) 或者前列腺癌症发展的方法，包括给药患有慢性非细菌性前列腺炎不存在尿道括约肌功能障碍的男性有效量的选自以下的试剂：(i) 在前列腺中具有抗雌激素作用的选择性雌激素受体调节剂，(ii) 芳香酶抑制剂，(iii) 抗雌激素及其组合，从而预防雌激素依赖性的 BPH 或者前列腺癌症的发展。

3. 权利要求 1 或者 2 的方法，包括给药约 0.1 ~ 约 100 mg/kg 体重的量的 fispemifene 的步骤。

治疗慢性非细菌性前列腺炎的选择性雌激素受体调节剂或者芳香酶抑制剂

发明背景

发明领域

[0001]本发明涉及使用选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 化合物、芳香酶抑制剂和/或抗雌激素治疗患有慢性非细菌性前列腺炎的人的方法。

相关领域的描述

[0002]前列腺炎是一种前列腺的炎症病症，接近 50% 的男人在他们生命的某一阶段都会遭受该病症。慢性非细菌性前列腺炎涉及前列腺的炎症和通常影响所有年龄的男性。它会导致慢性骨盆疼痛综合症 (CPPS)、小便问题 (包括不适和疼痛、增强的频率和冲动) 或者排空膀胱问题。

[0003]在适宜的激素环境中，在雄激素存在下，慢性非细菌性前列腺炎可以发展成前列腺过度生长 (良性前列腺肥大 (“BPH”)) 和前列腺癌。

[0004]选择性的雌激素受体调节剂 (“SERMs”) 是在不同的组织中与雌激素受体结合但是起拮抗或者激动作用的化合物。比如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、拉索昔芬、巴多昔芬、奥培密芬和 fispemifene 的化合物是典型的 SERMs。它们具有一些共同特征，比如在乳腺癌中为抗雌激素剂和骨骼中为雌激素剂，同时在其它器官中它们显示出不同程度的雌激素或者抗雌激素性能。在泌尿道中，抗雌激素性能似乎是占主导作用。

[0005]试验模型已经表明，选择性雌激素受体调节剂 (SERMs) 可以用于治疗或者预防下泌尿道症状 (LUTS)。用 SERMs 治疗或者预防下泌尿道症状的方法，包括治疗或预防非细菌性前列腺炎的方法完全公开在美国专利申请 No. 10/454,823 中，其在此引入作为参考。

[0006]在此引入作为参考的美国专利 No. 5,972,921 教导了通过芳香酶抑制剂治疗引起 LUTS 的尿道括约肌功能障碍。

[0007]使用 SERMs 或者芳香酶抑制剂治疗泌尿道症状的基础在于，观察到雌二醇与睾酮激素的比例的增加导致引起 LUTS 的尿道括约肌功能障碍的发展。然而，虽然伴有骨盆疼痛的慢性非细菌性前列腺炎有时可能与尿道括约肌功能障碍相关，但是导致慢性非细菌性前列腺炎的原因先前没有被证实是依赖雌激素的。

[0008]在男性中，由良性前列腺肥大（BPH）、良性前列腺肿大导致的尿道阻塞往往被认为是导致 LUTS 的主要原因。然而，数项研究已经表明，在前列腺肿大、阻塞和 LUTS 之间仅仅存在弱相关性。

发明概述

[0009]现已发现，慢性非细菌性前列腺炎是雌激素依赖的。成年 Noble 大鼠中增加的雌激素与雄激素浓度的比例增加导致非细菌性前列腺炎在前列腺中成为直接效应，不会并发尿道括约肌功能障碍。大鼠中的前列腺炎通过观察炎性细胞确定，和已经发现其组织结构与男性的组织结构类似。

[0010]因此，本发明是在男性中治疗慢性非细菌性前列腺炎的方法，其中慢性非细菌性前列腺炎与尿道括约肌功能障碍无关。该方法包括给药需要其的患者有效量的（i）在前列腺中具有抗雌激素作用的选择性雌激素受体调节剂，（ii）芳香酶抑制剂，和/或（iii）抗雌激素。

[0011]本发明还涉及预防 BPH 和前列腺癌症的发展的方法。基质过度生长的发展（类似于人类 BPH 中的基质过度生长）和前列腺癌症的发展与慢性前列腺炎的长期持续相关。使用 SERMs（例如 fispemifene）或者芳香酶抑制剂或者抗雌激素治疗慢性前列腺炎将预防 BPH 的发展或者前列腺癌症的发展。

发明详述

[0012]本发明发明人发现，SERMs（比如 fispemifene）在前列腺中拮抗雌激素作用和由此可以用来预防或者治疗慢性非细菌性前列腺炎。类似地，通过使用芳香酶抑制剂或者通过使用抗雌激素降低体内雌激素浓度可以用于治疗该状况。

[0013]为了显示升高的雌激素与睾酮激素比例对慢性非细菌性前列腺炎的影响，第一组 Noble 大鼠用睾酮激素（T）（240 ug/天）和雌二醇

(E2) (70 ug/天) 治疗 6 周, 从而在动物中产生正常 T/高 E2 的曲线。(与对照中的 150 相比, 测试组中的 T/E2 比例为 30; 与对照中的 1.5 相比, T 浓度为 0.8 ng/ml; 与对照中的 10 pg/ml 相比, E2 浓度为 30 pg/ml。)动物表现出不存在阻塞排泄的非细菌性前列腺炎和标准大小的前列腺。

[0014]为了表明更高比例的雌二醇的作用, 在低睾丸激素环境下, Noble 大鼠用 T (240 ug/d) 和 E2 (70 ug/d) 治疗 13 周, 显示出低 T/高 E2 的曲线。(与对照中的 150 相比, 测试组中的 T/E2 比例为 1~10; 与对照中的 1.5 ng/ml 相比, 睾丸激素浓度为 100 pg/ml; 与对照中的 10 pg/ml 相比, 雌二醇浓度为 40-80 pg/ml。)该组中的动物表现出慢性非细菌性前列腺炎, 无显著的尿动力学改变, 和同样不存在被阻塞的排泄。动物显示出小前列腺, 但是具有与男性中良性前列腺肥大类似的基质过度生长。

[0015]为了表明在高睾丸激素环境下升高的雌二醇与睾丸激素比例的作用, 第三组 Noble 大鼠用 T (800 ug/d) 和 E2 (70 ug/d) 治疗 13 周。与对照中的 150 相比, 测试组内的 T/E2 比例为 75。与对照中的 1.5 ng/ml 相比, 测试组中的睾丸激素浓度为 4.5 ng/ml。与对照中的 10 pg/ml 相比, 雌二醇浓度为 60 pg/ml。这些动物中的前列腺大于正常的前列腺, 表现出慢性前列腺炎和癌前病变和前列腺的导管癌, 表明存在 BPH 和前列腺癌症发展的趋势。

[0016]为了表明雌激素拮抗剂在治疗慢性非细菌性前列腺炎中的应用, 第四组大鼠用 T (240 ug/天) 和 E2 (70 ug/天) 治疗 3 周, 和此后在第三周给药 2 个剂量的纯雌激素拮抗剂氟维司群 (5mg/kg)。与仅仅使用 T 和 E2 治疗的对照组相比, 氟维司群显著地缓解前列腺炎。由于前列腺炎可以通过给药抗雌激素逆转, 因此该状况被认为是雌激素依赖性的。

[0017]为了证实 fispemifene 在前列腺中的雌激素拮抗作用, 第五组 Noble 大鼠进行阉割和用 fispemifene 以 3、10 和 30 mg/kg 的剂量治疗三周, 同时伴随和不伴随雌二醇给药 (70 ug/天)。可以观察到, fispemifene 在前列腺中是雌激素拮抗剂, 并且, 通过为雌激素作用的敏感标记物的 FRA2 或者 PR 表达的测量, 剂量依赖性地抑制雌二醇对前列腺的作用。

[0018]可以确信, 通过多种路线, 包括但不限于口服、局部、透皮

或者皮下路线，将 0.1 ~ 100 mg/kg 的 fispemifene（或者其它 SERM）给药至男性，将在前列腺中对治疗慢性非细菌性前列腺炎和/或预防 BPH 和前列腺癌症的发展具有雌激素拮抗剂作用。优选的剂量范围为约 0.1 ~ 约 10.0 mg/kg，预期的每日剂量预期在约 100 mg ~ 约 300 mg/人的范围内。确信口服给药路线是最优选的。适宜的制剂形式包括，例如片剂、胶囊、微粒、粉剂、混悬剂和糖浆剂。