



(12) PATENT

(19) NO

(11) 341185

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/085 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20084822	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.05.22 PCT/IB2007/01321
(22)	Inng.dag	2008.11.18	(85)	Videreføringsdag	2008.11.18
(24)	Løpedag	2007.05.22	(30)	Prioritet	2006.05.22, US, 60/802,657
(41)	Alm.tilgj	2008.12.15			
(45)	Meddelt	2017.09.04			
(73)	Innehaver	Hormos Medical Ltd, Itäinen Pitkätatu 4 B, FI-20520 ÅBO, Finland			
(72)	Oppfinner	Kaija Halonen, Niittytie 10, FI-21290 RUSKO, Finland Risto Santti, c/o Hormos Medical Ltd, Itäinen Pitkätatu 4B, FI-20520 ÅBO, Finland Tomi Streng, c/o Hormos Medical Ltd, Itäinen Pitkätatu 4B, FI-20520 ÅBO, Finland Jenni Bernoulli, c/o Hormos Medical Ltd, Itäinen Pitkätatu 4B, FI-20520 ÅBO, Finland Emrah Yatkin, c/o Hormos Medical Ltd, Itäinen Pitkätatu 4B, FI-20520 ÅBO, Finland			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Anvendelse av fispemifene for fremstilling av et medikament for behandling av kronisk ikke-bakteriell prostatitt hos menn.			
(56)	Anførte publikasjoner	US 2004248998 A1 DE ROSE A F ET AL: "Role of mepartricin in category III chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized prospective placebo-controlled trial" UROLOGY, BELLE MEAD, NJ, US, vol. 63, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 13-16, WO 9845288 A US 6410043 B1			
(57)	Sammendrag				

Metode for behandling eller forebygging av kronisk ikke-bakteriell prostatitt hos individer uten uretral sfinkter dysfunksjon, omfattende administrering av en effektiv mengde av (i) en selektiv østrogenreseptor-modulator (SERM) som har østrogen-antagonist-effekt i prostata, (ii) en aromatase-inhibitor og/eller (iii) et antiøstrogen.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Oppfinnelsens område

[0001] Oppfinnelsen angår anvendelse av fispemifene for fremstilling av et medikament for behandling av kronisk ikke-bakteriell prostatitt hos menn.

BESKRIVELSE AV BESLEKTET TEKNIKK

[0002] Prostatitt er en inflammatorisk lidelse av prostata, som nær 50 prosent av alle menn lider av på et stadium av deres liv. Kronisk ikke-bakteriell prostatitt involverer inflammasjon av prostata-kjertelen og rammer vanligvis menn i alle aldre. Den kan forårsake kronisk bekkensmerte-syndrom (CPPS), problemer med urinerings, omfattende ubehag og smerte, øket hyppighet og trang eller problemer med å tømme blæren.

[0003] I et egnet hormonelt miljø, med androgener til stede, kan kronisk ikke-bakteriell prostatitt utvikles til prostata-overvekst (godartet prostatisk hyperplasi ("BPH")) og til prostatakreft.

[0004] Selektive østrogenreseptor-modulatorer ("SERM") er forbindelser som binder til østrogenreseptorer i forskjellige vev, men utøver enten antagonistiske eller agonistiske effekter. Forbindelser så som tamoxifen, toremifen, raloxifen, lasofoxifen, bazedoxifen, ospemifen og fispemifen er typiske SERM. De har noen felles karakteristika så som å være antiøstrogene ved brystkreft og østrogene i ben, mens de i andre organer viser varierende grader av østrogene eller antiøstrogene egenskaper. I urinkanalen synes de antiøstrogene egenskapene å være fremherskende.

[0005] Eksperimentelle modeller har vist at selektive østrogenreseptor-modulatorer (SERM) kan være anvendelige for behandling eller forhindring av nedre urinkanal-symptomer (LUTS). En metode for behandling eller forebygging av nedre urinkanal-symptomer, omfattende ikke-bakteriell prostatitt, med SERM er fullstendig beskrevet i U.S. Patentsøknad nr. 10/454,823.

[0006] U.S. Patent nr. 5,972,921 beskriver behandling av uretral sfinkter dysfunksjon, som forårsaker LUTS av aromatase-inhibitorer.

[0007] Basis for behandling av urinkanal-symptomer med SERM eller aromatase-inhibitorer er observasjonen at en økning av forholdet av østradiol til testosteron resulterer i utvikling av uretral sfinkter dysfunksjon, som forårsaker LUTS. Imidlertid, selv om kronisk ikke-bakteriell prostatitt med bekkensmerte noen ganger kan være forbundet med uretral sfinkter dysfunksjon, har årsaken til kronisk ikke-bakteriell prostatitt ikke tidligere vært vist å være østrogen-avhengig.

[0008] Hos menn er obstruksjon av urinrøret ved godartet prostatisk hyperplasi (BPH), en

godartet forstørrelse av prostata, ofte betraktet å være hovedårsak til LUTS. Imidlertid har mange undersøkelser vist at det bare er en svak korrelasjon mellom prostataforstørrelse, obstruksjon og LUTS.

DE ROSE A F ET AL beskriver en studie for verifisering av effektiviteten til mepartricin versus placebo med hensyn til forbedring av symptomer i pasienter med kronisk ikke-bakteriell prostatitt/kronisk bekken smerte syndrom (CPPS) og å verifisere en relasjon mellom hormonelle nivåer og kliniske forbedringer hos disse pasientene.

WO 9845288 A beskriver en metode for behandling eller profylakse av benign prostatisk hyperplasi eller prostatakraft i en pasient som trenger slik behandling omfattende administrering av en selektiv østrogen reseptor modulator med en struktur som beskrevet.

US 6410043 B1 beskriver en metode for forebygging av prostatakraft ved administrering av et farmasøytisk preparat omfattende et kjemoforebyggende middel.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

[0009] Det er nå funnet at kronisk ikke-bakteriell prostatitt er østrogen avhengig. Øket østrogen til androgen konsentrasjonsforhold hos voksne Noble-rotter forårsaker ikke-bakteriell prostatitt som en direkte effekt i prostata uten samtidig uretral sfinkter dysfunksjon. Prostatitt i rotter blir bestemt ved observasjon av inflammatoriske celler og histologien er funnet å være lignende den hos menn.

1.[0010] Følgelig omfatter foreliggende oppfinnelse anvendelse av fispemifene for fremstilling av et medikament for behandling av kronisk ikke-bakteriell prostatitt hos menn, hvor nevnte kroniske ikke-bakterielle prostatitt ikke er forbundet med uretral sfinkter dysfunksjon. Foreliggende oppfinnelse omfatter videre anvendelse ifølge krav 1, hvor fispemifen er i en mengde i et område på ca. 0,1 til ca. 100 mg/kg kroppsvekt.

[0011] Det er følgelig mulig å forhindre progresjon av BPH og prostatakraft. Utvikling av stromal overvekst (homolog til stromal overvekst ved human BPH) og utvikling av prostatakraft er forbundet med langvarig kronisk prostatitt. Behandling av kronisk prostatitt med SERM, f.eks. fispemifen eller aromatase-inhibitorer eller anti østrogen, vil forhindre progresjon av BPH eller utvikling av prostatakraft.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0012] Oppfinnerene har funnet at SERM, så som fispemifen, antagoniserer den østrogene effekt i prostata og kan således anvendes for å forhindre eller behandle kronisk ikke-bakteriell prostatitt. Tilsvarende kan nedsettelse av østrogen-konsentrasjon i kroppen ved anvendelse av aromatase-inhibitorer eller ved anvendelse av anti-østrogener, anvendes for

å behandle denne lidelsen.

[0013] For å vise innvirkning av øket østrogen til testosteron forhold på kronisk ikke-bakteriell prostatitt, ble en første gruppe av Noble-rotter behandlet i 6 uker med testosteron (T) (240 ug/dag) og østradiol (E2) (70 ug/dag), for å produsere en profil i dyrene av normal T/høy E2. (Forhold av T/E2 var 30 i testgruppen sammenlignet med 150 i kontroller; T-konsentrasjon var 0,8 ng/ml sammenlignet med 1,5 i kontroller; E2-konsentrasjon 30 pg/ml sammenlignet med 10 pg/ml i kontroller.) Dyrene viste ikke-bakteriell prostatitt i fravær av obstruert tømning og normal størrelse prostata.

[0014] For å vise virkningene av et høyere forhold av østradiol, i et lav-testosteron miljø, ble Noble-rotter behandlet i 13 uker med T (240 ug/d) og E2 (70 ug/d), som har en profil av lav T/høy E2. (Forhold av T/E2 var 1 til 10 i testgruppen, sammenlignet med 150 i kontroller; testosteron-konsentrasjon var 100 pg/ml sammenlignet med 1,5 ng/ml i kontroll; østradiol-konsentrasjon var 40-80 pg/ml sammenlignet med 10 pg/ml hos kontrollene). Dyrene i denne gruppen viste kronisk ikke-bakteriell prostatitt, uten betydelige urodynamiske endringer og igjen i fravær av obstruert tømning. Dyrene viste små prostataer, men med stromal overvekst lignende godartet prostatisk hyperplasi hos menn.

[0015] For å demonstrere virkningene av et forhøyet østradiol-til-testosteron-forhold i sammenheng med et høy-testosteron miljø, ble en tredje gruppe av Noble-rotter behandlet i 13 uker med T (800 ug/d) og E2 (70 ug/d). Forholdet av T/E2 var 75 i testgruppen sammenlignet med 150 i kontroller. Testosteron-konsentrasjonen var 4,5 ng/ml i testgruppen sammenlignet med 1,5 ng/ml i kontrollene. Østradiol-konsentrasjonen var 60 pg/ml sammenlignet med 10 pg/ml hos kontrollene). Prostata hos disse dyr var større enn normalt, og viste kronisk prostatitt og precancerøse lesjoner og duktale karsinomer av prostata, indikativt for en tendens mot utvikling av BPH og prostatakraft.

[0016] For å demonstrere anvendelse av en østrogen-antagonist for å behandle kronisk ikke-bakteriell prostatitt, ble en fjerde gruppe av rotter behandlet i 3 uker med T (240 ug/dag) og E2 (70 ug/dag) og deretter administrert 2 doser av en ren østrogen-antagonist fulvestrant (5 mg/kg) den tredje uke. Fulvestrant reduserte betydelig prostatitt sammenlignet med kontrollgruppen behandlet bare med T og E2. Ettersom prostatitt kan reverseres ved administrering av et antiøstrogen, er lidelsen sett å være østrogen-avhengig.

[0017] For å demonstrere østrogen-antagonist-effekten av fispemifen i prostata, ble en femte gruppe av Noble-rotter kastret og behandlet i tre uker med fispemifen i doser på 3, 10 og 30 mg/kg, med og uten ledsagende østradiol-administrering (70 ug/dag). Det

ble observert at fispemifen var en østrogen-antagonist i prostata og doseavhengig hemmet effekten av østradiol på prostata, målt ved FRA2- eller PR-ekspresjon, som er sensitive markører av østrogen-effekt.

[0018] Det er antatt at doser på 0,1 til 100 mg / kg av fispemifen (eller andre SERM) administrert til humane menn ved forskjellige ruter omfattende, uten begrensning, orale, topiske, transdermale eller subkutane ruter, vil ha en østrogen-antagonist-effekt i prostata for å behandle kronisk ikke-bakteriell prostatitt og/eller forhindre utvikling av BPH og prostatakraft. Et foretrukket doseområde er ca. 0,1 til ca. 10,0 mg/kg, med forventede daglige doser antatt å være i området ca. 100 mg til ca. 300 mg pr. person. Det er antatt at oral administreringsrute er den mest foretrukne. Egnede preparat-former omfatter for eksempel tabletter, kapsler, granuler, pulvere, suspensjoner og siruper.

Patentkrav

1. Anvendelse av fispemifene for fremstilling av et medikament for behandling av kronisk ikke-bakteriell prostatitt hos menn, hvor nevnte kroniske ikke-bakterielle prostatitt ikke er forbundet med uretral sfinkter dysfunksjon.
2. Anvendelse ifølge krav 1, hvor fispemifen er i en mengde i et område på ca. 0,1 til ca. 100 mg/kg kroppsvekt.