

Brevet N° **83544**
 du **11 août 1981**
 Titre délivré : **-**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Intellectuelle
 LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN, 170-178 Müllerstrasse, à 1000 BERLIN 65, Allemagne Fédérale,** représentée par **Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire** (1) (2)

dépose(nt) ce **onze août 1900 quatre-vingt-un** (3)
 à **15** heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
"Verwendung von Aromatase-Hemmern zur Prophylaxe und Therapie der Prostatahyperplasie". (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de **BERLIN** le **27 juillet 1981**
 3. la description en langue **allemande** de l'invention en deux exemplaires;
 4. **//** planches de dessin, en deux exemplaires;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le **11 août 1981**
 déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
voir au verso (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) **brevet** déposée(s) en (7) **Allemagne Fédérale**
 le **22 mai 1981** (No. **P 31 21 153.4**) (8)

au nom de **la déposante** (9)
 domiciliée
 élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, blc. Royal (10)

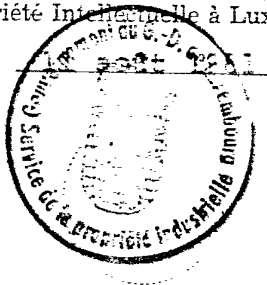
sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à **//** mois. (11)

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

à **15** heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes.
 p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu représenté par ... agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

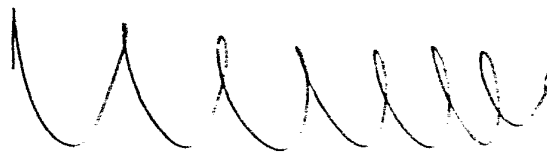
- 1.- Hans-Udo SCHWEIKERT, An den Eichen 28, à 5300 BONN-RÖTTGEN,
Allemagne Fédérale
- 2.- Ulf TUNN, Rieperbergstrasse 100, à 4620 CASTRUP-RAUXEL,
Allemagne Fédérale
- 3.- Theodor SENGE, Oberhofstrasse 5, à 4620 CASTRUP-RAUXEL,
Allemagne Fédérale
- 4.- Friedmund NEUMANN, Krampnitzer Weg 79, à 1000 BERLIN 22,
Allemagne Fédérale

BEANSPRUCHUNG DER PRIORITÄT

der Patent/~~G~~m./ - Anmeldung

In: DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Vom: 22. Mai 1981



PATENTANMELDUNG

in

Luxemburg

Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN

Betr.: "Verwendung von Aromatase-Hemmern zur Prophylaxe und
Therapie der Prostatahyperplasie".



Die Erfindung betrifft die Verwendung von Aromatase-Hemmern zur Prophylaxe und Therapie der Prostatahyperplasie.

5 Bei der Prostatahyperplasie handelt es sich um eine gutartige Vergrößerung der Prostata, die von der sogenannten "inneren" Prostata ihren Ausgang nimmt. Die Beschwerden sind vor allem auf die auftretenden Obstruktionen der Harnröhre zurückzuführen. Die Blasenentleerung ist
10 erschwert, und es kommt zu Restharnretentionen. Ohne operativen Eingriff kann es zu Harnstoffvergiftungen kommen.

Bislang ist eine medikamentöse Behandlung dieser sehr häufigen Erkrankung bei älteren Männern kaum möglich.
15 Die für diesen Zweck benutzten Phyto-Präparate, wie zum Beispiel β -Sitosterin, Mischungen aus verschiedenen Pflanzenextrakten und Kombinationen aus Pflanzenextrakten mit dem neurotrophen Spasmolytikum Azoniaspirochlorid erwiesen sich in einer einjährigen Studie als unwirksam. Zwar
20 empfanden die Patienten unter der Therapie eine Besserung der Miktions symptomatik, eine Rückbildung der hyperplastischen Prostata wurde jedoch nicht erzielt.

Auch Hormone finden Anwendung bei der Behandlung der Prostatahyperplasie; von diesen Substanzen ist insbesondere das Depot-Gestagen Gestonoroncapronat zu nennen.
25 Im Vergleich mit den Phyto-Präparaten wird mit Gestonoroncapronat eine bessere Wirkung erzielt. Die vor der Behandlung verlängerte Miktionsdauer wird deutlich verkürzt und der maximale Flowwert (Urinfluß in der Zeiteinheit) verbessert. Eine deutliche Reduktion der Adenomgröße ist aber auch hier nicht festzustellen.
30

6

In der US-Patentschrift 3 423 507 wird die Behandlung der Prostatahypertrophie mit den gestagen und antiandrogen wirkenden Estern des 6-Chlor-17-hydroxy-1 α ,
5 2 α -methylen-pregna-4,6-dien-3,20-dions (Cyproteron-estern) beschrieben. Es hat sich jedoch gezeigt, daß auch unter dieser Behandlung nur eine teilweise Rückbildung der Hyperplasie eintritt.

In der DE-OS 28 17 157 wird zur Prophylaxe und Therapie der Prostatahyperplasie die Verwendung von Antiöstrogenen in Kombination mit antiandrogen wirkenden Substanzen vorgeschlagen. Doch die Anwendung von Antiöstrogenen ist nur in einem bestimmten Dosisbereich möglich,
10 da bei höheren Dosen auch Antiöstrogene agonistisch (als Östrogene) wirken.
15

Bei der Prostatahyperplasie handelt es sich um eine gutartige Vergrößerung der Prostata, wobei in wechselndem Ausmaß Interstitium (Stroma) und Epithel beteiligt sind. Als Ursache kann u. a. eine Verschiebung des Östrogen/
20 Androgen-Verhältnisses zugunsten der Östrogene angesehen werden. In verschiedenen Untersuchungen hat sich gezeigt, daß bei älteren Männern die Serumtestosteronkonzentrationen abfallen; gleichzeitig nimmt der Anteil an SHBG (sex hormone binding globuline, spezifisches Transportprotein für Steroide) zu, so daß die biologische Verfügbarkeit an Androgenen noch weiter abnimmt.
25

Die beim Manne vorhandenen Östrogene stammen vorwiegend aus der peripheren Aromatisierung von androgenen Hormonen und nicht aus der testikulären Biosynthese (H.U. Schweikert:
30 "Befunde zum Androgenmetabolismus" in 'Androgenisierungserscheinungen bei der Frau', Herausgeber: J. Hammerstein, U. Lachnit-Fixson, F. Neumann und G. Plewig, S. 42 - 50, Excerpta Medica (1979), Amsterdam, Oxford, Princeton;

6

MacDonald, P.C., Rombaut, R.P. und P.K. Siiteri (1967):
"Plasma precursors of estrogen. I. Extent of conversion
of plasma Δ^4 -androstenedione to estrone in normal males
and nonpregnant normal, castrate and adrenalectomized
females". J. Clin. Endocrinol. Metab. 27, 1103 - 1111;
Weinstein, R.L., Kelch R.P., Jenner, M.R., Kaplan, S.L.
und M.M. Grumbach (1974): "Secretion of unconjugated
androgens and estrogens by the normal and abnormal
testis before and after human chorionic gonadotropin".
J. Clin. Invest. 53, 1 - 6).

Außerdem wurde gefunden, daß Östrogene auch in der
Prostata selbst durch Aromatisierung von Androgenen
entstehen, wobei festgestellt wurde, daß Fibroblasten-
Kulturen aus menschlichem Prostatahyperplasiegewebe
Testosteron stärker zu Östrogenen aromatisieren als
Fibroblasten-Kulturen, die aus gesundem Prostatagewebe
stammen (H.U. Schweikert (1979): "Conversion of
androstenedione to estrone in human fibroblasts
cultured from prostate, genital and nongenital skin".
Horm. Metab. Res. 11, 635 - 640; Schweikert, H.U.,
Hein, H.J. und F.H. Schröder: "Androgen metabolism in
fibroblasts from human benign prostatic hyperplasia,
prostatic carcinoma and nongenital skin" in 'Steroid
receptors, metabolism and prostatic cancer'. Heraus-
geber: F.H. Schröder und H.J. de Voogt. S. 126 - 133,
Excerpta Medica (1980), International Congress Series
No. 494, Amsterdam, Oxford, Princeton).

Da die Prostata des Mannes Östrogenrezeptoren besitzt
und das Interstitium (Stroma) Zielorgan für Östrogene
ist, kommt es durch Östrogene zur Stimulierung des
fibromuskulären Gewebes. Daraus folgt, daß beim Menschen
die Prostatahyperplasie vorwiegend eine durch Östrogene
stimulierte Erkrankung des fibromuskulären Interstitium
(Stroma) ist.

5 Diese Befunde werden auch gestützt durch Untersuchungen
am Hund. Es konnte gezeigt werden, daß Östrogenbehandlung
zu einer Stimulation des Interstitiums, Androgenbehandlung
aber zu einer Stimulation des Drüsenepithels (Parenchym)
führt (Tunn, U.W., Schüring, B., Senge, Th., Neumann, F.,
Schweikert, H.U. und H.P. Rohr (1981): "Morphometric
analysis of prostates in castrated dogs after treatment
with androstanediol, estradiol and cyproterone acetate",
10 Invest. Urol. 18: 289 - 292).

Auch in autoradiographischen Studien an menschlichem
Prostatahyperplasiegewebe konnte gezeigt werden, daß
nur das Drüsenepithel (Parenchym) ein Zielorgan für
Androgene ist, nicht aber das Interstitium. Außerdem
15 wurde gefunden, daß Fibroblastenkulturen aus mensch-
lichem Prostatahyperplasiegewebe Testosteron
stärker zu Östrogenen aromatisieren als Fibroblasten-
kulturen, die aus gesundem Prostatagewebe stammen.

20 Es ist die Aufgabe der Erfindung, ein Mittel für den Mann
zu entwickeln, das zu einer Rückbildung des fibromuskulären
Anteils der Prostata führt.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß man
durch Verabreichung von Aromatasehemmern die Bildung von
biologisch wirksamen Östrogenen verhindert. Damit wird
25 die Stimulation des fibromuskulären Gewebes unterbunden,
und es kommt zu einer Rückbildung mit Größenabnahme.
Dadurch kommt es zur erwünschten Besserung der klinischen
Symptomatik (Miktionsbeschwerden). Für diese erfindungs-
gemäße Anwendung sind alle Stoffe geeignet, die als Aromatase-
30 tasehemmer wirken, d. h. als Substrat für die Aromatase
infrage kommen, ohne nach der Aromatisierung östrogene
oder andere hormonelle Wirkungen zu besitzen, wie bei-
spielsweise Testolacton (17 α -Oxa-D-homoandrost-1,4-dien-
3,17-dion).

h

Bei Patienten mit dekompensierter benigner Prostatahyperplasie (Stadium III) ist eine spontane Miktion nicht mehr möglich (Harnverhaltung). Diese Patienten erhielten einen
5 suprapubischen Blasenfistelkatheter mittels suprapubischer Blasenpunktion in Lokalanästhesie. Der Blasenfistelkatheter hat damit zweierlei Funktionen: 1. Über ihn erfolgen bei Fortbestehen der Harnverhaltung die Blasenentleerungen, wobei der Patient selbständig den Fistelkatheter nach
10 Füllung der Harnblase öffnen und verschließen kann. 2. Die funktionelle Effektivität einer eingeleiteten Therapie wird dadurch angezeigt, daß der Patient wieder spontan urinieren kann, da der Blasenfistelkatheter die spontane Miktion nicht stört. Gleichzeitig kann der
15 Patient bei Wiederauftreten der Spontanmiktion die Restharmengen nach jeder Miktion über den Blasenfistelkatheter kontrollieren.

Die Ergebnisse der Testolactonbehandlung (200 mg per os täglich) von 10 Patienten mit benigner Prostatahyperplasie
20 (Stadium III) sind in Tabelle 1 zusammengestellt.



T a b e l l e 1

Ergebnisse einer Testolacton-Behandlung mit 200 mg täglich per os bei
Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, Stadium III

a) Spontanmiktion und Prostata-Größe

Lfd. Nr.	Initialen	Alter	Therapiedauer(Mon.) bis Spontanmiktion	Prostata-Größe in Gramm	
				initial	nach 8 Monaten
1	J.O.	81	3	40	10
2	W.W.	77	4	80	20
3	G.L.	79	2	40	25
4	D.S.	81	4	70	25
5	W.S.	79	2	50	40
6	F.B.	69	5	50	40
7	H.M.	61	2	40	25
8	K.H.	73	4	40	20
9	E.N.	59	3	50	20
10	K.G.	75	4	60	30
$\bar{x}$		73,40	3,30	52,00 *)	25,50 *)
S.D.		7,99	1,06	13,98	9,26

*) $p < 0,001$

T a b e l l e 1

b) Uroflow-Messung

Lfd. Nr.	Initialen	Alter	Uroflowparameter (nach 8 Mon.)			
			Restharn (ml)	max. Fluß (ml/sec.)	t (sec.)	Mikt.-Vol. (ml)
1	J.O.	81	0	10	21	150
2	W.W.	77	0	11	60	300
3	G.L.	79	0	13	32	190
4	D.S.	81	0	21	40	300
5	W.S.	79	20	9	33	200
6	F.B.	69	50	6	60	180
7	H.M.	61	0	16	78	540
8	K.H.	73	20	13	62	480
9	E.N.	59	0	25	15	210
10	K.G.	75	0	14	65	450
"		71,40		13,80	46,60	300,00
S.D.		7,99		5,67	21,13	141,00

Die durchschnittliche Therapiedauer bis zum Einsetzen einer Spontanmiktion betrug bei den untersuchten 10 Patienten 3,3 Monate ($\pm$ 1,1 Monate). Nach 8monatiger Therapie konnten 7 von 10 Patienten restharnfrei urinieren. Bei 2 Patienten betrug der Restharn jeweils 20 ml, bei 1 Patienten 50 ml. Die mittels Uroflowmetrie gemessenen Urinflußparameter ergaben dabei im Durchschnitt eine maximale Flowrate von 13,8 ml/sec. (Grenzwerte: 6 bis 25 ml/sec.) bei einer durchschnittlichen Miktionszeit von 46,6 sec. und einem durchschnittlichen Miktionsvolumen von 300 ml (s. Tabelle 1 b).

Die mittels digito/rectaler Untersuchung geschätzte Prostata-Größe ließ durchschnittlich nach 8monatiger Therapie eine Verkleinerung der Prostata auf etwa die Hälfte erkennen. Dabei ist einschränkend zu erwähnen, daß die subjektive Abschätzung des Prostatavolumens auch bei großer Erfahrung nur als ein relativer Parameter zu verwerten ist.

Es werden täglich 20 mg bis 400 mg, vorzugsweise 50 mg bis 250 mg Testolacton (17a-Oxa-D-homoandrosta-1,4-dien-3,17-dion) bzw. biologisch äquivalente Dosen von anderen Aromatasehemmern angewendet.

Der Wirkstoff kann mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Zusätzen, Trägersubstanzen und/oder Geschmacks-korrigentien nach an sich bekannten Methoden zu den üblichen Applikationsformen verarbeitet werden.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragées, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen infrage.



5 Für die parenterale, insbesondere intramuskuläre Applikation sind ölige Lösungen, wie zum Beispiel Sesamöl- oder Rizinusöllösungen, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden.

10 Die wie oben angegeben formulierten Arzneimittel enthalten für die orale Applikation vorzugsweise 10 mg bis 250 mg und für die parenterale Applikation vorzugsweise 20 mg bis 200 mg Testolacton oder die biologisch äquivalenten Mengen eines anderen Aromatasehemmers.



Zusammensetzung von Tabletten

Beispiel 1

5	20,0 mg	17a-Oxa-D-homoandrosta-1,4-dien-3,17-dion (Testolacton)
	130,5 mg	Lactose
	69,5 mg	Maisstärke
	2,5 mg	Poly-N-Vinylpyrrolidon 25
	2,0 mg	Aerosil
10	<u>0,5 mg</u>	Magnesiumstearat
	225,0 mg	Gesamtgewicht der Tablette, die in üblicher Weise auf einer Tablettenpresse hergestellt wird.

Beispiel 2

15	50,0 mg	17a-Oxa-D-homoandrosta-1,4-dien-3,17-dion (Testolacton)
	115,5 mg	Lactose
	54,5 mg	Maisstärke
	2,5 mg	Poly-N-Vinylpyrrolidon 25
20	2,0 mg	Aerosil
	<u>0,5 mg</u>	Magnesiumstearat
	225,0 mg	Gesamtgewicht der Tablette, die in üblicher Weise auf einer Tablettenpresse hergestellt wird.

67

Beispiel 3

Zusammensetzung einer öligen Lösung:

5 50,0 mg 17a-Oxa-D-homoandrosta-1,4-dien-3,17-dion
 (Testolacton)
 378,4 mg Rizinusöl
 643,6 mg Benzylbenzoat
 1072,0 mg $\hat{=}$ 1 ml Lösung

Die Lösung wird in eine Ampulle gefüllt und sterilisiert.

in

Patentansprüche

- 1.) Verwendung von Aromatasehemmern zur Prophylaxe und Therapie der Prostatahyperplasie.
- 5 2.) Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Testolacton (17a-Oxa-D-homoandrosta-1,4-dien-3,17-dion) verwendet.
- 3.) Verwendung nach Anspruch 1 von täglich 20 mg bis 400 mg Testolacton bzw. biologisch äquivalente Mengen eines anderen Aromatasehemmers.
10
- 4.) Mittel zur Prophylaxe und Therapie der Prostatahyperplasie auf Basis eines Aromatasehemmers.
- 5.) Mittel nach Anspruch 4 in einer oralen Darreichungsform.
- 6.) Mittel nach Anspruch 4 für die parenterale Applikation.
- 15 7.) Mittel nach Anspruch 4 auf Basis von Testolacton.
- 8.) Oral applizierbares Mittel nach Anspruch 4 enthaltend 10 mg bis 250 mg Testolacton oder biologisch äquivalente Mengen eines anderen Aromatasehemmers.
- 9.) Parenteral applizierbares Mittel nach Anspruch 4 enthaltend 20 mg bis 200 mg Testolacton oder biologisch äquivalente Mengen eines anderen Aromatasehemmers.
20

