

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 690**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/085** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 13/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2007 E 07734629 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2029128**

54 Título: **Método de tratamiento de la prostatitis crónica no bacteriana con moduladores selectivos del receptor de estrógeno o inhibidores de aromatasa**

30 Prioridad:

**22.05.2006 US 802657 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**23.11.2015**

73 Titular/es:

**HORMOS MEDICAL LTD. (100.0%)  
Itäinen Pitkätatu 4 B  
20520 Turku, Finlandia , FI**

72 Inventor/es:

**SANTTI, RISTO;  
STRENG, TOMI;  
HALONEN, KAIJA;  
BERNOULLI, JENNI y  
YATKIN, EMRAH**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 551 690 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Método de tratamiento de la prostatitis crónica no bacteriana con moduladores selectivos del receptor de estrógeno o inhibidores de aromatasa

### Antecedentes de la invención

#### 5 Campo de la invención

La invención está dirigida al uso del modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM) fispemifeno en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hombres que padecen prostatitis crónica no bacteriana.

### Descripción de la técnica relacionada

10 La prostatitis es un trastorno inflamatorio de la próstata, que sufren cerca del 50 por ciento de todos los hombres en alguna etapa de su vida. La prostatitis crónica no bacteriana implica inflamación de la glándula de la próstata y afecta normalmente a hombres de todas las edades. Puede causar el síndrome crónico de dolor pélvico (CPPS), problemas urinarios, incluyendo malestar y dolor, frecuencia y necesidad aumentadas, o problemas de vaciado de la vejiga.

15 En un entorno hormonal adecuado, con andrógenos presentes, la prostatitis crónica no bacteriana puede progresar a un sobre crecimiento de la próstata (hiperplasia prostática benigna ("BPH")), y al cáncer de próstata.

20 Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno ("SERMs") son compuestos que se unen a los receptores de estrógeno en distintos tejidos pero ejerciendo ya sean efectos antagonistas o agonistas. Los compuestos como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, bazedoxifeno, ospemifeno y fispemifeno son SERMs típicos. Comparten algunas características comunes como ser antiestrogénicos en el cáncer de pecho o estrogénicos en el hueso, mientras en otros órganos presentan varios grados de propiedades estrogénicas o antiestrogénicas. En el tracto urinario, parecen prevalecer las propiedades antiestrogénicas.

25 Modelos experimentales han mostrado que los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs) pueden ser útiles para tratar o prevenir los síntomas del tracto urinario inferior (LUTS). Está totalmente descrito un método para el tratamiento o prevención de los síntomas del tracto urinario inferior causados por disfunción del esfínter uretral, incluyendo prostatitis no bacteriana, con SERMs en la solicitud de Patente de EE.UU. N° 10/454.823 (N° de publicación US2004/0248989 A1).

La Patente de EE.UU. N°5.972.921 muestra el tratamiento de la disfunción del esfínter uretral, que causa LUTS, con inhibidores de la aromatasa.

30 La base para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario con SERMs o inhibidores de la aromatasa es la observación de que un incremento de la proporción de estradiol a testosterona conlleva al desarrollo de la disfunción del esfínter uretral, que ocasiona LUTS. Sin embargo, aunque la prostatitis crónica no bacteriana con dolor pélvico puede algunas veces estar asociada con disfunción del esfínter uretral, no se ha demostrado con anterioridad que la causa de la prostatitis crónica no bacteriana sea dependiente de estrógeno.

35 En los hombres, la obstrucción de la uretra por hiperplasia prostática benigna (BPH), un agrandamiento benigno de la próstata, se considera con frecuencia que es la causa mayor de LUTS. Sin embargo, varios estudios han mostrado que hay solamente una débil correlación entre el agrandamiento de la próstata, la obstrucción y el LUTS.

### Compendio de la invención

40 Ahora se ha encontrado que la prostatitis crónica no bacteriana es dependiente de estrógeno. La proporción de concentración entre andrógeno y estrógeno en ratas Noble adultas origina prostatitis no bacteriana como un efecto directo en la próstata sin disfunción simultánea del esfínter uretral. La prostatitis en ratas se determina mediante observación de las células inflamatorias, y se ha encontrado que la histología es similar a aquella en hombres.

45 Por consiguiente, la presente invención es el uso de fispemifeno en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la prostatitis crónica no bacteriana en hombres, en donde la prostatitis crónica no bacteriana no está asociada con disfunción del esfínter uretral. También se describen los tratamientos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de (i) un modulador selectivo del receptor de estrógeno que tiene efecto antiestrogénico en la próstata, (ii) un inhibidor de la aromatasa, y/o (iii) un anti-estrógeno, a un paciente necesitado del mismo.

50 También está descrito un método de prevención de la progresión de BPH y, cáncer de próstata. El desarrollo del sobre crecimiento del estroma (homólogo al sobre crecimiento del estroma en la BPH humana) y el desarrollo del cáncer de próstata están asociados con la duración a largo plazo de la prostatitis crónica. El tratamiento de la prostatitis crónica con SERMs, p. ej. fispemifeno, inhibidores de la aromatasa o antiestrogénicos, evitará la progresión de la BPH o el desarrollo de cáncer de próstata.

**Descripción detallada de la invención**

5 Los inventores han encontrado que los SERMs, como fispemifeno, antagonizan el efecto del estrógeno en la próstata y se puede utilizar por lo tanto para prevenir o tratar la prostatitis crónica no bacteriana. De manera similar, reducir la concentración de estrógeno en el cuerpo mediante el uso de inhibidores de la aromatasa, o mediante el uso de anti-estrógenos, se puede usar por lo tanto para tratar esta afección.

10 Para mostrar la influencia del incremento de la proporción de estrógeno a testosterona en la prostatitis crónica no bacteriana, se trataron un primer grupo de ratas Noble durante 6 semanas con testosterona (T) (240 µg/día) y estradiol (E2) (70 µg/día), para producir en los animales un perfil de T normal/ E2 alta. (La proporción de T/E2 era de 30 en el grupo de prueba comparado con 150 en los controles; la concentración de T era de 0,8 ng/ml comparada con 1,5 en el control; la concentración de E2 30 pg/ml comparada con 10 pg/ml en controles). Los animales presentaron prostatitis no bacteriana en ausencia de micción obstruida, y próstata de tamaño normal.

15 Para mostrar los efectos de una proporción más alta de estradiol, en un entorno de testosterona baja, se trataron ratas Noble durante 13 semanas con T (240 µg/ml) y E2 (70 µg/ml), presentando un perfil de T baja/E2 alta. (La proporción de T/E2 era de 1 a 10 en el grupo de prueba, comparado con 150 en los controles; la concentración de testosterona era de 100 pg/ml comparada con 1,5 ng/ml en el control; la concentración de estradiol era de 40-80 pg/ml comparado con 10 pg/ml en los controles). Los animales en este grupo presentaron prostatitis crónica no bacteriana, sin cambios urodinámicos significantes, y de nuevo en ausencia de micción obstruida. Los animales presentaron una próstata pequeña, pero con un sobre crecimiento del estroma similar a la hiperplasia prostática benigna en hombres.

20 Para demostrar los efectos de una proporción elevada de estradiol a testosterona en el contexto de un entorno de testosterona alta, se trató un tercer grupo de ratas Noble durante 13 semanas con T (800 µg/ml) y E2 (70 µg/ml). La proporción de T/E2 era de 75 en el grupo de prueba comparada con 150 en controles. La concentración de testosterona era de 4,5 ng/ml en el grupo de prueba comparada con 1,5 ng/ml en los controles. La concentración de estradiol era de 60 pg/ml comparada con 10 pg/ml de los controles. La próstata en estos animales era más grande de lo normal, presentando prostatitis crónica y lesiones precancerosas y carcinomas ductales de la próstata, sugestivos de una tendencia hacia el desarrollo de BPH y cáncer de próstata.

**Ejemplo de referencia**

30 Para demostrar el uso de un antagonista de estrógeno para tratar la prostatitis crónica no bacteriana, se trató un cuarto grupo de ratas durante 3 semanas con T (240 µg/día) y E2 (70 µg/día), y después de ello se administraron 2 dosis de un antagonista de estrógeno puro fulvestrant (5 mg/kg) en la tercera semana. El fulvestrant redujo significativamente la prostatitis comparado con el grupo control tratado con T y E2 solamente. Como la prostatitis se puede revertir mediante la administración de un antiestrógeno, la afección se ve que es dependiente de estrógeno.

**Ejemplo según la invención**

35 Para demostrar el efecto antagonista de estrógeno del fispemifeno en la próstata, se castró un quinto grupo de ratas Noble y se trató durante tres semanas con fispemifeno a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg, con y sin administración concomitante de estradiol (70 µg/día). Se observó que el fispemifeno era un antagonista de estrógeno en la próstata, e inhibía de manera dependiente de dosis el efecto del estradiol en la próstata, medido por expresión de FRA2 o PR, que son marcadores susceptibles del efecto de estrógeno.

40 Se cree que dosis de 0,1 a 100 mg/kg de fispemifeno (u otro SERM) administradas a varones humanos por diversas rutas incluyendo, sin limitación, rutas oral, tópica, transdérmica, o subcutánea tendrán un efecto antagonista de estrógeno en la próstata para de tratar la prostatitis crónica no bacteriana y/o prevenir el desarrollo del BPH y del cáncer de próstata. Una dosis preferida es alrededor de 0,1 hasta alrededor de 10,0 mg/kg, con dosis diarias esperadas que se espera que estén en el rango de alrededor de 100 mg hasta alrededor de 300 mg por persona. Se cree que la ruta de administración oral es la más preferida. Formas de preparación adecuadas incluyen por ejemplo comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, suspensiones, y jarabes.

45

**REIVINDICACIONES**

1. El uso de fispemifeno en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la prostatitis crónica no bacteriana en hombres,

en donde dicha prostatitis crónica no bacteriana no está asociada con disfunción del esfínter uretral.

5 2. El uso de la reivindicación 1, en donde el fispemifeno está en una cantidad en un intervalo de alrededor de 0,1 hasta alrededor de 100 mg/kg de peso corporal.