



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 38/23 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0061864
(43) 공개일자 2007년06월14일

(21) 출원번호 10-2007-7008224

(22) 출원일자 2007년04월11일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년04월11일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/010892

(87) 국제공개번호 WO 2006/040114

국제출원일자 2005년10월10일

국제공개일자 2006년04월20일

(30) 우선권주장 0422644.5 2004년10월12일 영국(GB)

(71) 출원인 노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
노르딕 바이오사이언스 에이/에스
덴마크 디케이-2730 헬레브, 헬레브 호베드가데 207

(72) 발명자 아즈리아, 모이스
스위스 체하-4054 바젤 분데스플라츠 6
크리스티안센, 클라우스
덴마크 데카-2750 발레롭 발레롭 뷔베이 222 체체베에르에이 / 에스

(74) 대리인 김영
장수길

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 유기 화합물의 용도

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 칼시토닌 뼈 성장에 있어서 그의 용도에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 새로운 골 형성이 필요한 환자에게서 골 형성을 촉진하기 위한 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

유효량의 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌을 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 중증 형태의 골 손실 질환 환자에게서 중증 형태의 골 손실 질환을 치료하기 위한 방법.

청구항 2.

중증 형태의 골 손실 질환 치료용 약제의 제조에 있어서 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 용도.

청구항 3.

활성제로서 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌을 포함하는, 중증 형태의 골 손실 질환의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 중증 형태의 골다공증인 방법, 용도 또는 제약 조성물.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 폐경후 여성의 중증 골다공증인 방법, 용도 또는 제약 조성물.

청구항 6.

2.5 mg 미만의 연어 칼시토닌을 포함하는 골다공증 치료용 약제를 제조하기 위한 경구 제약 조성물의 용도.

청구항 7.

제6항에 있어서, 상기 조성물이 0.4 mg 내지 1.0 mg의 연어 칼시토닌을 포함하는 용도.

청구항 8.

2.5 mg 미만의 연어 칼시토닌을 포함하는 중증 골다공증 치료용 약제를 제조하기 위한 경구 제약 조성물의 용도.

청구항 9.

2.5 mg 미만의 연어 칼시토닌을 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 골다공증 환자에게서 골다공증을 치료하기 위한 방법.

청구항 10.

2.5 mg 미만의 연어 칼시토닌을 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 중증 골다공증 환자에게서 중증 골다공증을 치료하기 위한 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 일반적으로 뼈 성장에 있어서 칼시토닌 및 그의 용도에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 새로운 골 형성이 필요한 환자에게서 골 형성을 촉진하기 위한 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 용도에 관한 것이다.

배경기술

본 발명의 칼시토닌, 예를 들어 연어, (Asu-1, 7) 뱀장어 또는 인간 칼시토닌은 포유류 갑상선의 부엽 세포 및 새와 물고기의 후새선(ultimobranchial gland)에서 분비되는 장쇄 폴리펩티드 호르몬인 화합물이다. 칼시토닌은 파골세포의 뼈 부착 및 효소성 분해를 포함하는 파골세포성 골 흡수(bone resorption)의 강력한 억제제로 주로 알려져 있다. 예를 들어, 무작위 임상 연구 결과에 의하면, 연어 칼시토닌(sCT)을 장기간 투여하면 뼈 손실을 예방하고, 척추(육주상) 골량을 증가시키며, 폐경후 여성의 골절 위험을 감소시키는 것으로 나타났다(Chesnut CH et al., 2000, PROOF Study Group. Am J Med 109: 267-76; Trovas GP et al., 2002, J Bone Miner Res 17: 521-7; Reginster JY et al., 1994, Eur J Clin Invest 24: 565-9; Overgaard K et al., 1992, BMJ 305: 556-61 ; Overgaard K, 1994, Calcif Tissue Int 55: 82-86).

골격은 새로운 뼈를 만드는 조골세포와 뼈를 파괴하거나 흡수시키는 파골세포 간의 균형에 의해 계속적으로 리모델링되고 있다. 일부 질병 증상 및 노령에서는 골 형성과 흡수 간의 균형이 깨어져, 뼈가 더 빠른 속도로 제거된다. 이러한 흡수 불균형이 장기간 지속되면, 뼈 구조가 더 약해지고 골절 위험이 높아지게 된다.

본 발명에 따르면, 놀랍게도 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌은 임상 연구(실시예 1 참조)에서 골 흡수 마커만을 억제하고 골 형성 마커는 변화없이 남아있기 때문에, 전체적으로 골 형성 효과를 발휘하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 발견은 골 형성 마커 뿐만 아니라 골 흡수의 혈장 수준을 감소시키는 비스포스포네이트라 불리는 일군의 화합물과는 대조적이다 (Garnero P et al., Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS study. J. Bone Miner. Res. 1996, 11(10):1531-38).

따라서, 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌은 특히, 예컨대 골다공증, 골감소증, 중양(특히, 중양 침윤 및 골 전이(BM)), 중양-유도성 고칼슘혈증(TIH) 및 다발성 골수종(MM)을 비롯한 중증 형태의 다양한 골 손실 장애의 치료에 유용하다.

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명은 유효량의 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌을 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 중증 형태의 골 손실 질환 환자에게서 중증 형태의 골 손실 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

따라서, 본 발명은 유효량의 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌을 투여하는 것을 포함하는, 새로운 골 형성이 필요한 환자에게서 새로운 골 형성을 촉진하기 위한 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 포유류, 예를 들어 인간에게서 새로운 골 형성을 촉진하기 위한 약제의 제조에 있어서 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 용도를 제공한다.

본 발명은 또한, 포유류, 예를 들어 인간의 중증 형태의 골 손실 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 용도를 제공한다.

본 발명은 또한, 포유류, 예를 들어 인간의 중증 형태의 골 손실 질환의 치료에 있어서 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 용도를 추가로 제공한다.

본 발명은 또한, 포유류, 예를 들어 인간에게서 새로운 골 형성을 촉진함에 있어서 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 용도를 추가로 제공한다.

바람직하게는, 본 발명은 전체적으로 골 성장 효과를 얻기 위해 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌이 사용되는 질병 및 의학적 증상의 치료에 사용된다. 예를 들어, 본 발명은 예컨대 부적절한 골 대사의 결과로서의 과도하거나 부적절한 골 손실과 관련된 질병 및 증상의 치료에 사용될 수 있다. 그러한 질병 및 증상의 예로서 중증 형태의 양성 질병 및 증상, 예를 들어 다양한 유래의 골다공증, 척추 질환; 및 특히 악성 질환, 예컨대 MM과 TIH 및 다양한 암들, 예를 들어 유방암, 전립선암, 폐암, 신장암, 난소암 또는 골육종과 관련된 BM이 포함된다. 일반적으로, 본 발명은 예를 들어, 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌이 뼈 골절 치료, 골 괴사 또는 보철물 이완(loosening)의 치료에 사용될 경우, 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토

닌이 사용될 수 있는 다른 경우에도 중증 골 손실 질환의 치료에 사용될 수 있다. 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌은 골다공증, 골관절염, 및 기타 염증성 관절염증을 비롯한 중증 형태의 골 대사 질환의 치료, 및 나이와 관련된 골 손실, 특히 치주 질환을 비롯한 전반적인 골 손실의 치료에 특히 유용하다.

따라서, 본 발명은 포유류, 바람직하게는 포유류, 예를 들어 인간, 보다 바람직하게는 골다공증, 예를 들어 중증 골다공증에 걸릴 위험이 있거나 걸린 폐경기후 여성에서 뼈 골절, 바람직하게는 척추 및 대퇴뼈 골절의 위험을 감소시키기 위한 약제를 제조하기 위한 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 용도에 관한 것이다. 약제는 잠재적 외상 부위 또는 실질적 외상 부위의 강인성 및(또는) 단단함을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 외상은 일반적으로 골절, 수술 외상, 관절 대치, 정형외과 시술 등을 포함한다. 뼈의 강인성 및(또는) 단단함의 증가는 일반적으로 각각의 뼈, 예를 들어 척추골 및 긴 뼈의 골막하 부위의 미네랄 밀도의 증가, 뼈 강도의 증가 등을 포함한다. 골절 발생의 감소는 일반적으로, 치료를 받지 않은 대조군 집단에 비해 피험자에서 골절 발생의 가능성 또는 실제 골절 발생이 감소하는 것을 포함한다. 또한, 대퇴골 미네랄 밀도로 뼈 골절에 대한 장기간의 위험성을 일반적으로 예측할 수 있다(Melton et al, J. of Bone and Miner Res, 2003; 18(2):312-318).

본 발명의 용도 및 방법은, 예를 들어 골 전이 또는 과도한 골 흡수의 발생을 예방하거나 억제하기 위해, 그리고 류마티스 관절염 및 골관절염과 같은 염증성 질환, 뿐만 아니라 모든 형태의 골다공증 및 골감소증의 치료를 위해 비스포스포네이트가 사용되는 골 손실 질환에 대한 현존하는 치료법을 개선시킨다.

따라서, 본 발명에서 용어 "치료" 또는 "치료하다"는 중증 골 손실 질환의 치료 또는 처치, 특히 중증 골다공증의 치료 뿐만 아니라 보호적 또는 예방적 치료를 모두 지칭한다.

따라서, 본 발명의 특정 실시양태는 유효량의 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌을 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 중증 형태의 골 손실 질환 환자에게서 중증 형태의 골 손실 질환을 치료하기 위한 방법; 중증 형태의 골 손실 질환 치료용 약제의 제조에 있어서 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 용도; 또는 중증 형태의 골 손실 질환의 치료제로서 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 용도를 제공한다.

상기 증상들에 대해 적절한 용량은 물론, 예컨대 사용될 특정 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌, 숙주, 투여 방식, 및 치료되는 증상의 성질 및 심도에 따라 변화할 것이다. 그러나, 일반적으로 동물에서는 약 0.001 내지 약 0.1 mg/동물 체중 kg의 1일 용량에서 만족스러운 결과가 얻어지는 것으로 나타난다. 더 큰 포유류, 예컨대 인간에서는, 바람직한 1일 용량은 본 발명에 따른 화합물 약 0.01 내지 약 10 mg 범위이고, 이는 예를 들어, 하루에 4회 이하로 나누어 편리하게 투여된다. 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌은 임의의 일반적인 방식, 예컨대 경구로, 예를 들어 정제 또는 캡슐의 형태로, 또는 비경구로, 예를 들어 주사액 또는 용액의 형태로 투여될 수 있다.

다른 면에서, 본 발명은 골다공증 및(또는) 중증 골다공증 치료용 약제를 제조하기 위한 경구 투여 제약 조성물의 용도를 제공하고, 상기 조성물은 0.1 내지 3 mg의 연어 칼시토닌을 포함한다. 보다 바람직하게는, 상기 제약 조성물은 2.5 mg 미만의 화합물 A, 예를 들어 0.1 내지 2.5 mg, 바람직하게는 0.15 mg, 0.4 mg, 0.8 mg, 1.0 mg, 또는 2.5 mg의 화합물 A를 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 상기 제약 조성물은 0.4 mg 내지 1 mg의 화합물 A, 예를 들어 0.8 mg의 화합물 A를 포함한다. 별법으로, 본 발명은 0.1 내지 3 mg의 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌을 투여하는 것을 포함하는, 골다공증 및(또는) 중증 골다공증의 치료가 필요한 환자에게서 골다공증 및(또는) 중증 골다공증을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 보다 바람직한 치료 방법은, 2.5 mg의 화합물 A, 예를 들어 0.1 내지 2.5 mg, 바람직하게는 0.15 mg, 0.4 mg, 0.8 mg, 1.0 mg, 또는 2.5 mg의 화합물 A의 투여를 포함하는 것이다. 더욱 더 바람직한 것은, 0.4 mg 내지 1 mg의 화합물 A, 예를 들어 0.8 mg의 화합물 A를 포함하는 치료 방법이다.

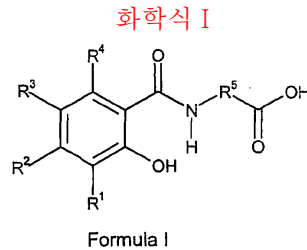
본 발명은 또한, 하나 이상의 제약학상 담체 또는 희석제와 함께 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌을 포함하는, 중증 형태의 골 손실 질환의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 단위 투여 형태는 예를 들어 약 0.1 내지 약 3 mg, 바람직하게는 0.4 내지 1.0 mg의 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌을 포함할 수 있다.

칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 경구 전달은, 편리하고, 상대적으로 쉬우며, 일반적으로 통증이 없어, 다른 전달 방식에 비해 상대적으로 환자 순응도가 높으므로, 일반적으로 최상의 전달 경로이다. 그러나, 생물학적, 화학적 및 물리적 장벽, 예를 들어 위장관에서의 변화하는 pH, 강력한 소화 효소, 및 위장관 막에 대한 활성제의 불투과성으로 인하여, 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌을 포유류에 경구 전달하는 것은 문제가 있는데, 예컨대 포유류 갑상선의 부여포 세포 및 새와

물고기의 후새선(ultimobranchial gland)에서 분비되는 장쇄 폴리펩티드 호르몬인 칼시토닌을 경구 전달하는 것은, 적어도 부분적으로는, 위장관 내에서 칼시토닌의 불충분한 안정성, 뿐만 아니라 칼시토닌이 장벽을 통해 혈류로 쉽게 전달될 수 없다는 점으로 인해 어려운 것으로 입증되었다.

미국특허 제5,773,647호 및 제5,866,536호는 활성제, 예를 들어 헤파린 및 칼시토닌을 변형 아미노산, 예를 들어 N-(5-클로로살리실로일)-8-아미노카프릴산(5-CNAC), N-(10-[2-히드록시벤조일]아미노)데칸산(SNAD), 및 N-(8-[2-히드록시벤조일]아미노)카프릴산(SNAC)과 함께 경구 전달하기 위한 조성물에 대해 기술하고 있다. 또한, WO 00/059863은 하기 화학식 I의 이나트륨염을 개시하고 있는데,

그의 수화물 및 용매화물이 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌과 같은 활성제의 경구 전달에 특히 효과가 있다.



여기서,

R^1, R^2, R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, $-OH$, $-NR^6R^7$, 할로젠, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이고;

R^5 는 치환 또는 비치환된 C_2-C_{16} 알킬렌, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{16} 알케닐렌, 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬(아릴렌), 또는 치환 또는 비치환된 아릴(C_1-C_{12} 알킬렌)이고;

R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 산소, 또는 C_1-C_4 알킬이다.

칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌은 단독 활성 성분으로서, 또는 예컨대 보강제로서 다른 치료제(기타 약제)와 함께 투여될 수 있다. 기타 약제의 예로서는 골-흡수 질병, 신생물성 질환, 관절염, 고농도의 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 존재에 의해 악화되는 질환, 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 존재에 의해 개선되는 활성 또는 질환을 치료 또는 예방하는데 유용한 약제; 골 세포에서 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 기능을 활성화하는데 유용한 약제; 암세포에서 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 기능을 억제하는데 유용한 약제; 세포에서 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 발현을 억제하는데 유용한 약제; 및 신생물성 세포의 성장을 억제하는데 유용한 약제가 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 기타 약제는 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 투여 전에, 후에, 또는 그와 동시에 투여될 수 있다. 상기 실시양태에서, 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌이 환자에 대해 그 치료 효과를 발휘하는 시간은, 기타 약제가 환자에 대해 그 치료 효과를 나타내는 시간과 중복된다.

하나의 실시양태에서, 기타 약제는 골-손실 질환(예를 들어, 골다공증)의 치료 또는 예방에 유용한 것이다. 골-손실 질환의 치료 또는 예방에 유용한 기타 약제로서는, 기타 칼시토닌, (Asu-1, 7) 뱀장어 또는 인간 칼시토닌, 비스포스포네이트(예를 들어, 에티드로네이트, 파미드로네이트, 알렌드로네이트, 리세드로네이트, 졸레드론산, 이반드로네이트, 클로드로네이트 또는 틸루드로네이트), 선택적 에스트로겐 수용체 조절자(SERMs), 예컨대 타목시펜, 랄록시펜, 메드록시프로게스테론, 다니졸 및 게스트리논, 부갑상선 호르몬("PTH") 또는 그의 단편 혹은 유사체, 내인성 PTH를 방출시키는 화합물(예를 들어, PTH 방출 화합물), 및 칼시토닌 단편 또는 그의 유사체가 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

다른 실시양태에서, 기타 약제는 신생물성 질환의 치료 또는 예방에 유용한 것이다. 하나의 실시양태에서, 다른 치료제는 암(예를 들어, 유방암, 난소암, 자궁암, 전립선암 또는 시상하부암)의 치료 또는 예방에 유용한 것이다. 암 또는 신생물성 질환의 치료 또는 예방에 유용한 기타 치료제로서는 알킬화제(예를 들어, 나이트로소우레아), 대사길항제(예를 들어, 메트트렉세이트 또는 히드록시우레아), 에토포시드, 캄파테신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노루비신, 콜히친, 이리노테칸,

캄프토테신, 시클로포스파미드, 5-플루오로우라실, 시스플라티늄, 카르보플라틴, 메토티렉세이트, 트리메트렉세이트, 에르비록스, 탈리도마이드, 탁솔, 빈카 알칼로이드(예를 들어, 비노렐빈 또는 빈크리스틴) 또는 마이크로튜불 안정화제(예를 들어, 에포틸론)가 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

암의 치료 또는 예방에 유용한 기타 약제의 추가적인 예로서는 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스페롤린; 아자사이티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조테파; 바이칼루타미드; 바이산트렌 히드로클로라이드; 비스나피드 디메실레이트; 바이젤레신; 블레오마이신 술페이트; 브레퀴나르 소듐; 브로피리민; 부술판; 각티노마이신; 칼루스테론; 카라세마이드; 카라베티메르; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 히드로클로라이드; 카르젤레신; 세테핑골; 클로람부실; 시롤레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 히드로클로라이드; 데시타빈; 텍소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 히드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로니틴 히드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 히드로클로라이드; 에르블로졸; 예소루비신 히드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 소듐; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 히드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티니드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 소듐; 켈시타빈; 켈시타빈 히드로클로라이드; 히드록시우레아; 이다루비신 히드로클로라이드; 이포스파미드; 일모포신; imiDs; 인터류킨 II(재조합 인터류킨 II, 또는 rIL2를 포함), 인터페론-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 히드로클로라이드; 란레오타이드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤라이드 아세테이트; 리아로졸 히드로클로라이드; 로메트렉솔 소듐; 로무스틴; 로소크산트론 히드로클로라이드; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로르에타민 히드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렐케스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 메르캅토프린; 메토티렉세이트; 메토티렉세이트 소듐; 메토프린; 메투레데파; 미틴도마이드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토탈신; 미토마이신; 미토스파; 미토탄; 미토크산트론 히드로클로라이드; 미코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 페가스파르가세; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페포로마이신 술페이트; 피포스파미드; 피포브로만; 피포술판; 피로크산트론 히드로클로라이드; 플라카마이신; 플로메스탄; 포르피머 소듐; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 히드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 히드로클로라이드; 피라조푸린; 리보프린; 로글레티미드; 사핑골; 사핑골 히드로클로라이드; SelCid; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 소듐; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 술로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔로크산트론 히드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포시드; 테록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 테모졸로마이드; 테모다르; 티오테파; 티아조푸린; 티라과자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토텔린; 튜블로졸 히드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레테파; 바프레오타이드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 술페이트; 빈크리스틴 술페이트; 빈데신; 빈데신 술페이트; 비네피딘 술페이트; 빈글리시네이트 술페이트; 빈류로신 술페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 술페이트; 빈조리딘 술페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 히드로클로라이드가 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

암의 치료 또는 예방에 유용한 기타 약제로서는 20-에피-1,25 디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실폴벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레볼린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐라이드; 아나스트로졸; 안드로그라포라이드; 혈관신생 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 항-배측 형태발생 단백질-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1); 항안드로젠, 전립선암중; 항에스트로젠; 항네오플라스톤; 아피디콜린 글리시네이트; 아포토시스 유전자 조절자; 아포토시스 조절자; 아푸린산; ara-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 디아미나제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린스; 벤조피라논, 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타글라마이신 B; 베타글루타민; bFGF 억제제; 바이칼루타미드; 바이산트렌; 비스아지리디닐스퍼민; 비스나피드; 비스트라텐 A; 바이젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 술폰시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토테신 유도체; 카나리폭스 IL-2; 카페시타빈; 카르복사미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유도 억제제; 카르젤레신; 카세인 키나제 억제제(ICOS); 세포 주기 억제제(예를 들어, 플라보피리돌 A, 트리프로스타틴 B, p19ink4D); 사이클린-의존성 키나제 억제제(예를 들어, 로스코비틴, 울로뮤신 및 푸린 유사체); MAP 키나제 억제제(CNI-1493); 카스타노스퍼민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로린스; 클로로퀴놀린 술폰아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립토파이신 8; 크립토파이신 A 유도체; 큐라신 A; 시클로펜탄트라퀴논; 시클로플라탐; 시페마이신; 시타라빈 옥스포세이트; 세포용해성 인자; 사이토스타틴; 다클릭시맷; 데시타빈; 디히드로디렘닌 B; 데슬로렐린; 텍사메타손; 텍시포스파미드; 텍스라죽산; 텍스베라파밀; 디아지쿠온; 디렘닌 B; 디독스; 디에틸노르스퍼민; 디히드로-5-아자사이티딘; 디

히드로락술, 9-; 디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도세탁셀; 도쿄사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비놀; 듀오카르마이신 SA; 에브셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로맘; 에플로니틴; 엘레넬; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테라이드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 포스포이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티나이드; 필그라스티미; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레젤라스타틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 히드로클로라이드; 포르페니맥스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 질산갈륨; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 억제제; 쟈시타빈; 글루타치온 억제제; 헵솔팜; 헤레굴린; 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 하이페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일모스타트; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극성 펩티드; 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 억제제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터류킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로프락트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀라이드; 카할라리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오타이드; 레이나마이신; 레노그라스티미; 렌티난 술페이트; 렙톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤리드+ 에스트로겐+ 프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친지질성 이당류 펩티드; 친지질성 백금 화합물; 리쏘클리나마이드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로소크산트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토테칸; 류테튬 텍사피린; 리소필린; 용해성 펩티드; 메이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴리신 억제제; 매트릭스 금속단백분해효소 억제제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오나제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스탐; 미스매치 이중가닥 RNA; 미토구아존; 미토락툴; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유모세포 성장 인자-사포린; 미토크산트론; 모파로텐; 몰그라모스탐; 모노클로날 항체, 인간 용모성 고나도트로핀; 모노포스포릴 지질 A+ 미코박테리아 세포벽 sk; 모피다몰; 다중 약물 내성 유전자 억제제; 다중 종양 억제자 1-계 치료; 머스타드 항암제; 미카페옥사이드 B; 미코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스탐; 날록손+ 펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스티미; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 중성 엔도펩티다제; 닐루타미드; 니사마이신; 산화질소 조정자; 니트록사이드 항산화제; 니트룰린; O6-벤질구아닌; 옥트레오타이드; 오키세논; 올리고뉴클레오타이드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 사이토카인 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 파클리탁셀; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도제; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파르가세; 펠데신; 펜토산 폴리술페이트 소듐; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페릴릴 알코올; 펜아지노마이신; 페닐아세테이트; 포스포타제 억제제; 피시마닐; 필로카르핀 히드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노젠 활성화제 억제제; 백금 복합체; 백금 화합물; 백금-트리아민 복합체; 포르피머 소듐; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 억제제; 단백질 A-계 면역 조정자; 단백질 키나제 C 억제제; 단백질 키나제 C 억제제, 미세조류; 단백질 티로신 포스포타제 억제제; 푸린 뉴클레오시드 포스포릴라제 억제제; 푸르푸린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 컨쥬게이트; raf 길항제; 탈티트렉세드; 라모세트론; 레티노산(예를 들어, 9-시스 RA); 히스톤 디아세틸라제 억제제(예를 들어, 부티르산나트륨, 수베로일아닐리드 히드록삼산); TRAIL; ras 파네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 레텔립틴 디메틸레이트; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레틴아미드; 로글레티미드; 로히투킨; 로무르타이드; 로퀴니맥스; 루비기논 B1; 루복살; 사핑골; 사인토펜; SarCNU; 사코피톨 A; 사르그라모스탐; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 세네센스 유도 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오타이드; 신호 전달 억제제; 신호 전달 조정자; 단일 사슬 항원 결합 단백질; 시조피란; 소부족산; 소듐 보로캡테이트; 소듐 페닐아세테이트; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스폰지스타틴 1; 스쿠알라민; 줄기세포 억제제; 줄기세포 분열 억제제; 스티피아미드; 스트로멜리신 억제제; 술폰노신; 초활성 혈관작용성 장 펩티드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스와니소닌; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메트요오다이드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔루르아피릴륨; 텔로머라제 억제제; 테모포르핀; 테모졸로마이드; 테니포시드; 테트라클로로데카옥사이드; 테트라조민; 탈리블라스타틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 작용제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티푸로푸린; 티라파자민; 티타노센 바이클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 전능성 줄기세포 인자; 번역 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트립토헤린; 트로피세트론; 투로스테라이드; 티로신 키나제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 유베니맥스; 비뇨생식동-유래 성장 억제 인자; 유로키나제 수용체 길항제; 바프레오타이드; 바리올린 B; 벡터 시스템, 적혈구 유전자 치료; 벨라레솔; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈크살틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질아스코르브; 및 지노스타틴 자극제가 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 바람직한 추가의 항암제는 5-플루오로우라실 및 류코보린이다.

상기한 본 발명에 따르면, 다음과 같은 또한 추가의 면이 제공된다: 치료적 유효량의 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌과, 상기 예를 들어 언급한 바와 같은 골 손실 질환에 대한 치료제인 제2 약물 성분 하나 이상을 공동-투여, 예를 들어 동시에, 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 정의한 바와 같은 방법.

또는, 치료적 유효량의 a) 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌, 및 b) 상기 예를 들어 언급한 바와 같은 골 손실 질환에 대한 치료제들로부터 선택되는 제2 성분 하나 이상을 포함하는 치료적 조합, 예컨대 키트(=팩키징). 키트는 투여 지시서를 포함

할 수 있는데, 예를 들어 연어 칼시토닌은 0.1 mg 내지 2.5 mg 양의 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌으로, 바람직하게는 0.4 mg 내지 1.0 mg 양의 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌으로 복용해야 한다는 내용이 기재된 지시서를 포함할 수 있다.

칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌을 골 손실 질환에 대한 다른 치료제와 함께 투여할 경우에는, 함께 투여되는 조합 화합물의 용량은 물론 함께 사용되는 약물의 형태에 따라, 예컨대 비스포스포네이트, SERMs, 칼시토닌, PTH, PTH 단편 또는 PTH 유사체인지, 혹은 그 이외의 것인지에 따라, 사용되는 특정 약물에 따라, 치료되는 증상 등에 따라 변화할 것이다. 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌, 및 제2 약물 성분을 포함하는 제약 조성물은 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 임의의 통상적인 경로, 예컨대 비경구로, 예를 들어 주사액(예를 들어, 줄레드론산에 대해) 또는 현탁액의 형태로, 혹은 장관내로 투여될 수 있고, 바람직하게는 경구로(예를 들어, 화합물 A에 대해, 상기 참조), 예를 들어 정제 또는 캡슐의 형태로 투여될 수 있다.

칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌과 관련하여 용어 "유효량"은, 골 손실 질환, 특히 중증 골 손실 질환, 바람직하게는 중증 골다공증, 바람직하게는 폐경후 여성의 중증 골다공증, 신생물성 질환, 관절염, 카텝신 K 활성의 존재에 의해 악화되는 질환, 또는 카텝신 K 억제제의 존재에 의해 개선되는 질환을 치료할 수 있는 양; 골 세포에서 카텝신 K의 기능을 활성화할 수 있는 양; 암세포에서 카텝신 K의 기능을 억제할 수 있는 양; 세포에서 카텝신 K의 발현을 억제할 수 있는 양; 또는 신생물성 세포의 성장을 억제할 수 있는 양을 의미한다.

다른 치료제와 관련하여 용어 "유효량"은, 골 감소 질환, 특히 중증 골 손실 질환, 바람직하게는 중증 골다공증, 바람직하게는 폐경후 여성의 중증 골다공증, 신생물성 질환, 관절염, 에스트로겐의 존재에 의해 악화되는 질환 또는 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 존재에 의해 개선되는 질환을 치료 또는 예방할 수 있는 양; 골 세포에서 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 기능을 활성화할 수 있는 양; 암세포에서 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 기능을 억제할 수 있는 양; 세포에서 칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌의 발현을 억제할 수 있는 양; 또는 신생물성 세포의 성장을 억제할 수 있는 양(칼시토닌, 예를 들어 연어 칼시토닌이 그의 치료적 또는 예방적 효과를 발휘하면서)을 의미한다.

용어 "중증 형태의 골 손실 질환"은 상기 정의된 바와 같은 골 손실 질환 중 하나의 중증 형태를 의미하거나, 또는 여러 가지 중증 형태의 골 손실 질환을 의미할 수 있다.

용어 "중증 골다공증"은 WHO에 따르는 것으로 이해해야 하고, 즉, 중증 골다공증은 골 미네랄 함량 수치가 젊은 성인에 대한 평균보다 2.5 SDs 이상 낮고, 소위 취약성 골절(약간의 외상의 결과로 발생하기 때문에, 골다공증과 관련될 것으로 추측되는 골절)이 하나 이상 있는 경우에 존재하는 것으로 생각된다.

용어 "골-미네랄 밀도" 또는 BMD는 뼈의 특정 영역에서 측정된 미네랄의 양을 의미한다. 미네랄이 많을수록 골 밀도가 높은 것이다. 미네랄은 그램으로 측정하며, 영역은 제곱 센티미터로 측정하고 - BMD는 제곱 센티미터 당 그램으로 기재한다.

용어 "T-스코어"는 35세 연령의 평균적인 건강한 젊은 성인 여성의 골 밀도와 비교한 것이다. T-스코어는 표준 편차(SD)라 불리는 통계학적 측정에 기초하는데, 이는 평균 스코어로부터의 차이를 반영한다.

"환자"는 인간을 비롯한 포유류와 같은 동물, 예를 들어 소, 원숭이, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 래트, 토끼 및 기니피그를 포함하지만 이에 한정되지는 않는 동물이고, 바람직하게는 인간이다.

본 발명을 또한, 하기 실시예로 예시적으로 기술한다.

실시예

실시예 1 남성에서의 혈청 CTX-I 및 경구 연어 칼시토닌

혈청 CTX-I, 또는 CrossLaps[®](노르딕 바이오사이언스 다이아그노스틱스 A/S, 카탈로그 넘버 4CRL4000)는 골 흡수의 정량적 분석을 위한 효소-면역검정법으로서, FDA의 승인을 받았다. 이는 타입 I 콜라겐의 C-텔로펩티드로부터 유래된 EKAHD-β-GGR 아미노산 서열에 대해 고도로 특이적인 2개의 모노클로날 항체에 기초하고 있다. 아스파르트산 잔기(D)는 β-이성체화되어 있다. 스트렙타비딘으로 코팅된 적절한 마이크로타이터 웰 내에 표준, 대조군, 또는 미지의 혈청 샘플을 피펫팅한 후, 비오틴화 항체와 퍼옥시다제-컨쥬게이트된 항체의 혼합물을 가했다. 그 후, CTX 항원, 비오틴화 항체 및

퍼옥시다제-컨쥬게이트된 항체 간의 복합체를 형성시키는데, 이 복합체는 비오틴화 항체에 의해 스트렙타비딘 표면에 결합한다. 실온에서 1단계 인큐베이션한 후, 웰을 비우고 세척했다. 색소성 기질을 첨가하고 황산을 첨가하여 발색 반응을 중지시켰다. 마지막으로, 흡광도를 측정했다.

CTX-I의 혈청 수준에 대한 경구 연어 칼시토닌(SCT)의 영향은, 연구 참가자들(8명의 남성 자원자)을 5-기간 크로스오버 설계로 3회의 SCT 단일 투여, SCT의 혈청 정맥내 주입, 또는 위약군으로 무작위화하여 조사했다(본 연구는 문헌 [Buchlin et al., J Bone Miner Res., (2002);17:1478-1485]에 상세하게 기재되어 있다).

혈청 CTX-I은 경구 및 iv SCT 후에 현저한 용량-의존적인 골 흡수 억제를 보였고, 치료 후 2-4시간 후에 최저점에 도달했으며, 24시간 후에 치료전 수준으로 서서히 돌아왔다.

실시예 2 폐경후 여성에서 혈청 CTX-I/N-MID 오스테오칼신 및 경구 칼시토닌

N-MID[®] 오스테오칼신 ELISA(노르딕 바이오사이언스 다이아그노스틱스 A/S, 카탈로그 넘버 3OSC4000)는 골 형성의 정량적 분석을 위한 효소 면역흡착 검정법으로서, FDA의 승인을 받았다. 이는 인간 오스테오칼신에 대해 고도로 특이적인 2개의 모노클로날 항체(Mabs)의 사용에 기초한다. 중간부위(아미노산 20-29)를 인식하는 항체를 포획 항체로 사용하고, 검출을 위해 N-말단 영역(아미노산 10-16)을 인식하는 퍼옥시다제 컨쥬게이트된 항체를 사용한다. 완전한 오스테오칼신(아미노산 1-49) 이외에, N-말단-Mid 단편(아미노산 1-43)도 검출했다. 스트렙타비딘으로 코팅된 적절한 마이크로타이 터 웰 내에 표준, 대조군, 또는 미지의 샘플을 피펫팅했다. 그 다음, 비오틴화 항체와 퍼옥시다제-컨쥬게이트된 항체의 혼합물을 첨가했다. 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한 후, 웰을 세척하고, 색소성 기질을 첨가하고, 황산을 첨가하여 발색 반응을 중지시켰다. 마지막으로, 흡광도를 측정했다.

55-85세의 연구 참가자 277명을 포함하는 다중-센터, 무작위화, 이중맹검, 위약군-조절된, 용량-랭킹 임상 시험에서, 폐경후 여성에서 SCT에 대한 혈청 CTX-I 및 N-MID[®] 오스테오칼신의 반응을 조사했다(본 연구는 문헌[Tanko et al., J Bone Miner Res., 인쇄]에 상세히 기재되어 있다). 연구 참가자들에게는 3개월 동안 활성 치료제(1일 용량 0.15, 0.4, 1.0, 또는 2.5 mg, 또는 하루 걸러 1.0 mg) 또는 위약을 투여하고, 약물 투여전 24시간 동안 및 투여 후 1개월 및 3개월에 자주 혈청 CTX-I 및 N-MID[®] 오스테오칼신을 측정했다.

첫번째 투여 후, 혈청 CTX-I은 위약에 비해 용량-의존적으로 감소했다(기준선으로부터 -60.8 내지 -81.8%). 그러나, N-MID[®] 오스테오칼신의 변화는 현저하지 않은 채로 유지되었다. 이들 데이터는 SCT가 골 형성을 유지하면서 골 흡수를 억제함을 시사한다.