



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월04일  
(11) 등록번호 10-2712911  
(24) 등록일자 2024년09월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/565 (2006.01) A61K 31/585 (2006.01)  
A61P 15/00 (2006.01) A61P 15/18 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/565 (2013.01)  
A61K 31/585 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7035524(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2016년10월28일  
심사청구일자 2022년10월12일
- (85) 번역문제출일자 2022년10월12일  
(65) 공개번호 10-2022-0144885  
(43) 공개일자 2022년10월27일  
(62) 원출원 특허 10-2019-7015235  
원출원일자(국제) 2016년10월28일  
심사청구일자 2021년10월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/076104  
(87) 국제공개번호 WO 2018/065076  
국제공개일자 2018년04월12일
- (56) 선행기술조사문헌  
W02012055840 A1\*  
Contraception 95 (2017) 140-147\*  
J Pediatr Adolesc Gynecol 29 (2016) 143-147\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
에스테트라, 소시에떼 아 레스폰서빌리떼 리미떼  
벨기에 비-4000 리에주 뒤 생 조르주 5
- (72) 발명자  
요스트, 모드  
벨기에 4000 리에주 5 뒤 생-조르주  
로신, 글라디스  
벨기에 4000 리에주 5 뒤 생-조르주
- (74) 대리인  
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 이동욱

(54) 발명의 명칭 월경통 및 생리통의 관리방법

(57) 요약

본 발명은 월경통의 관리방법에 관한 것으로, 바람직하게는 에스테트롤 및 에스테트롤-유사 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 에스트로겐 성분의 투여를 수반한다. 놀랍게도, 에스테트롤-유사 화합물은 단독으로 이용되는 경우 또는 프로게스토겐 성분과 병용되는 경우에서 월경통을 경감시킬 수 있는 것으로 밝혀졌는데, 이는 현재 이용 가능한 방법에 비해서 유리한 부작용 프로파일(side-effect profile) 및 다른 조성물과 함께 획득된 결과를 증가하는 정도이다.

(52) CPC특허분류

*A61P 15/00* (2018.01)

*A61P 15/18* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2023.05)

공지예외적용 : 있음

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

경구 피임에 사용하기 위한, 약 15 mg의 에스테트롤 및 1 내지 4 mg의 드로스피레논을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 약제학적 조성물의 투여는 정상 지혈 범위(normal hemostatic range)의 경계를 초과하는 지혈 변화를 야기하지 않는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 사용은 피험자에서 월경통 증상의 예방 또는 완화를 야기하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 사용은 피험자에서 정맥 혈전색전증(venous thromboembolic event; VTE) 발병 위험 증가의 예방을 야기하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 피험자에서 정맥 혈전색전증 발병 위험 증가는 다른 복합 경구 피임약에 비해 더 낮은 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

복합 경구 피임약을 사용한 피험자에서 정상 지혈 범위의 경계를 초과하는 지혈 변화를 방지하기 위한 약제학적 조성물로서, 약 15 mg의 에스테트롤 및 1 내지 4 mg의 드로스피레논을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 복합 경구 피임약을 사용한 피험자에서 월경통 증상의 예방 또는 완화를 야기하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제5항에 있어서, 복합 경구 피임약을 사용한 피험자에서 정맥 혈전색전증 발병 위험 증가의 예방을 야기하는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물의 투여에 대해서 상기 정상 지혈 범위의 경계를 초과하는 지혈 변화는 발생하지 않는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정상 지혈 범위는 집단의 95%가 속하는 예측 구간(prediction

interval)으로 정의되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지혈 변화는 하기 마커들 중 하나 이상에 기초하여 결정되는 것인, 약제학적 조성물: 성호르몬 결합 글로불린(Sex Hormone Binding Globulin; SHBG), 유리 조직 인자 경로 저해제(free tissue factor pathway inhibitor; free TFPI), 유리 및 전체 단백질-S, 단백질-S 활성화, 코르티코스테로이드 결합 글로불린(Corticosteroid Binding Globulin; CBG), 세룰로플라스민(Ceruloplasmin), 항트롬빈 III(antithrombin III), 활성화 단백질 C (activated protein C; APC) 저항성, 단백질-C 활성화, D-이량체, 프로트롬빈(Prothrombin), 프로트롬빈 단편 1+2, 인자 VII, 인자 VIII, 폰 빌레브란트 인자(von Willebrand factor), 인자 II, PAI-1, 조직형 플라스미노겐(tissue-type plasminogen; t-PA), 플라스미노겐, E-셀렉틴 (E-selectin), 및 피브리노겐.

#### 청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지혈 변화는 정상 지혈 범위와 비교할 때 단백질-S 또는 TFPI 수준의 변화에 기초하여 결정되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지혈 변화는 한 사이클의 치료 후에, 두 사이클의 치료 후에, 또는 세 사이클의 치료 후에 측정되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 약 3 mg의 드로스피레논을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 14

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에스테트롤은 에스테트롤 모노하이드레이트인 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 15

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 경구 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 16

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 각각 약 7일 내지 4일의 비투여 기간(administration-free period)을 수반하여, 적어도 21일 동안, 또는 24일 동안 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 17

삭제

## 청구항 18

삭제

## 청구항 19

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 사람에서 월경통의 증상을 완화하는 방법에 관한 것으로, 상기 사람에게 에스트로겐 성분의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 특히, 에스트로겐 성분은 본원에서 추가로 기술되는 에스테트롤 성분이고, 상기 방법은 현재 이용 가능한 방법에 비해서 유리한 부작용 프로파일을 향유한다.

### 배경 기술

[0002] 월경통은 생리(menses) 동안에 발생하는 반복성, 경련성 하복통(recurrent, crampy, lower abdominal pain)의 존재에 의해 특징화되는 의학적 질환이다. 대부분의 여성들은 첫번째 생리 기간(menstrual period)의 대개 4년 내지 5년 이내인 청소년기 동안에 월경통을 겪는다. 고통스러운 기간은 여성이 나이 들에 따라 덜 흔해진다. 임상적 목적으로, 월경통은 두 개의 넓은 범주로 나뉘는데, 원발성 월경통(primary dysmenorrhea)과 속발성 월경통(secondary dysmenorrhea)이다.

[0003] 원발성 월경통은 생리 동안에 발생하는 반복성, 경련성 하복통의 존재를 의미하며, 이러한 증상의 원인이 될 수 있는 입증 가능한 질병(demonstrable disease)은 없다.

[0004] 속발성 월경통은 동일한 임상적 특성을 가지나, 자궁내막증(endometriosis), 자궁선근증(adenomyosis), 또는 자궁근종(uterine fibroids)과 같은 이들 증상의 원인이 될 수 있는 질환을 앓는 여성에서 발생한다.

### 원발성 월경통

[0006] 가임기 여성(reproductive-aged women)의 50 내지 90 퍼센트가 고통스러운 생리 기간을 경험한 적 있다고 말한 것으로 알려져 있다. 이러한 여성의 대다수는 젊고, 원발성 월경통을 앓았다. 원발성 월경통의 유병률(prevalence)은 나이가 들수록 감소한다 (Sundell G. et al.; *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:588).

[0007] 원발성 월경통은 프로스타글란딘(prostaglandin) 합성 및 대사의 변화와 관련되어 있다. 생리 초반에 탈락(sloughing)하는 자궁내막으로부터 방출되는 프로스타글란딘은 수축의 유도에 중요한 역할을 한다 (Ylikorkala O, Dawood MY.; *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:833).

[0008] 통증은 생리 출혈 하루 내지 이틀 전에 시작하거나 또는 이의 개시(onset)와 함께 시작해서 12 내지 72시간 동안 점진적으로 약해진다. 이는 반복성이며, 전부는 아닐지라도, 대부분의 생리 사이클(menstrual cycle)에서 발생한다. 통증은 대개 경련성이고 간헐적으로 극심하나, 지속적인 둔통(dull ache)일 수 있다. 이는 대개 하복부(lower abdomen) 및 치골상부 영역(suprapubic area)에 국한된다. 통증이 대개 정중선(midline)에서 가장 강하나, 일부 여성은 중증 허리 통증(back pain) 및/또는 대퇴부 통증(thigh pain)을 또한 앓는다.

[0009] 통증의 중증도는 정도 내지 중증에 이른다 (아래의 표 1)(Andersch B, Milsom I.; *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:655).

[0010] 본원에서 이용된 "월경통 증상 등급"은 표 1에 제시된 평가를 적용하여 획득된 점수에 대응한다.

[0011] [표 1 - 월경통의 평가를 위한 구두 다차원 점수 체계 (Verbal multidimensional scoring system)]

등급	노동 능력	전신성 증상	진통제
<b>등급 0:</b> 월경이 고통스럽지 않고, 일상 활동이 영향을 받지 않음	영향을 받지 않음	없음	불필요
<b>등급 1:</b> 월경이 고통스러우나, 정상적인 활동을 거의 저해하지 않음; 진통제는 거의 필요 없음; 경도 통증(mild pain)	거의 영향을 받지 않음	없음	거의 불필요
<b>등급 2:</b> 일상 활동이 영향을 받음; 진통제가 필요하며 충분한 완화를 제공해서 학교 결석은 흔치 않음; 중등도 통증(moderate pain)	중등도로 영향을 받음	거의 없음	필요함
<b>등급 3:</b> 활동이 명백히 저해됨; 좋지 않은 진통제의 효과; 자율신경 증상 (두통, 피로, 구토, 및 설사); 중증 통증(severe pain)	명백히 저해됨	명백함	충지 않은 효과

[0012]

[0013]

원발성 월경통과 관련된 물리적 발견은 존재하지 않았고, 원발성 월경통이 영상 연구(imaging study)에 대한 비정상적인 발견 또는 임의의 실험실 이상(laboratory abnormality)과 관련 없다는 것을 유의하는 것은 중요하다. 그러므로, 진단은 환자가 통증의 원인이 될 수 있는 다른 질환의 징후를 가지지 않는다는 것을 확인해야 한다. 특히, 그 중에서도 자궁내막증(endometriosis), 자궁선근증(adenomyosis), 섬유종(fibroid), 난소낭종(ovarian cyst)과 같은 질환이 속발성 월경통과 관련되어 있다.

[0014]

#### 원발성 월경통에 대한 치료 선택

[0015]

비스테로이드 항염증제(Nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)가 일선의 치료로 고려된다 (Proctor M, Farquhar C; *Clin Evid* 2003; :1994 - Zhang WY, Li Wan Po A.; *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:780 - French L.; *Am Fam Physician* 2005; 71:285).

[0016]

NSAID는 생리의 개시(onset)에서 시작되어야 하고, 생리 사이클의 처음 하루 내지 이틀 동안에 또는 경련성 통증의 보통의 지속 동안에 계속되어야 한다. 중증 증상이 있는 환자는 생리의 개시 하루 내지 이틀 전에 NSAID 복용을 시작해야 한다.

[0017]

복합 경구 피임약(Combined Oral Contraceptive pill, COC)이 NSAID에 차도를 보이지 못하거나 또는 이를 견딜 수 없는 환자에게 주어질 수 있다 (Davis AR, et al.; *Obstet Gynecol* 2005; 106:97). COC는 배란(ovulation)을 억제함으로써 생리통을 예방하여 자궁 프로스타글란딘 수준을 감소시킨다. 추가의 메커니즘이 수 개월의 이용 후에 생리 흐름(menstrual flow)의 감소로부터 야기될 수 있다.

[0018]

성적으로 왕성한 여성에서, COC는 이중 목적(dual purpose): 임신 및 월경통의 예방 모두를 제공하기 때문에, 이는 일선의 치료에 고려될 수 있다.

[0019]

원발성 월경통의 치료에 대한 에스트로겐-프로게스틴 피임약 (estrogen-progestin contraceptive pill)의 무작위 시험의 체계적인 고찰(systematic review)은 치료의 현저한 이점을 보고했다 (2.99의 풀링된 OR(pooled OR), 95% CI 1.76-5.07) (Wong CL, et al.; *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD002120).

[0020]

원발성 월경통의 치료를 위한 에스트로겐의 상이한 투여량을 비교한 시험은 거의 없었다; 고찰은 통증 완화가 저 에스트로겐 투여량 ( $\leq 35$  mcg) 및 중 에스트로겐 투여량 ( $>35$  mcg)에 대해서 비슷했고, 상이한 알약 제제 (pill preparation) 사이에서 효능의 명백한 차이가 존재하지 않는다고 결론내렸다.

- [0021] 그러나, 관찰연구 및 다른 무작위 시험으로부터의 추가의 데이터는 월경통의 치료를 위한 매우 저 투여량의 에스트로겐 알약의 입증된 효능을 가졌다 (Davis AR, et al.; *Obstet Gynecol* 2005; 106:97 - Callejo J, et al.; *Contraception* 2003; 68:183 - Winkler UH, et al.; *Contraception* 2004; 69:469 - Endrikat J, et al.; *Contraception* 1995; 52:229 - Hendrix SL, Alexander NJ.; *Contraception* 2002; 66:393).
- [0022] 그러나, 모든 이러한 접근법들이 에티닐 에스트라디올(ethinyl estradiol, EE)과 같은 합성 에스트로겐을 이용하는 COC에 의존했다. 이러한 경우에, 혈전증(thromboembolism), 체액 저류(fluid retention), 메스꺼움( nausea), 팽만(bloating), 담석증(cholelithiasis), 두통 및 유방통(breast pain)을 비롯한 원치않는 부작용의 (투여량 의존성) 위험이 존재한다.
- [0023] 특히 중요한 것은 에스트로겐이 안지오텐시노젠(angiotensinogen), 성호르몬 결합 글로불린(Sex Hormone Binding Globulin, SHBG), 세룰로플라스민(seruloplasmin), 코르티코스테로이드 결합 글로불린(Corticosteroid Binding Globulin, CBG), 일부 응고 인자(coagulation factor), 응고 저해제 또는 피브린 용해 마커(fibrinolysis marker)와 같은 간 내의 다양한 단백질의 합성의 조절에 참여한다는 사실이다. EE와 같은 강한 에스트로겐의 영향하에서 이러한 지혈 마커(haemostasis marker)의 변화는 정맥 혈전 색전증 (Venous ThromboEmbolism, VTE) 사건의 위험을 증대시킬 수 있는 전-응고 인자(pro-coagulation factor)와 항-응고 인자(anti-coagulation factor) 사이의 불균형의 생성에 집합적으로 기여할 수 있다.
- [0024] SHBG 혈장 수준은 간세포에 의한 이러한 단백질의 합성에 대한 에스트로겐의 영향의 신뢰할 수 있는 마커이다. 이는 상관관계(correlation)가 특정 COC에 의해 유도된 SHBG의 수준 및 이 COC와 관련 있는 VTE의 위험 사이에 존재할 수 있다는 것을 의미한다 (Odland V, et al.; *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:482).
- [0025] 충분한 수의 피험자에 대해서 수행되는 코호트 연구는 특정 COC와 함께 VTE의 위험을 평가하는 것을 필요로 하고, 상이한 지혈 마커 및 담체 단백질(carrier protein) (SHBG와 같은)이 측정되어 제한된 수의 피험자에 대한 이 위험을 평가할 수 있다.
- [0026] 따라서, 월경통의 관리에 있어서 한편으로는 가능한 한 적은 부작용을 가지나, 다른 한편으로는 매우 효율적임을 입증하는 치료학적 접근법에 대한 필요성이 여전히 남아있다.

### 발명의 내용

- [0027] 본 발명은 사람에서 월경통(dysmenorrhea)의 증상을 완화(alleviating)하는 방법에 관한 것으로, 상기 사람에게 에스트로겐 성분의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 특히, 상기 에스트로겐 성분은 본원에서 추가로 기술되는 에스테르를 성분이고, 상기 방법은 현재 이용 가능한 방법에 비해서 유리한 부작용 프로파일을 향유한다.
- [0028] 본 발명의 한 측면에서, 비슷한 효능의 다른 월경통 치료제(dysmenorrhea treatments)에 비해서, 치료-관련 부작용의 횟수, 빈도, 및 중증도(severity) 중 하나 이상이 감소된다.
- [0029] 본 발명의 한 양태에서, 비슷한 효능의 다른 월경통 치료제에 비해서 VTE 사건의 횟수, 빈도 및/또는 중증도가 감소된다.
- [0030] 본 발명의 다른 양태에서, 본원에서 더 기술되는 정상 범위의 경계를 초과하는 지혈 변화는 본 발명의 조성물의 투여에 대해서 발생하지 않는다.
- [0031] 본 발명의 추가의 양태에서, 비슷한 효능의 다른 월경통 치료제에 비해서 두통의 횟수, 빈도 및/또는 중증도가 감소된다.
- [0032] 본 발명의 또 다른 양태에서, 비슷한 효능의 다른 월경통 치료제에 비해서 유방통 사건의 횟수, 빈도 및/또는 중증도가 감소된다.
- [0033] 본 발명의 한 양태에서, 방법은 에스트로겐 성분 및 프로게스토겐 성분의 유효량의 투여를 수반한다.
- [0034] 본 발명의 일부 양태에서, 에스트로겐 성분 및 프로게스토겐 성분은 단일 투여 단위(single dosage unit)에 포함된다. 추가의 양태에서, 상기 투여 단위는 일일 투여 단위이다.
- [0035] 추가의 양태에서, 프로게스토겐 성분은 드로스피레논이고, 이 성분은 0.5 mg 내지 10 mg의 일일 투여량, 바람직하게는 1 mg 내지 4 mg의 일일 투여량으로 이용된다.
- [0036] 다른 추가의 양태에서, 에스트로겐 성분은 1 mg 내지 40 mg의 일일 투여량, 바람직하게는 5 mg 내지 25 mg의 일일 투여량, 더욱 바람직하게는 10 mg 내지 20 mg의 일일 투여량으로 이용된다. 특정 양태에서, 에스트



로겐 성분은 에스테르를 모노하이드레이트이다.

- [0037] 본 발명의 특정 양태에서, 에스트로겐 성분은 약 15 mg의 일일 투여량의 에스테르를 모노하이드레이트이고, 프로게스토겐 성분은 약 3mg의 일일 투여량의 드로스피레논이다.
- [0038] 본 발명의 방법은 천연 에스트로겐(즉, 자연계에서 발견되는) 및 바이오제닉 에스트로겐(biogenic estrogen)(즉, 인체에서 자연적으로 발생하는)인 에스트로겐 성분을 이용한다.
- [0039] 바이오제닉 에스트로겐이 태아 및 여성 신체에 자연적으로 존재하기 때문에, 특히 이러한 에스트로겐의 외인성 투여(exogenous administration)로부터 야기된 혈청 수준이 자연적으로 발생한 농도를 상당히 초과하지 않는 경우에, 좋은 내약성(tolerability) 및 안전성 프로파일(safety profile)이 관측된다. 이 좋은 내약성의 직접적인 결과는 본 발명의 방법으로 획득된 다른 방법에 비해서 유리한 부작용 프로파일이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0040] **정의**
- [0041] 이 문서 전반에 이용되는 용어 "에스트로겐 성분"은 본 발명에 따라 이용되는 경우에, 생체 내에서 에스트로겐 반응을 촉발시킬 수 있는 물질 뿐만 아니라 이러한 생체 내에서 에스트로겐 성분을 유리시킬 수 있는 전구체를 또한 포함한다. 에스트로겐 성분이 이러한 반응을 촉발시키기 위해, 이들은 일반적으로 포유동물 신체 내 다양한 조직에서 발견되는 에스트로겐 수용체에 결합해야 한다.
- [0042] 본 발명의 에스트로겐 성분은 바람직하게는 에스테르를 성분이다. 이 문서 전반에 이용되는 용어 "에스테르를 성분"은 히드록실기의 적어도 하나의 수소 원자가 1-25개 탄소 원자의 탄화수소 카르복시산(hydrocarbon carboxylic acid), 술폰산(sulfonic acid) 또는 술폰산(sulfamic acid)의 아실 라디칼(acyl radical)로 치환된 에스테르를, 에스테르를의 에스테르(ester) 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 에스테르를 성분은 에스테르를 (에스테르를 하이드레이트를 포함)이다. 가장 바람직하게는, 투여 단위에 함유된 에스테르를 성분은 에스테르를 모노하이드레이트이다.
- [0043] 용어 "프로게스토겐 성분"은 생체 내에서 프로게스토겐 반응(progestogenic response)을 촉발시킬 수 있는 물질, 또는 생체 내에서 이러한 물질을 유리시킬 수 있는 전구체로 정의된다. 대개 프로게스토겐 성분은 프로게스토겐 수용체에 결합할 수 있다.
- [0044] 파라미터, 양(amount), 시간적인 기간(temporal duration) 등을 비롯한 측정 가능한 값을 나타내며 본원에서 이용되는 "약(about)"은  $\pm 10\%$  이하, 더욱 바람직하게는  $\pm 5\%$  이하, 더욱 더 바람직하게는  $\pm 1\%$  이하의 변동(variation) 및 명시된 값으로부터의 변동이 개시된 발명에서 수행하기에 적합한, 이들 변동을 포함하려는 의도이다. 그러나, 수식어(modifier) "약"이 지칭하는 값이 그 자체로 또한 구체적으로 개시된다는 것이 이해될 것이다.
- [0045] 용어 "유효량"은 생리학적 효과를 획득하기에 충분한 양을 의미한다. 생리학적 효과는 일회 투여량 또는 반복적인 투여량에 의해 달성될 수 있다. 특히, "유효량"은 월경통 증상의 감소, 제거, 치료 또는 조절에 효과적인 양을 의미한다. 용어 "조절"은 월경통 진행의 둔화, 방해, 저지 또는 중단이 존재할 수 있는 모든 과정을 의미하려는 의도이나, 반드시 월경통의 완전한 제거를 나타내는 것은 아니며, 예방적 치료(prophylactic treatment) 및 만성적인 이용(chronic use)을 포함하려는 의도이다.
- [0046] 실시예 5에 설명된 대로, 월경통의 증상을 완화시키는 본 발명의 방법이 낮은 일일 투여(daily dosage)로 이용되었음에도 놀랍게도 효율적인 것으로 증명되었다. 이론에 얽매어려는 것은 아니나, 본 발명의 발명자들은 본 발명의 방법의 우월성이 어느 정도는 월경통을 그 자체로 경감시킬 수 있는 에스테르를 성분의 놀라운 효과로 인한 것이라고 여기며, 이는 실시예 1에 나타난 임상적 결과에서 설명된다.
- [0047] 사실, 이는 저 투여량의 에스트로겐의 투여가 월경 편두통(catamenial migraine)을 감소시키는 것으로 알려져 있는 반면, 월경통에 대해서 늘 보고된 이러한 효과는 존재하지 않는 경우이다. 본 발명의 방법에 따라 에스테르를 성분이 단독으로 투여되는 경우에, 에스테르를 성분이 월경통의 증상을 완화시킬 수 있는 본 발명의 유일한 이러한 증상이 감소하도록 한다. 방법의 한 특정한 양태에서, 에스테르를 성분은 본 발명에 따른 치료방법의 프로게스틴-비투여 간격(progestin-free interval) 동안에 단독으로 투여되며, 이는 아래에서 더 기술된다.
- [0048] 상당수의 과학분야 출판물이 에스테르를을 약한 에스트로겐으로서 특징화했고, 그러니, 실시예에서 보고된 임상



시험에서 이용된 투여량에서, 월경통 증상의 관리에 대한 이러한 긍정적인 효과(positive effect)가 관찰될 것이라고 예견되지 않은 것은 더욱 예상 밖이다.

- [0049] 제차 이론에 얽매이려는 것은 아니나, 본 발명의 발명자들은 본 방법의 우월성이 또한 에스테트룰 성분인 자궁 내막(endometrium) 상에서 가지는 정도-특히, 다수의 COC에서 이용되는 에스트로겐인 에티닐 에스트라디올(ethinyl estradiol)의 더 강한 자극 효과와 비교하면-의 자극 효과로 인한 것으로 여긴다. 결과적으로, 자궁 내막 두께는 본 발명의 조성물의 투여에 대해서 강하게 줄어든다는 것이 밝혀졌다. 얇은 자궁내막은 상대적으로 소량의 아라키돈산(arachidonic acid), 대부분의 프로스타글란딘 합성을 위한 기질을 함유한다. 자궁내막의 이러한 변화의 결과로서, 본 발명의 조성물은 생리 때 생리 흐름 및 자궁 수축 모두를 감소시켜서 월경통을 감소시킨다.
- [0050] 게다가, 본 발명에 따른 방법은 환자의 100%에서 배란을 억제하는 것으로 밝혀졌고, 배란의 억제는 자궁 프로스타글란딘 수준을 감소시킨다.
- [0051] 비교연구에서, 놀랍게도 에스테트룰과 프로게스토겐 성분으로서 드로스피레논의 병용물이 에스테트룰과 프로게스토겐 성분으로서 레보노르게스트렐의 병용물 보다 월경통 증상의 관리에 더 효율적이라는 것이 밝혀졌다. 이는 실시예 2에서 보고된 임상 시험의 결과에 의해 설명된다.
- [0052] 본 발명의 에스테트룰 성분의 다른 중요한 이점은 다른 약물과 상호작용(약물-약물 상호작용)에 대한 이의 상대적인 무감응(insensitivity)으로부터 유래된다. 어떤 약물이 에티닐 에스트라디올과 같은 에스트로겐의 유효성을 감소시킬 수 있고, 다른 약물이 이들의 활성을 증대시킬 수 있다는 것 -가능한 증가된 부작용을 야기하는-이 주지되어 있다. 비슷하게, 에스트로겐은 다른 약물의 물질대사를 방해할 수 있다. 일반적으로, 다른 약물의 에스트로겐에 대한 효과는 이러한 에스트로겐의 흡수, 물질대사 또는 배설을 방해하는 것으로 인한 반면에, 다른 약물에 대한 에스트로겐의 효과는 물질대사 경로에 대한 경쟁 때문이다.
- [0053] 임상적으로 가장 유의한 그룹의 에스트로겐 약물 상호작용은 에스트로겐 혈장 수준을 치료학적 수준 이하로 감소시킬 수 있는 간 미소체 효소(hepatic microsomal enzyme)를 유도할 수 있는 약물[예를 들어, 항경련 제제(anticonvulsant agent); 페니토인(phenytoin), 프리미돈(primidone), 바비튜레이트(barbiturate), 카르바마제핀(carbamazepine), 에토숙시미드(ethosuximide), 및 메토숙시미드(methosuximide); 리팜핀(rifampin)과 같은 항결핵제(antituberculous drug); 그리세오폴빈(griseofulvin)과 같은 항진균제(antifungal drug)]로 발생한다. 본 발명의 에스트로겐 물질(estrogenic substance)은 간 미소체 효소(예, P450)의 상향 조절 및 하향 조절에 의존하지 않고, 또한 다른 P450 기질과의 경쟁에 민감하지 않다. 비슷하게, 이들은 다른 약물의 물질대사를 유의하게 방해하지 않는다.
- [0054] 특히, 10  $\mu\text{mol/l}$ 의 고농도의 에스테트룰은 에스트라디올과 다르게 주요 시토크롬(cytochrome) P450 효소(CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4)를 저해하지 않는다(10% 미만). 사실, 에스트라디올은 CYP2C19 및 CYP1A2에 대해서 각각 63% 및 19%의 상당한 저해 효과를 가한다. 비슷하게, 다수의 COC에 이용되는 에스트로겐인 에티닐 에스트라디올은 CYP2C19 및 CYP3A4에 대한 각각 82% 및 45%의 상당한 저해 효과를 가한다.
- [0055] 상기 관찰은 왜 본 발명의 에스테트룰 성분이 약물-약물 상호작용으로부터 거의 피해를 보지 않고 매우 일관된, 즉 예측 가능한 충돌을 초래하는지를 설명한다. 따라서, 본 발명의 에스트로겐 물질의 효능은 매우 신뢰할 수 있다.
- [0056] 또한, 자연적으로 발생하는 에스트로겐의 최종 반감기(terminal half-life)가 2 내지 14시간에 이르는 반면에, 에스테트룰은 31.7시간의 최종 반감기에 의해 특징화된다. 따라서, 본 발명의 방법에서의 에스테트룰의 이용은 치료에 의한 수용체의 24시간 이상의 커버리지(coverage)를 허용한다. 이 약동학적 특성(pharmacokinetic property)은 이용자에 의한 낮은 치료 순응(treatment compliance)의 경우에서조차도 제품의 효능을 증대시킨다.
- [0057] 에스테트룰(E4)이 3 mg의 드로스피레논(DRSP) 또는 150  $\mu\text{g}$ 의 레보노르게스트렐(LNG)과 관련되는 경우에, 출혈 프로파일(bleeding profile) 및 사이클 제어가 생리학적인 에스트로겐, 즉, 에스트라디올-발레레이트(estradiol-valerate, E2V) 또는 에스트라디올(E2)을 이용한 다른 복합 경구 피임약에 비해서 개선된다는 것을 유의해야 한다.
- [0058] 상이한 E4/DRSP 또는 E4/LNG 병용물의 출혈 패턴 및 사이클 제어를 평가하는 연구에서, E2V 및 데소게스트렐(DSG)을 함유하는 시판중인 사상성 복합 경구 피임약(quadruphasic combined oral contraceptive)에 비해서, 15 mg E4/DRSP의 병용물 및 20 mg E4/LNG의 병용물 모두 대조약(comparator) 보다 계획되지 않은 출혈

(bleeding)/부정출혈(spotting) 일(day)의 더 낮은 발병률과 관련 있었다. 게다가, 소퇴성 출혈(withdrawal bleeding) [무월경(amenorrhea)으로도 일컬음]의 부재는 E4 함유 제제로, 특히 E4가 DRSP와 관련되는 경우에 대조약보다 훨씬 더 감소했다. 마지막으로, 사이클에 의한 계획되지 않은 출혈/부정출혈이 있는 평균 일(day)수도 또한 E2V/DNG 제제에 비해서 15 mg E4/DRSP의 병용물로 더 감소되었다. 또한, 노메게스트롤 아세테이트(nomegestrol acetate, NOMAC)와 관련하여 에스트로겐으로서 E2를 함유하는 시판중인 복합 경구 피임약에 대한 공개적으로 입수 가능한 데이터와 비교되는 경우에, 이는 상기 사례(case)였다.

[0059] 게다가, 현재 시판중인 에스트로겐[에티닐에스트라디올(ethinylestradiol, EE), E2, E2V, 접합 마에스트로겐(conjugated equine estrogens)]의 일일 이용은 트리글리세리드(triglyceride) 수준의 투여량-비례 증가(dose-proportional increase)와 관련된다. 인간 신체에서, 혈류 중 고농도의 트리글리세리드는 죽상동맥경화증(atherosclerosis) 및, 더 나아가, 심장병 및 뇌졸중의 위험과도 관계되었다. 현재 입수 가능한 에스트로겐과 반대로, E4는 더 높은 투여에서조차도 트리글리세리드 수준을 최소한도로 증가시킨다.

[0060] 마지막으로, 복합 피임약(combined contraceptive)의 이용은 정맥 혈전색전증(venous thromboembolic event, VTE)의 증가된 위험과 관련있다. 비-이용자에 비해서, 2세대 COC(second generation COC)의 이용은 VTE의 위험을 2배 증가시키고, 3세대 COC 및 4세대 COC의 이용은 위험을 4배 증가시킨다. 특정한 복합 피임약의 이용과 관련된 VTE의 절대 위험(absolute risk)은 매우 큰 역학적 시험(epidemiological trial) 동안에만 평가될 수 있다. 그러나, 유럽 의약품 기구(European Medicinal Agency)에 의해 요청됨에 따라, VTE 위험의 몇몇 대리마커(surrogate marker)들이 더 작은 임상적 환경(clinical setting)에서 측정되어 위험을 추정할 수 있다.

[0061] 실시예 4에서 설명된 대로, E4 및 DRSP 또는 LNG의 병용물로 획득된 임상적 결과로부터, VTE의 대리 마커의 변화는 Yaz® (20 µg EE 및 3 mg DRSP의 병용물)로 측정된 변화에 비해서 최소였다. DRSP는 합성 에스트로겐 EE와 병용되는 경우에 VTE의 가장 높은 위험과 관련 있는 4세대 프로게스틴이다. 따라서, EE 및 DRSP의 병용물로 보인 VTE의 대리 마커의 변화는 상당하다. 비교하자면, E4 병용물로 관찰된 변화는 DRSP가 에스트로겐과 관련된 경우에서도 최소이다. 예를 들어, E4가 3 mg DRSP와 관련된 경우에 관찰된 SHBG 혈장 수준 변화는 20 µg EE 및 3 mg DRSP의 병용물로 관찰된 SHBG 증가 (치료 사이클 3에서 Yaz®에 대한 306.3 %의 평균 백분율 변화)보다 상당히 더 낮았다 (치료 사이클 3에서 5 mg E4/3 mg DRSP 그룹에 대한 7.9%의 평균 백분율 변화 및 10 mg E4/3 mg DRSP 그룹에 대한 44.5%의 평균 백분율 변화). 변화의 동일한 양의 패턴(positive pattern)이 이 시험에서 측정된 VTE의 14개 추가의 대리 마커로 관찰되었다.

## [0062] 치료방법

[0063] 본 발명의 방법은 대개 적어도 10일, 바람직하게는 적어도 20일의 기간 동안에, 에스트로겐 성분 및 프로게스토겐 성분의 중단되지 않는 경구 투여(uninterrupted oral administration)를 이용한다.

[0064] 여기서 이용된 용어 "중단되지 않는(uninterrupted)"은 성분이 (치료학적으로) 유의한 중단 없이 상대적으로 정기적인 간격(regular interval)에서 투여되는 것을 의미한다. 자연스럽게, 본 발명의 방법의 전반적인 유효성에 영향을 끼치지 않는 작은 중단이 발생할 수 있으며, 사실 이러한 일탈(aberration)은 본 발명에 의해 포함된다. 바람직한 양태에서, 더 산술적으로, 투여 요법은 두 후속적인 투여 사이의 가장 긴 간격이 평균 간격보다 길지만 3.5배 미만인 경우에 연속적인 것으로 간주된다. 더 더욱 바람직하게는, 상기 가장 긴 간격이 평균 간격보다 길지만 2.5배 미만이고, 가장 바람직하게는 평균 간격보다 길지만 1.5배 미만이다.

[0065] 본 발명의 방법에서, 에스트로겐 성분 및 프로게스토겐 성분은 별도의 투여 단위로 투여될 수 있다. 그러나, 이러한 두 성분을 단일 투여 단위로 결합하는 것이 또한 가능하고 사실 매우 편리하다.

[0066] 본 발명에 따른 방법에서, 프로게스토겐 성분 및 에스트로겐 성분의 병용물은 적어도 10일의 기간 동안 중단되지 않고 적합하게 투여된다.

[0067] 본 발명은 통상의 기술자에게 공지된 다양한 투여 방법의 형태로 실시되도록 적합하게 축소될 수 있다. 소위 "병용(combined)" 방법이 이러한 방법들 중 하나이다. 사이클 전반에 프로게스토겐의 단계적인 증가를 수반하는 상대적으로 일정한 수준의 에스트로겐을 함유하는 대부분의 경우에서, 병용 방법은 일정한 양의 에스트로겐 및 프로게스토겐이 있는 투여 단위를 함유하는 단상성 제제(monophasic preparation), 또는 변화하는 수준의 에스트로겐 및 프로게스토겐을 갖는 이상성 제제(biphasic preparation) 또는 삼상성 제제(triphasic preparation)를 이용한다. 병용 방법은 약 7일의 비투여-간격을 수반하는 요법에 기초한다는 공통점을 가지며, 이로써 자연적인 생리를 가장하는(simulating) 소퇴성 출혈(withdrawal bleeding)이 발생한다. 따라서, 21일 간격의 호르몬 투여는 호르몬이 투여되지 않는 7일과 교대로 일어날 수 있다.

- [0068] 본 발명의 방법의 바람직한 양태에서, 약 4일의 비투여-간격이 이용된다. 이 양태에서, 24일 간격의 호르몬 투여가 호르몬이 투여되지 않는 4일과 교대로 일어날 수 있다.
- [0069] 본 발명의 방법의 또 다른 바람직한 양태에서, 에스트로겐 성분 및 프로게스토겐 성분이 투여되는 24일 간격의 호르몬 투여가 에스트로겐 성분만 투여되는 4일 (25일째 내지 28일째)과 교대로 일어난다.
- [0070] 상기 언급된 병용 방법에 대한 대안으로서, 소위 "순차적인" 방법이 제안되었다. 순차적인 방법을 대표하는 것은 두 연속적인 시기(consecutive phase), 즉, 에스트로겐은 투여되고 프로게스토겐은 투여되지 않는 한 시기 및 에스트로겐과 프로게스토겐의 병용물이 투여되는 다른 한 시기를 포함한다. 첫번째 순차적인 방법은 상기 언급된 병용 방법과 마찬가지로 약 7일의 비투여-간격을 이용했다. 더 최근에, 비투여 [또는 위약(placebo)] 기간을 포함하지 않는 순차적 방법이 제안되었는데, 이는 전체 사이클 내내 에스트로겐이 투여되고, 프로게스토겐은 이 사이클의 단지 일부 동안에 공동-투여되는 것을 의미한다. 국제특허공보 WO 제95/17895호 (Ehrlich et al.)는 이러한 중단되지 않는 순차적인 방법을 기술한다.
- [0071] 본 발명에 의해 포함되는 방법의 또 다른 예시는 소위 "연속적인 병용(continuous combined)" 방법으로, 예를 들어, 50일이 넘는 연장된 기간 동안에 프로게스토겐 성분 및 에스트로겐 성분의 중단되지 않는 병용 투여를 이용하는 병용 방법의 특정 버전이다. 보통의 병용 및 순차적인 방법과 대조적으로, 연속적인 병용 방법에서는 표시된 양의 프로게스토겐의 연속적인 투여가 무월경(amenorrhoea)을 유도함에 따라, 규칙적인 생리가 발생하지 않는다.
- [0072] 연속적인 병용 방법과 관련된 본 발명의 한 양태에서, 본 방법은 적어도 28일, 바람직하게는 적어도 60일의 기간 동안에 에스트로겐 성분 및 프로게스토겐 성분 병용물의 중단되지 않는 경구 투여를 포함한다.
- [0073] 유의한 비투여-간격을 이용하는 순차적 및 병용 방법에 관련된 본 발명의 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 프로게스토겐 성분 및 에스트로겐 성분이 투여되지 않아서 프로게스토겐 성분 및 에스트로겐 성분의 혈청 농도의 초래된 감소가 생리를 유도하는 적어도 2일, 바람직하게는 3-9일, 가장 바람직하게는 5-8일의 간격을 포함한다.
- [0074] 유의한 중지(significant pause)가 없는 순차적인 방법에 관한 본 발명의 또 다른 양태는 적어도 28일, 바람직하게는 적어도 60일의 기간 동안에 에스트로겐 성분의 중단되지 않는 경구 투여를 포함하고, 에스트로겐 성분 및 프로게스토겐 성분의 병용 투여 후에 3-18일의 연속일, 바람직하게는 5-16일의 연속일 동안에 에스트로겐 성분은 투여되고 프로게스토겐 성분은 투여되지 않는다는 점에서 특징화되고, 프로게스토겐 성분의 혈청 농도의 초래되는 감소는 정상적으로 생리의 유도에 충분해야 한다.
- [0075] 본 발명에 따르면, 월경통의 증상을 완화하는 방법에 이용하기 위한 조성물은 VTE, 두통, 유방통 등을 포함하는, 바람직하게는 VTE, 두통, 및 유방통을 포함하는, 더욱 바람직하게는 VTE 및 두통을 포함하는, 가장 바람직하게는 VTE를 포함하는 부작용의 횟수, 빈도 및/또는 중증도를 감소시킬 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 VTE의 부작용을 유의하게 낮은 빈도 및 중증도로 감소시키면서, 월경통 증상의 효과적인 치료에 특히 유용하다.
- [0076] 본 발명의 특정 양태에서, 방법은 정상 범위의 경계를 넘어서는 지혈 변화를 야기하지 않는다. 본원에 이용된 "지혈 변화"는 본 발명에 따른 조성물의 투여에 대해서 다음으로부터 선택되는 하나 이상의 마커의 혈장 수준의 변화로 정의된다: 성호르몬 결합 글로불린(Sex Hormone Binding Globulin, SHBG), 유리 조직 인자 경로 저해제(free tissue factor pathway inhibitor, free TFPI), 유리 및 전체 단백질-S, 단백질-S 활성화, 코르티코스테로이드 결합 글로불린(Corticosteroid Binding Globulin, CBG), 세룰로플라스민(Ceruloplasmin), 항트롬빈 III(antithrombin III), 활성화 단백질 C (activated protein C, APC) 저항성 (예, APTT에 기초한 APCr 또는 ETP에 기초한 APCr), 단백질-C 활성화, D-이량체, 프로트롬빈(Prothrombin), 프로트롬빈 단편 1+2, 인자 VII, 인자 VIII, 폰 빌레브란트 인자(von Willebrand factor), 인자 II, PAI-1, 조직형 플라스미노겐(tissue-type plasminogen, t-PA), 플라스미노겐, E-셀렉틴 (E-selectin), 및 피브리노겐.
- [0077] 상기 나열된 마커는 통상적인 기술자에게 주지되어 있고, 이들의 수준의 측정방법은 통상적인 기술자의 통상적인 일반적 지식에 속한다.
- [0078] 지혈 마커의 수준을 나타내는 경우에 본원에 이용된 "정상 범위(normal range)"는 집단의 95%가 속하는 예측 구간(prediction interval)을 의미한다.
- [0079] 본 발명의 한 양태에서, 방법은 한 사이클의 치료 후에 정상 범위의 경계를 넘어서는 지혈 변화를 야기하지 않고, 바람직하게는 방법은 두 사이클의 치료 후에 정상적인 범위의 경계를 넘어서는 지혈 변화를 야기하지 않고

며, 더욱 바람직하게는 방법은 세 사이클의 치료 후에 정상 범위의 경계를 넘어서는 지혈 변화를 야기하지 않는다.

[0080] 본 발명의 다른 특정 양태에서, 방법은 정상 범위의 경계를 넘어서는 단백질-S의 수준의 변화를 야기하지 않는다.

[0081] 본 발명의 다른 특정 양태에서, 방법은 정상 범위의 경계를 넘어서는 유리 TFPI의 수준의 변화를 야기하지 않는다.

## [0082] 조성물

[0083] 본 발명의 에스트로겐 성분은 바람직하게는 에스테르 성분으로, 히드록실기의 적어도 하나의 수소 원자가 1-25개 탄소 원자의 탄화수소 카르복시산(hydrocarbon carboxylic acid), 술폰산(sulfonic acid) 또는 술팜산(sulfamic acid)의 아실 라디칼(acyl radical)로 치환된 에스테르, 에스테르의 에스테르(ester) 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질을 포함한다. 더 더욱 바람직하게는, 에스테르 성분은 에스테르(에스테르 하이드레이트를 포함)이다. 가장 바람직하게는, 투여 단위에 함유된 에스테르 성분은 에스테르 모노하이드레이트이다.

[0084] 본 발명의 에스테르 성분은 0.1 mg 내지 100 mg의 일일 투여량으로 이용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 에스테르 성분이 1 mg 내지 40 mg의 일일 투여량으로 이용된다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 에스테르 성분이 5 mg 내지 25 mg의 일일 투여량으로 이용된다. 더 더욱 바람직하게는, 본 발명의 에스테르 성분이 10 mg 내지 20 mg의 일일 투여량으로 이용된다.

[0085] 가장 바람직한 양태에서, 본 발명의 에스테르 성분은 약 15 mg의 일일 투여량으로 이용된다.

[0086] 다른 양태에서, 투여는 사이클 내내 다양할 수 있다(이상성, 삼상성 또는 사상성 투여).

[0087] 본 발명에 따라 적합하게 이용될 수 있는 프로게스토겐 성분의 예시는 다음을 포함한다: 레보노르게스트렐, 노르게스티메이트, 노르에티스테론, 디드로게스테론, 드로스피레논, 3-베타-히드록시테스토게스트렐, 3-케토테스토게스트렐, 17-데아세틸노르게스티메이트, 19-노르프로게스테론, 아세톡시프레그네놀론, 알릴에스트레놀(allylestrenol), 암게스톤(amgestone), 클로르마디논(chlormadinone), 사이프로테론(cyproterone), 데메게스톤(demegestone), 테스토게스트렐, 디에노게스트, 디하이드로게스테론(dihydrogesterone), 디메티스테론(dimethisterone), 에티스테론(ethisterone), 에티노디올 디아세테이트(ethynodiol diacetate), 플루오로게스톤 아세테이트(fluorogestone acetate), 가스트리논(gastrinone), 게스토텐, 게스트리논(gestrinone), 히드록시메틸프로게스테론, 히드록시프로게스테론, 리네스트레놀(lynestrenol), 메시로게스톤(mecirogestone), 메드로시프로게스테론, 메게스트롤(megestrol), 멜렌게스트롤(mele,gestrol), 노메게스트롤(nomegestrol), 노르에틴드론(norethindrone), 노르에티노드렐(norethynodrel), 노르게스트렐(norgestrel) (d-노르게스트렐, 및 dl-노르게스트렐을 포함), 노르게스트리엔온(norgestrienone), 노르메티스테론(normethisterone), 프로게스테론, 퀴게스타놀(quinestanol), (17알파)-17-히드록시-11-메틸렌-19-노르프레그나-4, 15-디엔-20-인-3-온, 티볼론(tibolone), 트리메게스톤, 알게스톤-아세토펜이드(algestone-acetophenide), 네스토론(nestorone), 프로메게스톤(promegestone), 17-히드록시프로게스테론 에스테르, 19-노르-17히드록시프로게스테론, 17알파-에티닐테스토스테론, 17알파-에티닐-19-노르테스토스테론, d-17베타-아세톡시-13베타-에틸-17알파-에티닐곤-4-엔-3-온 옥심(oxime), 6베타, 7베타;15베타,16베타-디메틸렌-3-옥소-17-프레그나-4,9(11)-디엔-21, 17베타-카르보락톤 또는 타나프로게트(tanaproget) 및 본 발명에 이용되는 경우에 이들 프로게스토겐을 생체 내에서 유리시킬 수 있는 이들 화합물의 전구체.

[0088] 바람직하게는, 본 발명의 방법에 이용되는 프로게스토겐 성분은 프로게스테론, 테스토게스트렐, 게스토텐, 디에노게스트, 레보노르게스트렐, 노르게스티메이트, 노르에티스테론, 드로스피레논, 트리메게스톤, 디드로게스테론, 이들 프로게스토겐의 전구체, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0089] 본 발명의 프로게스토겐 성분이 드로스피레논인 경우에, 이는 바람직하게는 0.5 mg 내지 10 mg의 일일 투여량, 더 더욱 바람직하게는 1 mg 내지 4 mg의 일일 투여량으로 이용될 수 있다. 가장 바람직한 양태에서, 본 발명의 프로게스토겐 성분은 드로스피레논이고, 이는 약 3 mg의 일일 투여량으로 이용된다.

[0090] 상이한 프로게스토겐 성분이 이용되는 경우, 일일 투여량은 조정되어, 예를 들어, 0.5 mg 내지 10 mg 투여량의 드로스피레논으로 동일한 약리학적 효과(pharmacological effect)를 제공하고, 바람직하게는 1 mg 내지 4 mg 투여량의 드로스피레논으로 동일한 약리학적 효과를 제공한다.



[0091] 본 발명의 바람직한 양태에서, 조성물은 5 mg 내지 25 mg의 일일 투여량의 에스테트롤과 0.5 mg 내지 10 mg의 일일 투여량의 드로스피레논을 병용한다. 본 발명의 더욱 바람직한 양태에서, 조성물은 10 mg 내지 20 mg의 일일 투여량의 에스테트롤을 1 mg 내지 4 mg의 일일 투여량의 드로스피레논과 병용한다. 본 발명의 더 더욱 바람직한 양태에서, 조성물은 약 15 mg의 일일 투여량의 에스테트롤과 약 3 mg의 일일 투여량의 드로스피레논을 병용한다.

[0092] 본 발명은 많은 예시적 양태를 참조하여 상기에서 기술되었다. 일부분 또는 일부 요소의 변경 및 대안적인 실행이 가능하며, 첨부되는 청구항에서 정의된 보호의 범위에 포함된다.

[0093] [실시예]

[0094] [실시예 1]

[0095] 이 연구 동안에, 건강한 여성 피험자는 하나의 28일 사이클 동안에 10 또는 20 mg의 E4를 단독 (각각 n=10 및 11) 또는 프로게스테론 (P) 또는 데소게스트렐 (DSG)과 E4의 병용물 (각각 n=15 또는 16)을 처리했다.

[0096] 기초선에서, 가끔의 월경통이 11명의 피험자 (21.2%)에 의해 보고되었고, 빈번한 월경통이 19명의 피험자 (36.5%)에 의해 보고되었다. 월경통의 분포(distribution)가 아래 표 2에 제시된다. 전반적으로, 월경통은 이 시험에 포함된 피험자의 25% 내지 53.3%에 의해 보고되었다.

[0097] [표 2 - 기초선에서의 보고]

월경통	피험자의 수 (%)			
	10 mg E4 (n=10)	20 mg E4 (n=11)	20 mg E4/DSG (n=15)	20 mg E4/P4 (n=16)
없음	4 (40.0)	7 (63.6)	5 (33.3)	6 (37.5)
가끔	2 (20.0)	1 (9.1)	2 (13.3)	6 (37.5)
빈번함	4 (40.0)	3 (27.3)	8 (53.3)	4 (25.0)
기초선에서 월경통을 나타내는 피험자의 전체 수	6 (60.0)	4 (36.4)	10 (66.7)	10 (62.5)

[0098] 아래의 치료 후 발생한 이상반응 (Treatment-emergent adverse event, TE-AE)의 표 3에 제시된, 치료 시기 동안의 월경통의 보고는 기초선에서 기록된 발병률에 비해서 낮았다. 흥미롭게도, E4는 단독으로 임의의 투여량-관련 비례(dose-related proportionality) 없이 월경통의 발병률에 대한 긍정적인 영향 (positive impact)을 갖는 것으로 보였다.

[0100] [표 3 - 치료 후 발생한 이상반응]

TE-AE	피험자의 수 (%)			
	10 mg E4 (n=10)	20 mg E4 (n=11)	20 mg E4/DSG (n=15)	20 mg E4/P4 (n=16)
월경통	1 (10.0)	1 (9.1)	0	2 (12.5)

[0101] [실시예 2]

[0103] 본 발명에 따라 에스트로겐 성분 및 프로게스테로겐 성분의 상이한 투여량 및 상이한 병용을 비교하는 이 임상 연구에서, 전반적으로 기초선에서 피험자의 68.9%가 이전에 월경통을 경험했었는데, 피험자의 40.4%가 가끔 월경통을 경험했었고, 피험자의 28.5%가 빈번히 월경통을 경험했다.

[0104] 임의의 치료 그룹 내 적어도 2명의 피험자에 의해 보고된 치료 후 발생한 이상반응 (TE-AE)으로부터 발췌된 아래의 표 4에 도시된 대로, 월경통은 프로게스토겐 성분이 레보노르게스트렐린 경우보다 프로게스토겐 성분이 드로스피레논인 경우에 더욱 거의 보고되지 않았다.

[0105] 게다가, 꽤 놀랍게도, 최저 투여량의 에스트로겐 성분 (일일 15 mg)이 더 높은 투여량 (일일 20 mg)보다 TE-AE로서 월경통의 보다 적은 보고를 초래하는 것이 표 4에서 또한 제시된다.

[0106] [표 4 - 치료 후 발생한 이상반응]

TE-AE	피험자의 수 (%)			
	20 mg E4/ 150 µg LNG (n=77)	20 mg E4/ 3 mg DRSP (n=75)	15 mg E4/ 150 µg LNG (n=80)	15 mg E4/ 3 mg DRSP (n=79)
월경통	5 (6.5)	4 (5.3)	3 (3.8)	2 (2.5)

[0107]

[0108] 마지막으로, 중단을 초래하는 월경통 TE-AE는 각각의 20 mg E4 그룹에서 일회 발생했으나(1.3%), 임의의 15 mg E4 그룹에서는 발생하지 않았다(0%).

[0109] [실시예 3]

[0110] 본 발명에 따른 에스트로겐 성분과 프로게스토겐 성분의 병용물을 천연 에스트로겐을 또한 이용하는 시판중인 피임 치료제[독일 소재의 바이엘 헬스케어(Bayer HealthCare, Germany)에 의해 Qlaira®로 시판중인 1, 2 또는 3 mg 투여량의 에스트라디올 발레레이트(estradiol valerate)와 0, 2 또는 3 mg 투여량의 디에노게스트(dienogest)]와 비교하는 이 임상적 연구에서, 약물-관련 이상반응의 수 [치료 후 발생한 이상반응 (TE-AE)이 임의의 치료 그룹 내 적어도 2명의 피험자에 의해 보고됨] 및 SHBG 마커의 수준을 모니터링했다.

[0111] 아래 표 5에 도시된 대로, 에스트라디올 발레레이트와 디에노게스트에 기초한 시판중인 제품을 이용한 치료군 (treatment arm) 내 13명의 피험자 (16.7%에 해당함)가 두통에 관련된 TE-AE를 보고한 반면에, 15 mg의 에스테트롤과 3 mg의 드로스피레논의 병용물로 치료된 그룹 내 오직 6명의 피험자만 (7.6 %에 해당함) 두통에 관련된 TE-AE를 보고했다. 따라서, 두통에 관련된 반응의 수는 본 발명에 따른 치료에서 훨씬 낮은 것으로 보였다.

[0112] 게다가, 유방통과 관련된 이상반응의 수는 두 치료제에서 비슷했고, 매우 낮았다 (1.3%만 발생).

[0113] [표 5 - 치료 후 발생한 이상반응]

약물-관련 이상반응	피험자의 수 (%)	
	Qlaira E2V/DNG	15 mg E4/ 3 mg DRSP
	N=78	N=79
두통	13 (16.7)	6 (7.6)
유방통	1 (1.3)	1 (1.3)

[0114]

[0115] 이 연구 외에도, SHBG 농도의 변화를 기초선에서 및 여성 -복합 피임법(combined contraception)을 시작하는 ("개시자"라고 불리는 환자의 그룹)- 으로의 E4/DRSP 및 E2V/DNG의 병용물의 사이클 4 및 사이클 6의 투여 동안에 순차적으로 평가했다. 여성이 무작위 배치 3개월 이전에 호르몬 피임약을 이용하지 않은 경우에, 이 여성은 개시자로 정의되었다. 이 "휴약(wash-out)" 기간은 SHBG 수준이 이전에 이용된 COC에 의해 영향받은 환자를 제외 가능하게 한다.

[0116] 기초선으로부터의 변화에 대한 결과가 아래 표 6에 제시된다.

[0117] [표 6 - 기초선으로부터 사이클 4 및 기초선으로부터 사이클 6으로의 평균 백분율 SHBG 수준 변화]

SHBG 수준 (개시자)	기초선으로부터의 평균 변화 (%)	
	Qlaira E2V/DNG	15 mg E4/ 3 mg DRSP
	N=22	N=30
사이클 4/스크리닝	+43.9% (+/- 35.6)	+27.1 % (+/- 12.1)
사이클 6/스크리닝	+54.4% (+/- 15.9)	+41.7% (+/- 36.5)

[0118]

[0119] 본 발명의 방법은 천연 에스트로겐을 또한 이용하는 시판중인 COC에 비해서, 기초선으로부터 사이클 4 및 사이클 6 모두에서 SHBG 수준 변화를 최소화하는 것을 허용하며, 이는 표 6으로부터 명백하다.

[0120] [실시예 4]

[0121] 본 발명에 따른 에스트로겐 성분과 프로게스테론 성분의 두 병용물과 시판중인 피임 치료제(20 microg의 에티닐 에스트라디올을 3 mg의 드로스피레논과 이용하는, 독일 소재의 바이엘 헬스케어에 의해 시판된 Yaz ®)를 비교하는 이 임상 연구에서, 담체 단백질 뿐만 아니라 일부 지혈 마커(haemostasis marker)를 측정했고, 기초선에서 사이클 3의 말(end)까지의 이들 파라미터의 변화가 아래 표 7에서 제시된다.

[0122] [표 7 - E4/DRSP 또는 EE/DRSP의 병용물을 이용하는 여성에서, 지혈 파라미터 및 담체 단백질에 대한 기초선에서 치료 사이클 3의 말까지의 평균 (SD) 백분율 변화]

파라미터	평균 (SD) 백분율 변화		
	5 mg E4/DRSP (n=17)	10 mg E4/DRSP (n=19)	20 µg EE/DRSP (n=20)
분자 마커			
D 이량체	-259(32.71)	-22.0(29.70)	35.8(56.14)
프로트롬빈 단편 1+2	-24.1(15.97)	-13(28.63)	63.4(50.21)
그룹 1 응고 저해			
항트롬빈 III	1.6(8.23)	1.5(11.36)	-5.2(7.88)
APC 저항성 (Rosing)	3.0(26.19)	6.6(37.45)	227.5(181.27)
단백질 S 활성	8.6(11.78)	5.2(10.29)	-27.4(10.88)
유리 TFPI	-13.5(15.33)	-15.1(8.89)	-46.6(8.50)
그룹 2 응고 저해			
단백질 C 활성	-3.7(9.95)	-0.5(10.18)	15.8(13.82)
APC 민감도 (APTT)	0(9.77)	-2.7(8.88)	-9.8(9.74)
간 인자			
피브리노겐	5.8(12.24)	-0.6(15.37)	19.5(23.78)
프로트롬빈	11.7(34.71)	21.4(24.98)	13.8(21.76)

[0123]



내피 인자			
E 선택틴	3.2(10.45)	-6.7(14.00)	-19.5(8.06)
tPA	-8.4(25.76)	-15.7(24.25)	-45.8(14.05)
담체 단백질			
CBG	17.1(16.64)	28.1(19.55)	170.3(75.60)
SHBG	7.9(26.25)	44.5(34.12)	306.3(117.70)
세룰로플라스민	8.2(12.24)	16.1(11.14)	69.0(22.93)

[0124]

[0125]

E4, 에스테트롤; EE, 에티닐에스트라디올; DRSP, 드로스피레논; APC, 활성화 단백질 C; TFPI, 유리 조직 인자 경로 저해제; tPA, 조직형 플라스미노겐; CBG, 코르티코스테로이드 결합 글로불린; SHBG, 성호르몬 결합 글로불린.

[0126]

20 microg EE를 함유하는 DRSP 병용물과 5 또는 10 mg E4를 함유하는 병용물 사이에서 많은 차이점이 관찰되었다: 응고 촉진성 마커(procoagulant marker) 프로트롬빈 단편 1 + 2 혈장 수준이 상이한 E4/DRSP 병용물로 감소된 반면, EE/DRSP로는 증가되었다 (기초선으로부터 3개월의 이용까지 +63%). 이러한 반대의 결과는 혈전증 마커(thrombosis marker) 프로트롬빈 단편 1 + 2의 증가가 에스트로겐의 유형 (및 투여량) (여기서, EE vs. E4)에 결합된다는 것을 나타낸다. 더욱이, 천연 항응고제(anticoagulant)는 E4를 함유하는 병용물에 의해 변화되지 않았거나 (항트롬빈 III, 단백질 S 활성화) 또는 약간 감소했고 (유리 TFPI), 통상적으로 EE/DRSP에 의해서는 감소했다. 반면에, 보통 때와 같이, APC에 대한 민감도와 관련된 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, APTT)이 모든 제제로 거의 변화하지 않았고, 정규화된 APC 민감도 비율(normalized APC sensitivity ratio)은 E4 병용물로 변화되지 않은 반면, 단백질 C에 대한 저항성은 EE/DRSP 병용물에 의해 강하게 증가되었다. E4와 DRSP의 병용물을 이용하는 경우에, 응고 촉진성 마커의 비-증가와 동시에 tPA 및 D-이량체 수준과 같은 피브린 용해 파라미터(fibrinolysis parameter)의 약간의 감소가 존재했다.

[0127]

EE/DRSP 병용물을 이용한 SHBG의 증가는 중요했다 (+306%). E4 (5, 10 mg)와 DRSP의 모든 병용물은 SHBG의 중등도 증가를 보였다. SHBG가 간 물질대사(liver metabolism)에서 COC의 에스트로겐 효과에 대한 가장 적절한 바이오마커로 고려된다는 것을 유의한다 (Odland V. et al.; *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:482).

[0128]

CBG 및 세룰로플라스민은 에스트로겐의 영향하에서 본질적으로 합성되고, 프로게스틴의 안드로젠 작용(androgenic action)에 대해 훨씬 덜 민감하다. E4와 DRSP 그룹에서, 에스트로겐의 투여량을 증가시키는 것은 CBG 및 세룰로플라스민에 대한 기초선으로부터의 약간의 증가를 야기했다. 그러나, 기초선으로부터의 단연코 가장 큰 변화는 E4 치료 그룹과 비교하여 EE/DRSP 그룹에서 관찰되었다.

[0129]

#### [실시예 5]

[0130]

월경통의 질환(complaint)의 완화에 대한 본 발명의 방법의 이점을 평가하기 위한 다기관, 공개표지, 위약-대조군, 무작위 연구(multicenter, open label, placebo-controlled, randomised study)를 수행하였다.

[0131]

연구 집단은 12세 내지 35세의, 포괄적인 (스크리닝 할 때), 원발성 월경통[개시 < 초경(menarche) 후 3년]을 앓는 건강한 여성 피험자에 있었다.

[0132]

본 발명의 방법에 따른 제품은 일일 일회 연속적으로 또는 24/4-일 요법 [즉, 24일의 활성 정제(active tablet) 후에 4일의 위약 정제(placebo tablets)]으로 경구 투여되는 에스테트롤 (15 mg)과 드로스피레논 (3 mg)이 있는 복합 정제(combination tablet)였다. 다른 투여량의 에스테트롤이 위약군(placebo arm) 외에 보충군(supplementary arm)에도 포함되었다.

[0133]

본 발명의 방법의 효능이 기초선 평가 기간과 치료 평가 기간 사이의 변화에 따라서 입증되었는데, 이는 주로 월경통 통증이 있는 일수(number of days)였다.

[0134]

월경통 통증은 생리/소퇴성 출혈 삽화(episode) 및 이 삽화 전 2일 동안의 골반통(pelvic pain)으로 정의되었다.

- [0135] 두번째로, 효능 후에 다음의 척도에 따른 월경통 통증의 일일 점수를 측정했다:
- [0136] 0 - 통증 없음;
- [0137] 1 - 진통제가 필요하지 않은 정도 통증;
- [0138] 2 - 진통제가 필요한 중등도 통증;
- [0139] 3 - 진통제가 필요한 중증 통증.
- [0140] 추가의 효능 평가를 다음과 같이 수행했다:
- [0141] 1. 질 출혈(Vaginal Bleeding)의 발생과 관계없이 골반통이 있는 일수(number of days)의 기초선 평가 기간과 치료 평가 기간의 말(end) 사이의 변화;
- [0142] 2. 계획되지 않은 출혈(Unscheduled Bleeding) 동안 골반통이 있는 일수의 기초선 평가 기간과 치료 평가 기간 사이의 변화;
- [0143] 3. 응급 약제 이용(Rescue Medication Use)의 기초선 평가 기간과 치료 평가 기간 사이의 변화. 응급 약제 이용은 200 mg 이부프로펜 정제(Ibuprofen tablet)의 표준화된 섭취(standardized intake)일 것이다;
- [0144] 4. 월경통 통증의 직장/학교 및 사회활동 또는 다른 활동 방해가 있는 참가자의 백분율;
- [0145] 5. 기초선, 3개월째 및 마지막 진찰 (6개월째 후)에서 월경통 통증으로 인한 직장에서 누락된 시간(Missing Time)의 시간/일(day) 및 참가자의 백분율 ;
- [0146] 6. 연구 치료(Study Treatment)에 만족한 참가자의 백분율;
- [0147] 7. 자원 이용 설문지 (Resource Use Questionnaire) (유로화(euro)로 변환됨)의 완성에 의해 평가되는 월경통 통증의 치료마다 물리치료(Physiotherapy), 대체의학(Alternative Medicine), 침술(Acupuncture), 오스테오파티 요법(Osteopathy), 의학적 상담(Medical Counselling), 마사지, 허브 보충물(Herbal supplement)/차(Tea) 자체의 비용;
- [0148] 8. 연구자에 의해 완료되는 전반적 임상 인상 (Clinical Global Impression, CGI) 척도에 따른 연구 과정 동안의 환자의 개선;
- [0149] 9. 참가자에 의해 완성되는 전반적 임상 인상(CGI) 척도에서 환자의 평가 및 연구 과정 동안의 이들의 개선의 등급평가(rating);
- [0150] 10. SF-36 자기-기입식 설문지 (SF-36 administered questionnaire), 상이한 집단에 걸친 환자 집단의 평가 및 건강 상태의 비교에 이용되는 일반 건강 상태 측정을 이용하여 기초선, 3개월째 및 마지막 진찰에서 일반 건강 및 웰빙 설문지 SF-36(General Health and Well-being Questionnaire SF-36)에 의해 측정되는 일반 건강, 신체 통증(Body Pain), 신체적 및 사회적 기능, 정신 건강 및 활력.
- [0151] 임상 연구는 본 발명의 방법에 따른 제품이 월경통의 증상의 개선에 효과적임을 증명한다.