

독일13503베를린라이머스발더스타이크26

슈나이더,마르틴
독일13469베를린솔호제트라쎬6아

푸르만,울리케
독일10587베를린차를로텐부르거우퍼6아

(74) 대리인 장수길
 김영

심사관 : 이미정

(54) 호르몬-의존성 질병의 예방 및 치료를 위한항프로게스틴의 용도

요약

본 발명은 포유동물에서 항프로게스틴, 특히 항프로게스틴 11β-(4-아세틸페닐)-17β-히드록시-17α-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)-에스트라-4,9-디엔-3-온 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체에 의해 호르몬-의존성 질병, 특히 유방암을 예방 또는 치료하기 위한 방법 및 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 항프로게스틴을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

대표도

도 1

색인어

항프로게스틴, 호르몬-의존성 질병, 유방암, 항종양

명세서

기술분야

본 발명은 호르몬-의존성 질병, 특히 유방암의 예방 및 치료를 위한 항프로게스틴의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 호르몬-의존성 질병, 특히 유방암의 예방 및 치료를 위한 항프로게스틴을 포함하는 약학 조성물 및 투여 형태에 관한 것이다. 본 발명에 사용하기에 특히 바람직한 항프로게스틴은 항프로게스틴 11β-(4-아세틸페닐)-17β-히드록시-17α-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)-에스트라-4,9-디엔-3-온 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체에 관한 것이다.

배경기술

엔도크린 치료법은 전이성 유방암의 효과적이고, 최소 독성인 완화성 치료의 주된 방법이다. 수술불가능한 유방 암종의 표준의 완화성 치료로서 또한 유방 암종의 1차 치료 후 보조 치료를 위하여, 주로 항에스트로젠인 타목시펜이 사용된다. 그러나, 타목시펜은 유방암을 치료할 수 없다. 따라서, 2차 치료를 위하여 프로게스틴 또는 아로마타제 저해제가 일반적으로 사용된다. 폐경기전 여성의 난소절제술에서, 타목시펜 및 LHRH(황체화 호르몬 방출 호르몬, luteinizing hormone releasing hormone) 유사체는 동등한 결과를 달성한다(무리드슨(H. T. Mouridson) 등의 문헌[*Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 24, pp. 99-105, 1988]).

타목시펜은 유방암의 보조 치료법에 널리 사용되지만, 치료 결과 자궁내막암의 발병률이 증가하기 때문에, 화학예방제로서의 그의 용도는 문제가 있다(와이트(I. N. White)의 문헌[*Carcinogenesis*, 20(7):1153-60, 1999]).

항프로게스틴은 유방암 치료에 중요한 영향을 줄 수 있었던 비교적 신규하고 유망한 부류의 치료제를 나타낸다. 항프로게스틴은 원래 임신의 비수술적 종결에 관하여 만들어졌지만, 특정 항프로게스틴은 최근에 프로게스테론의 수용체를 포함하는 유방암의 엔도크린 치료법에서 상당히 중요하였다(마우델론드(T. Maudelonde) 등의 문헌[*Hormonal Manipulation of Cancer: Peptides, Growth Factors and New (Anti) Steroidal Agents*, J. G. M. Klijn et al., Raven Press, New York, 1987, pp. 55-59]). 엔도크린 치료법에서 이러한 신규 전략은 프로게스테론 수용체 양성 인간 유방암 세포주(시험관내) 및 쥐와 래트의 호르몬-의존성 유방 종양(생체내)에서 항프로게스틴의 항종양 활성을 근거로 한다. 특히, 항프로게스틴 오나프리스톤 및 미페프리스톤(RU 486)의 항종양 메카니즘은 이미 쥐의 호르몬-의존성 MXT 유방 종양 모델 및 래트의 DMBA- 및 NMU-유도성 유방 종양 모델을 사용하여 조사되었다(슈나이더(M. R. Schneider) 등의 문헌[*Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, Vol. 25, No. 4, pp. 691-701, 1989]; 미흐나(H. Michna) 등의 문헌[*Breast Cancer Research and Treatment* 14:275-288, 1989]; 미흐나의 문헌[*J. Steroid. Biochem.* Vol. 34, Nos 1-6, pp. 447-453, 1989]). 그러나, 예컨대 미페프리스톤과 관련된 낮은 활성 및 불리한 부작용으로 인하여, 이 화합물은 유방암 관리의 유일한 제제로서 권장될 수 없었다(페롤트(D. Perrault) 등의 문헌[*J. Clin. Oncol.* 1996 Oct, 14(10), pp. 2709-2712]).

항프로게스틴 화합물은 유산의 개시에, 사후 피임에서 여성의 피임약으로서 사용하기에(WO-A 93/23020호, WO-A 93/21927호), 또한 호르몬 불순의 치료, 월경의 개시 및 진통의 개시에 적합하다. 추가의 용법은 호르몬 대체 치료법(WO-A 94/18983호)의 분야에서, 월경 불순과 관련된 고통의 치료, 및 자궁내막염(EP-A 0 266 303호) 및 근종의 치료이다.

강한 항프로게스틴 활성을 갖는 17 α -플루오로알킬스테로이드 및 그를 생성하기 위한 방법이 WO 98/34947호에 기술되어 있다.

항종양 활성 때문에 이전에 시험되거나 사용된 종래 기술의 항프로게스틴은 종종 임의의 단점을 나타내었다.

예를 들어, 종래 기술의 항프로게스틴이 항제스타겐 활성을 나타낸다는 사실에도 불구하고, 이들 화합물은 유방암과 같은 호르몬-의존성 질병에 적합한 치료가 아니었다. 특히, 종래 기술의 화합물은 부작용(예컨대, 미페프리스톤은 강한 항글루코코르티코이드 부작용을 나타냄)과 관련이 있고(케텔(L. M. Kettel) 등의 문헌[*Fertil. Steril.* 1991 Sep, 56(3), pp. 402-407]; 베르타냐(X. Bertagna)의 문헌[*Psychoneuroendocrinology* 1997; 22 Suppl. 1, pp. 51-55] 참조), 게다가 임상 시험에서 온화한 활성을 나타내었다(페롤트 등의 문헌[*J. Clin. Oncol.* 1996 Oct, 14(10), pp. 2709-2712] 참조). 이미 전술한 바와 같이, 다른 호르몬계 치료법의 부작용에 관하여, 타목시펜 투여는 자궁내막암의 발병률을 증가시킬 수 있다(와이트(I. N. White)의 문헌[*Carcinogenesis*, 20(7):1153-60, 1999]).

종래 기술의 항프로게스틴의 다른 문제는 경구 투여될 때의 불량한 생체이용가능성이다. 따라서, 이들은 일반적으로 다량으로 투여되어야 하므로, 가능한 바람직하지 못한 부작용을 일으켰다. 게다가, 경구 투여는 환자 편의 및 순응에 있어서 바람직하다.

또한, 유방암 및 다른 호르몬-의존성 질병의 치료에서 뿐만 아니라 예방에서 활성인 화합물이 여전히 필요하다. 타목시펜과 관련된 자궁내막암의 증가된 발병률은 이 화합물이 건강한 여성의 예방 치료에 부적합함을 나타내고, 이용가능한 다른 적합한 화합물이 없다(베르그만(L. Bergman) 등의 문헌[*The Lancet*, Vol. 356, Sept. 9, 2000: 881-887] 참조).

발명의 목적

본 발명의 목적은 유방암과 같은 호르몬-의존성 질병을 예방하거나 치료하기 위한 종래 기술의 방법의 단점을 방지하거나 감소시키는 것이다. 매우 유효한 제제의 투여에 의해, 난소절제술을 포함한 공지의 방법 및 제제보다 우수한, 유방암과 같은 호르몬-의존성 질병을 예방하고 치료하는 수단이 제공되는 것이 특히 바람직하다. 따라서 난소절제술에 따르는 심각한 위험이 있는 수술을 방지하는, 유방암과 같은 호르몬-의존성 질병의 치료를 제공하는 것이 특히 바람직하다. 또한, 유방암과 같은 호르몬-의존성 질병을 치료하고 예방하기 위한 이전에 공지된 또는 제안된 방법보다 부작용을 덜 나타내는, 본 발명에 따라 사용하기 위한 제제를 제공하는 것이 바람직하다.

본 발명의 또 하나의 목적은 유방암 또는 다른 호르몬-의존성 질병의 예방 및 치료를 위한 매우 효과적인 항종양 제제를 포함하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

이들 목적은 놀랍게도 본 발명에 따른 항프로게스틴의 사용 및 이러한 항프로게스틴을 포함하는 약학 조성물 및 투여 형태에 의해 달성된다. 이 점에 있어서 항프로게스틴 11β-(4-아세틸페닐)-17β-히드록시-17α-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)-에스트라-4,9-디엔-3-온 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체가 특히 바람직하다.

본 발명의 또 하나의 목적은 경구 투여에 특히 적합한, 항프로게스틴 11β-(4-아세틸페닐)-17β-히드록시-17α-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)-에스트라-4,9-디엔-3-온 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체와 같은 항프로게스틴을 제공하는 것이다.

발명의 요약

본 발명은 특정 항프로게스틴, 특히 11β-(4-아세틸페닐)-17β-히드록시-17α-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)-에스트라-4,9-디엔-3-온 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체가 DMBA(7,12-디메틸벤즈안트라센)- 및 NMU (N-메틸니트로소우레아)-유도성 유방암 모델에서 종양 성장의 예방 및 감소에 예상외로 활성있다는 신규한 예상치 못한 관찰에 근거한다.

따라서, 본 발명은 환자에게 약학적으로 유효한 양의 항프로게스틴, 특히 11β-(4-아세틸페닐)-17β-히드록시-17α-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)-에스트라-4,9-디엔-3-온 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체를 투여함을 포함하는, 유방암 및 다른 호르몬-의존성 질병의 치료가 필요한 포유동물, 특히 인간에서 유방암 및 다른 호르몬-의존성 질병을 예방 및 치료하기 위한 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 유방암 또는 다른 호르몬-의존성 질병을 예방 또는 치료하기에 충분한 양의 항프로게스틴, 특히 11β-(4-아세틸페닐)-17β-히드록시-17α-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)-에스트라-4,9-디엔-3-온 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

바람직한 항프로게스틴 11β-(4-아세틸페닐)-17β-히드록시-17α-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)-에스트라-4,9-디엔-3-온을 이후 "항프로게스틴(I)"이라고 칭하겠다.

도면의 간단한 설명

도 1은 대조구, 타목시펜 및 난소절제술과 비교하여, 래트의 DMBA-유도성 유방 암종에서의 항프로게스틴(I)의 종양 발생 예방 효과를 나타낸다.

도 2는 대조구, 항프로게스틴 오나프리스톤 및 난소절제술과 비교하여, 래트의 DMBA-유도성 유방 암종에서의 투여량-반응 연구에서 항프로게스틴(I)의 종양 성장 저해 효과를 나타낸다. 이 연구는 0.5, 2.0, 5.0 및 10.0mg/kg s.c.의 항프로게스틴(I)으로 수행하였다.

도 3은 대조구, 항에스트로겐 탈록시펜 및 타목시펜, 아로마타제 저해제 레트로졸, 및 난소절제술과 비교하여, 래트의 NMU-유도성 유방 암종에서의 항프로게스틴(I)의 종양 발생 예방 효과를 나타낸다.

도 4는 대조구, 오나프리스톤(5mg/kg) 및 난소절제술과 비교하여, 래트의 NMU-유도성 유방 암종에서 0.5 및 1.0mg/kg 투여량의 항프로게스틴(I)의 종양 성장 저해 효과를 나타낸다.

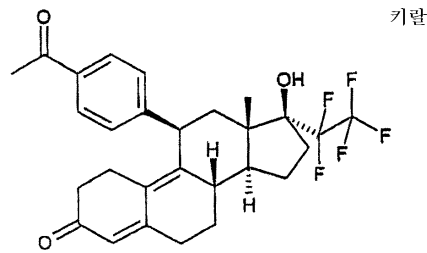
도 5는 대조구 및 난소절제술과 비교하여, 스킨(scid) 쥐의 T47D 인간 이종이식편에서 10mg/kg s.c. 투여량의 항프로게스틴(I)의 종양 성장 저해 효과를 나타낸다.

도 6은 대조구 및 난소절제술과 비교하여, 스킨 쥐의 MCF7 인간 이종이식편에서 10mg/kg s.c. 투여량의 항프로게스틴(I)의 종양 성장 저해 효과를 나타낸다.

발명의 상세한 설명

항프로게스틴(I) 11β-(4-아세틸페닐)-17β-히드록시-17α-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)-에스트라-4,9-디엔-3-온은 하기 화학식 I로 나타낸다:

화학식 I



항프로게스틴(I)(또는 동등한 활성을 갖는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체)은 강한 항프로게스틴 활성을 갖는 중요한 약제이다. 항프로게스틴(I) 및 추가의 항프로게스틴은 유방암 및 다른 호르몬-의존성 질병의 예방 및 치료를 위해 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

본 발명에 있어서 "항프로게스틴"이란 용어는 주로 프로게스테론 수용체를 경쟁적으로 저해할 수 있는 모든 화합물을 포함하려는 것이다. 그러나, 프로게스틴의 생합성을 저해할 수 있는 화합물도 포함할 것이다.

본 발명에 있어서 항프로게스틴(I)의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체의 예로는 WO 98/34947호에 개시된 본 발명의 화합물중 임의의 하나일 수 있다.

본 발명에 있어서 "호르몬-의존성 질병"이란 용어는 비제한적으로 유방암, 난소암, 자궁내막암, 골수종, 무배란성 불임, 수막종, 즉 실질적으로 일어나거나 또는 호르몬 수용체 및(또는) 호르몬-의존성 경로의 존재에 의해 영향받는 질병을 포함할 수 있다.

종래 기술에 대한 본 발명의 우수성에 있어서, 예컨대 본 발명에 따라 사용된 항프로게스틴(I)에서 추가의 엔도크린 부작용(예: 안드로겐, 에스트로겐 또는 항글루코코르티코이드 활성)은 있어도 매우 약한 것이 특히 바람직하다. 항프로게스틴(I)의 높은 생체이용가능성 때문에, 항프로게스틴(I)은 경구 투여되며 치료가 필요한 환자에게 가능한 한 편리한 치료를 제공할 수 있다. 또 하나의 유리한 결과로서, 항프로게스틴(I)은 매우 내성이 있고 기존의 치료에 비하여 비교적 소량으로 투여되어 바람직하지 못한 부작용, 예를 들어 타목시펜의 투여에 의한 자궁내막암의 발병률 증가(와이트의 문헌 [*Carcinogenesis*, 20(7):1153-60, 1999]; 베르그만 등의 문헌[*The Lancet*, Vol. 356, Sept. 9, 2000, 881-887]) 및 미페프리스톤의 투여에 관련된 항글루코코르티코이드 효과 및 임의의 독성 부작용(페롤트 등의 문헌[*J. Clin. Oncol.* 1996 Oct, 14(10), pp. 2709-2712]; 케텔 등의 문헌[*Fertil. Steril.* 1991 Sep, 56(3), pp. 402-407]; 베르타나의 문헌 [*Psychoneuroendocrinology* 1997, 22 Suppl. 1: pp. 51-55])을 감소시킬 수 있다.

종래 기술에 비하여 본 발명의 또 하나의 이점은 유방암과 같은 호르몬-의존성 질병의 예방에 효과적인 방법을 제공함으로써 호르몬-의존성 질병의 발생 또는 재발생의 위험이 높은 환자를 미리 이러한 질병의 발병을 피하도록 치료할 수 있다는 것이다.

제1 양상으로, 본 발명은 유방암 및 다른 호르몬-의존성 질병의 예방 또는 치료가 필요한 포유동물, 바람직하게는 인간에게 하나 이상의 항프로게스틴, 바람직하게는 항프로게스틴(I) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체를 투여함을 포함하는, 유방암 및 다른 호르몬-의존성 질병을 예방 또는 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

또 하나의 양상으로, 본 발명은 특히 유방암 또는 다른 호르몬-의존성 질병을 예방 또는 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 상기 정의된 항프로게스틴, 바람직하게는 항프로게스틴(I) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체의 용도에 관한 것이다.

다른 양상으로, 본 발명은 상기 정의된 하나 이상의 항프로게스틴, 바람직하게는 항프로게스틴(I) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 임의로 항프로게스틴(I)은 다른 약리적으로 활성있는 제제와 혼합될 수 있다. 예를 들어, 항프로게스틴은 또한 호르몬 수용체에 결합함으로써 치료를 위한 세포독성 제제와 혼합될 수도 있다.

약제의 제조는 당업계에 공지된 방법에 따라 수행될 수 있다. 일반적으로 공지되고 사용되는 보조제 및 추가의 적합한 담체 또는 희석제가 사용될 수 있다. 적합한 담체 및 보조제는 문헌[*Ullmann's Encyclopedia of Technical Chemistry*,

Vol. 4, (1953), pp. 1-39]; 문헌[*Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 52(1963), p. 918ff]; 체취-린덴발트(H. v. Czetsch-Lindenwald)의 문헌["Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete"]; 문헌[*Pharm. Ind.* 2, 1961, p. 72ff]; 피들러(Dr. H. P. Fiedler)의 문헌[*Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971]에 약학, 화장품 및 관련 분야에서 권장되는 것과 같을 수 있다.

본 발명의 목적에 적합한 항프로게스틴, 바람직하게는 항프로게스틴(I) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체는 경구 또는 비경구, 예컨대 복강내, 근육내, 피하 또는 경피 용도를 위한 생약을 제조하는 공지의 방법에 따라 약학 조성물에 도입될 수 있다. 이들은 또한 조직에 이식될 수 있다. 이식편은 불활성 물질로서, 예컨대 생물학적으로 분해가능한 중합체 또는 합성 실리콘(예: 실리콘 고무)을 포함할 수 있다.

이들은 정제, 환제, 당의정, 젤 캡슐, 과립, 좌제, 이식편, 주사용 멸균 수용액 또는 오일상 용액, 현탁액 또는 유화액, 연고, 크림, 젤의 형태로 또는 질내(예컨대, 질 고리) 또는 자궁내 시스템(예컨대, 다이어프램(diaphragm), 루프)에 의해 투여될 수 있다.

경구 투여용 약학 조성물의 제조를 위하여, 상기 정의된 본 발명의 목적에 적합한 항프로게스틴은 일반적으로 공지되고 사용되는 보조제 및 담체, 예컨대 아라비아 고무, 활석, 전분, 당(예: 만니토스), 메틸 셀룰로즈, 락토스, 젤라틴, 계면활성제, 마그네슘 스테아레이트, 수성 또는 비수성 부형제, 파라핀 유도체, 가교결합제, 분산제, 유화제, 윤활제, 보존제 및 향료(예컨대, 정유)와 함께 혼합될 수 있다. 약학 조성물에서, 항프로게스틴은 미립자, 예컨대 나노입상의 조성물에 분산될 수 있다.

활성 제제의 생체이용가능성을 더 증진시키기 위하여, 상기 정의된 본 발명의 목적에 적합한 항프로게스틴을 PCT/EP95/02656호에 개시된 방법에 따라 α -, β - 또는 γ -시클로덱스트린 또는 이들의 유도체와 반응시킴으로써 시클로덱스트린 포접 화합물로서 또한 제형화할 수 있다.

비경구 투여를 위하여, 상기 정의된 본 발명의 목적에 적합한 항프로게스틴을 생리적으로 허용가능한 희석제, 예컨대 가용화제, 계면활성제, 분산제 또는 유화제의 존재하 또는 부재하의 오일에 용해시키거나 또는 현탁시킬 수 있다. 오일로서, 비제한적인 예를 들면, 올리브유, 땅콩유, 면화씨유, 대두유, 피마자유 및 참깨유가 사용될 수 있다.

투여되는 양(즉, "약학적으로 유효한 양")은 광범위하게 변하며 치료할 상태 및 투여 방식에 따라 좌우된다. 이는 의도하는 치료에 효율적인 임의의 양을 포함할 수 있다. "약학적으로 유효한 양"을 결정하는 것은 당업자의 영역이다.

하나의 단위 투여량은 약 0.1 내지 100mg의 활성 제제(들)를 나타낼 수 있다. 인간에게 투여하기 위하여, 활성 제제(들)의 1일 투여량은 약 0.1 내지 400mg, 바람직하게는 10 내지 100mg, 가장 바람직하게는 50mg이다.

본 발명에 따른 약학 조성물은 또한 임의로 활성 제제(들)의 서방을 위해 데포(depot) 주사, 이식편 제제 또는 IUD(자궁내장치)에 의해 투여될 수 있다.

바람직한 투여 방식은 경구 투여이다. 본 발명에 따라 사용하기 위한 항프로게스틴, 특히 항프로게스틴(I) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체는 특히 경구 투여에 적합하다.

본 발명의 모든 양상에 따라, 상기 정의된 하나 이상의 항프로게스틴, 특히 항프로게스틴(I) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체를 하나 이상의 항에스트로겐과 혼합할 수 있는데, 그 이유는 많은 호르몬-의존성 질병, 특히 유방암은 프로게스테론 수용체 뿐만 아니라 에스트로겐 수용체를 나타내기 때문이다. 항에스트로겐은 항프로게스틴, 특히 항프로게스틴(I) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체와 동시에 또는 그 다음에 투여될 수 있다. 항프로게스틴 및 항에스트로겐의 양은 같거나 또는 항프로게스틴:항에스트로겐 비 1:50 내지 50:1, 바람직하게는 1:30 내지 30:1, 가장 바람직하게는 1:15 내지 15:1과 같이 하나의 성분이 다른 성분보다 더 많을 수 있다.

본 발명에 따라 사용하기에 적합한 항에스트로겐의 예는 비스테로이드계 항에스트로겐(예: 타목시펜 및 나폭시딘), 및 탈록시펜 및 EM800, 및 스테로이드계 항에스트로겐 파슬로텍스이다. 스테로이드계 항에스트로겐의 예로는 EP 0 348 341 A호에 개시된 것 및 WO 98/07740호에 개시된 것, 특히 11 β -플루오로-7 α -{5-[N-메틸-N-3-(4,4,5,5,5-펜타플루오로펜틸티오-프로필아미노)-펜틸]-에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17 β -디올, 또는 WO 99/33855호에 개시된 것, 특히 11 β -플루오로-7 α -{5-[N-메틸-(7,7,8,8,9,9,10,10-노나플루오로-데실)-아미노]-펜틸]-에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17 β -디올 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체가 있다. EP 0 495 825 B1호의 7 내지 8쪽에 개시된 것과 같은 항에스트로겐 효과를 갖는 아로마타제 저해제도 또한 항에스트로겐으로서 사용될 수 있다.

본 발명을 하기 실시예에서 추가로 설명한다. 하기 실시예는 제한하는 것으로 이해하여서는 안된다.

실시예

랫에서의 DMBA-유도성 유방암 모델(예방 실험)

물질 및 방법:

미숙한 암컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 랫(49-51일령; 10마리/군)를 이 연구에 사용하였다. 발암성 물질인 7,12-디메틸벤즈[a]안트라센(DMBA)을 1회 경구 투여로서 제공하였다(10mg). 20일 후에 다음과 같이 처리를 시작하였다: 1) 용매 대조구, 2) 처리 시작시 난소절제술, 3) 타목시펜 1mg/kg s.c., 4) 항프로게스틴(I) 3mg/kg s.c.에 의해 1주에 6일동안 처리. 랫를 흉부 종양에 대하여 촉진에 의해 매주 검사하였다. 예방 효과의 변수로서, 종양 발병률(종양을 갖는 군내 동물의 수, %)을 결정하였다. DMBA 및 NMU 예방 모델의 추가의 설명 및 평가를 위하여 메타(R. G. Metha)의 문헌 [*European Journal of Cancer* 36(2000), pp. 1275-1282]을 참조한다.

결과:

대조군에서, 모든 랫는 처리를 시작한 지 10주 이내에 유방 종양을 발생하였고(발병률 100%), 진행성 종양 성장이 관찰되었다. 항프로게스틴(I)에 의한 예방적 처리는 종양 발병을 12주동안 완전히 방지하였고, 실험의 마지막에서 22주 후에 오직 하나의 랫에서 종양이 검출되었다(발병률 10%). 실험의 마지막에서 난소절제술 후 랫의 40%에서 종양이 발병되었다. 이에 비하여, 항에스트로젠 타목시펜에 의한 처리는 종양 발병률을 60%로 감소시켰다(도 1 참조).

결론:

랫의 DMBA-유도성 유방 종양 모델에서, 항프로게스틴(I)은 처리를 시작한 지 12주 이상 동안 건강한 동물에서 종양 발생을 완전하게 억제하였다. 도 1은 예방 처리에 있어서 종래의 항유방암 제제인 타목시펜 및 심지어 표준의 에스트로젠 박탈 치료(난소절제술)에 비하여 항프로게스틴(I)의 활성이 우수함을 분명히 나타낸다. 따라서 항프로게스틴(I)은 질병이 발병할 위험이 높은 여성에서 유방암을 예방하기 위한 기존의 표준의 치료법(타목시펜 예방 치료법)보다 우수하다.

이러한 결과 및 하기의 결과는 유방암의 예방 및 치료를 위한 항프로게스틴(I)의 용도가 기존의 표준의 치료법보다 우수함을 나타낸다.

실시예 2:

랫에서의 DMBA-유도성 유방암 모델(치료법 실험/투여량-반응 연구)

물질 및 방법:

미숙한 암컷 스프라그-돌리 랫(49-51일령; 10마리/군)를 이 연구에 사용하였다. 7,12-디메틸벤즈[a]안트라센(DMBA, 세르바(Serva)/하이델베르그 소재) 10mg을 1회 경구 투여하여 유방 종양을 유도하였다. 150mm²보다 큰 크기의 하나 이상의 확립된 종양을 갖는 랫를 1) 용매 대조구, 2) 처리 시작시 난소절제술, 3) 항프로게스틴(I) 1일 0.5mg/kg s.c., 4) 항프로게스틴(I) 1일 2mg/kg s.c., 및 5) 항프로게스틴(I) 1일 5mg/kg s.c., 6) 항프로게스틴(I) 1일 10mg/kg s.c., 및 7) 오나프리스톤 1일 5mg/kg s.c.에 의해 4주동안 처리하였다. 성장 저해의 변수로서, 매주 구경 측정에 의해 결정된 종양 면적의 변화(초기 종양 크기에 대한 %)를 사용하였다. 평균값의 군간 편차를 통계적으로 분석하기 위하여 크루스칼-왈리스(Kruskal-Wallis) 시험을 사용하였다.

결과:

건강한 대조 동물에서, 진행성 종양 성장이 관찰된 반면에, 난소절제술은 동물의 90%에서 상당한 종양 퇴행을 일으켰다. 항프로게스틴(I) 2mg/kg 이상으로 처리한 결과 대조구에 비하여 상당한 종양 성장의 저해가 일어났다(도 2 참조). 분명한 투여량-반응 관계가 있었다. 항프로게스틴(I) 0.5mg/kg으로 처리하면 종양의 성장을 거의 막지 못하였지만, 2mg/kg에서는

최대의 성장 저해가 관찰되었다. 이 군에서, 완전 종양 퇴행은 래트의 50%에서 나타났다. 이 실험에서 시험된 항프로게스틴(I)의 최대 투여량(10mg/kg)의 효과는 2mg/kg의 효과와 동등하였다. 오나프리스톤(5mg/kg, s.c.)은 동등한 투여량에서 항프로게스틴(I)보다 뚜렷하게 덜 효과적이었다.

결론:

래트의 DMBA-유도성 유방 종양 모델에서, 항프로게스틴(I)은 건강한 동물에서 종양 성장을 완전하게 억제하였다. 2mg/kg의 항프로게스틴(I)은 종양 성장에 대하여 최대의 효과를 갖는 것으로 나타났다. 항프로게스틴(I)은 오나프리스톤보다 뚜렷하게 우수하였다.

실시예 3:

래트에서의 NMU-유도성 유방암 모델(예방 실험)

물질 및 방법:

암컷 스프라그-돌리 래트(티어쭈흐트 쇤발드(Tierzucht Schonwalde)로부터 얻음, 50-55일령)에서 NMU(니트로소메틸우레아, 50mg/kg)를 1회 정맥내 주사하여 종양을 유도하였다. 처리는 10일 후에 다음과 같이 시작하였다: 1) 용매 대조구, 2) 처리 시작시 난소절제술, 3) 타목시펜 3mg/kg s.c., 4) 항프로게스틴(I) 3mg/kg s.c., 5) 레트로졸 3mg/kg s.c., 6) 탈록시펜 3mg/kg s.c.에 의해 1주에 6일동안 처리. 래트는 흉부 종양에 대하여 촉진에 의해 매주 검사하였다. 예방 효과의 변수로서 종양 발병률(종양을 갖는 군내 동물의 수, %)을 결정하였다. DMBA 및 NMU 예방 모델의 추가의 설명 및 평가를 위하여 메타의 문헌[*European Journal of Cancer* 36(2000), pp. 1275-1282]을 참조한다.

결과:

건강한 대조 동물에서, 모든 래트는 처리를 시작한 지 10주 이내에 유방 종양을 발생하였고(발병률 100%), 진행성 종양 성장이 관찰되었다. 항프로게스틴(I)에 의한 예방적 처리는 종양 발생을 12주동안 완전히 방지하였고, 실험의 마지막에서 27주 후에 오직 하나의 래트에서 종양이 검출되었다(발병률 10%). 이에 비하여, 다른 항에스트로겐 또는 아로마타제 저해제인 레트로졸에 의한 치료는 종양 발병률을 20 내지 60%로 감소시켰다. 실험의 마지막에서 난소절제술 후 래트의 20%는 종양을 발생하였다.

결론:

래트에서의 NMU-유도성 유방 종양 모델에서, 항프로게스틴(I)은 처리를 시작한 지 12주 이상 동안 건강한 동물에서 종양 발병을 완전하게 억제하였다. 항프로게스틴(I)에 의한 예방적 치료의 효과는 종양 발병률 및 종양 성장에 있어서, 유방암 치료를 위한 종래의 항에스트로겐(즉, 탈록시펜, 타목시펜) 및 아로마타제 저해제인 레트로졸, 및 표준의 에스트로겐 박탈 치료법보다 우수하였다.

DMBA-유도성 종양 모델에서와 같이(실시예 1 참조), 이들 결과는 항프로게스틴(I)이, 예컨대 타목시펜에 의한 표준의 예방적 치료보다 우수한 방식으로 흉부 종양의 발생을 효과적으로 예방함을 나타낸다.

실시예 4:

래트에서의 NMU-유도성 유방암 모델(치료 실험)

물질 및 방법:

암컷 스프라그-돌리 래트(티어쭈흐트 쇤발드로부터 얻음, 50-55일령)에서 NMU(니트로소메틸우레아, 50mg/kg)를 1회 정맥내 주사하여 종양을 유도하였다. 시작한 지 10일 후, 하나 이상의 확립된 종양을 갖는 래트를 1) 용매 대조구, 2) 처리 시작시 난소절제술, 3) 항프로게스틴(I) 1.0mg/kg/일, 4) 항프로게스틴(I) 0.5mg/kg/일, 및 5) 오나프리스톤 5mg/kg/일에 의해 4주동안 처리하였다. 성장 저해의 변수로서, 매주 구경 측정에 의해 결정된 종양 면적의 변화(초기 종양 크기에 대한 %)를 사용하였다. 평균값의 군간 편차를 통계적으로 분석하기 위하여 크루스칼-왈리스 시험을 사용하였다.

결과:

건강한 대조 동물에서, 진행성 암 성장이 관찰된 반면에, 난소절제술은 완전한 종양 성장 저해를 일으켰다. 항프로게스틴(I) 0.5 또는 1.0mg/kg으로 처리한 결과 대조구에 비하여 종양 성장의 상당한 저해가 일어났다(도 4 참조). 오나프리스톤(5 mg/kg)은 0.5mg/kg의 훨씬 적은 투여량의 항프로게스틴(I)보다 뚜렷하게 덜 효과적이었다.

결론:

랫에서의 MNU-유도성 유방 종양 모델에서, 항프로게스틴(I)은 건강한 동물에서 종양 성장을 완전하게 억제한다. 1.0mg/kg의 투여량 및 겨우 0.5mg/kg의 투여량에서도 항프로게스틴(I)은 종양 성장에 대하여 상당한 효과를 나타내는 것으로 나타났다. 따라서, 항프로게스틴(I)은 오나프리스톤과 같은 공지의 항프로게스틴보다 우수하였다.

실시예 5:

T47D 인간 이종이식편(치료 실험)

물질 및 방법:

암컷 폭스 체이스(Fox Chase) 스킵 쥐(M&B)에게 에스트라디올 펠렛(이노베이티브 리서치 오브 어메리카(Innovative Research of America))을 공급하였다. 세포 배양물에서 얻어 매트릭스(matrigel)에 현탁시킨 T47D 유방암 세포를 쥐의 사타구니 영역에 피하 이식하였다. 종양의 크기가 약 25mm³가 되었을 때 처리를 시작하였다. 종양의 진행이 있을 때까지 처리를 계속하였다. 실험 군은 1) 대조구(부형제), 2) 난소절제술, 3) 항프로게스틴(I) 10mg/kg s.c.이었다. 종양 면적은 구경 측정에 의해 결정하였다. 평균값의 구간 편차를 통계적으로 분석하기 위하여 크루스칼-왈리스 시험을 사용하였다.

결과:

T47D 유방암 모델에서, 난소절제술은 대조구에서의 빠른 성장에 비하여 종양 성장의 상당한 저해를 일으켰다. 도 5는 항프로게스틴(I) 10mg/kg의 피하 적용에 의해 종래의 에스트로겐 박탈 치료(난소절제술)의 효과와 거의 동등한 종양 성장의 저해를 일으켰음을 나타낸다.

결론:

폭스 체이스 스킵 쥐에 이종이식된 인간 T47D 유방암의 성장을 저해하는데 있어서 항프로게스틴(I)의 효과는 표준의 에스트로겐 박탈 치료(난소절제술)의 효과와 동등하며, 이는 이 모델에서 유방암의 성장을 저해하는 최대 유효 방법으로 여겨진다.

실시예 6:

MCF7 인간 이종이식편(치료 실험)

암컷 폭스 체이스 스킵 쥐(M&B)에게 에스트라디올 펠렛(이노베이티브 리서치 오브 어메리카)을 공급하였다. 세포 배양물에서 얻어 매트릭스에 현탁시킨 MCF7 유방암 세포를 쥐의 사타구니 영역에 피하 이식하였다. 종양의 크기가 약 25mm³가 되었을 때 처리를 시작하였다. 종양의 진행이 있을 때까지 처리를 계속하였다. 실험 군은 1) 대조구(부형제), 2) 난소절제술, 3) 항프로게스틴(I) 10mg/kg s.c.이었다. 종양 면적은 구경 측정에 의해 결정하였다. 평균값의 구간 편차를 통계적으로 분석하기 위하여 크루스칼-왈리스 시험을 사용하였다.

결과:

MCF7 유방암 모델에서, 난소절제술은 대조구에서의 빠른 성장에 비하여 종양 성장의 상당한 저해를 일으켰다. 도 6은 항프로게스틴(I) 10mg/kg의 피하 적용에 의해 종래의 에스트로겐 박탈 치료(난소절제술)의 효과와 거의 동등한 종양 성장의 저해를 일으켰음을 나타낸다.

결론:

폭스 체이스 스킵드 쥐에 이종이식된 인간 MCF7 유방암의 성장을 저해하는데 있어서 항프로게스틴(I)의 효과는 표준의 에스트로겐 박탈 치료(난소절제술)의 효과와 동등하며, 이는 이 모델에서 유방암의 성장을 저해하는 최대의 유효한 방법으로 여겨진다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

포유동물에서 유방암, 난소암, 자궁내막암, 골수종, 무배란성 불임 및 수막종으로 이루어진 군으로부터 선택된 유형의 암을 예방 또는 치료하기 위한, 항프로게스틴 11 β -(4-아세틸페닐)-17 β -히드록시-17 α -(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)에스트라-4,9-디엔-3-온을 포함하는 약학 조성물.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

제1항에 있어서, 포유동물이 인간인 약학 조성물.

청구항 4.

제1항 또는 제3항에 있어서, 경구 투여되는 약학 조성물.

청구항 5.

제1항 또는 제3항에 있어서, 항프로게스틴 11 β -(4-아세틸페닐)-17 β -히드록시-17 α -(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)에스트라-4,9-디엔-3-온이 0.1 내지 400 mg의 1일 투여량으로 투여되는 약학 조성물.

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

제1항 또는 제3항에 있어서, 항에스트로젠을 더 포함하는 약학 조성물.

청구항 10.

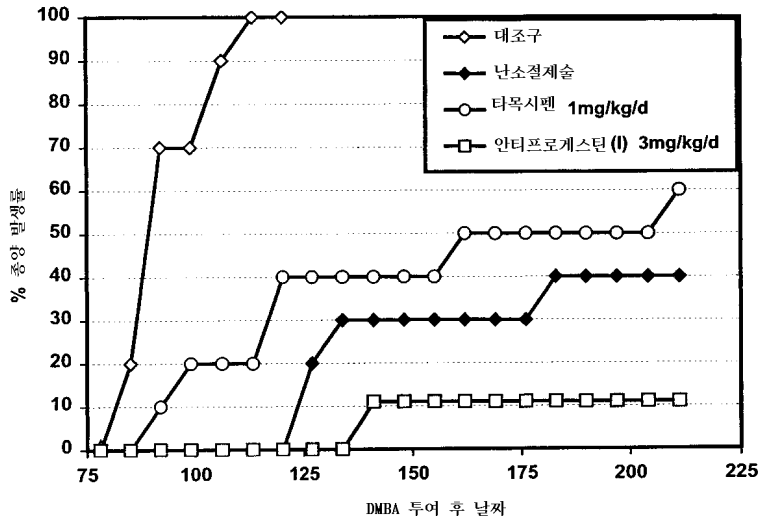
제9항에 있어서, 항에스트로젠이 비-스테로이드계 항에스트로젠인 약학 조성물.

청구항 11.

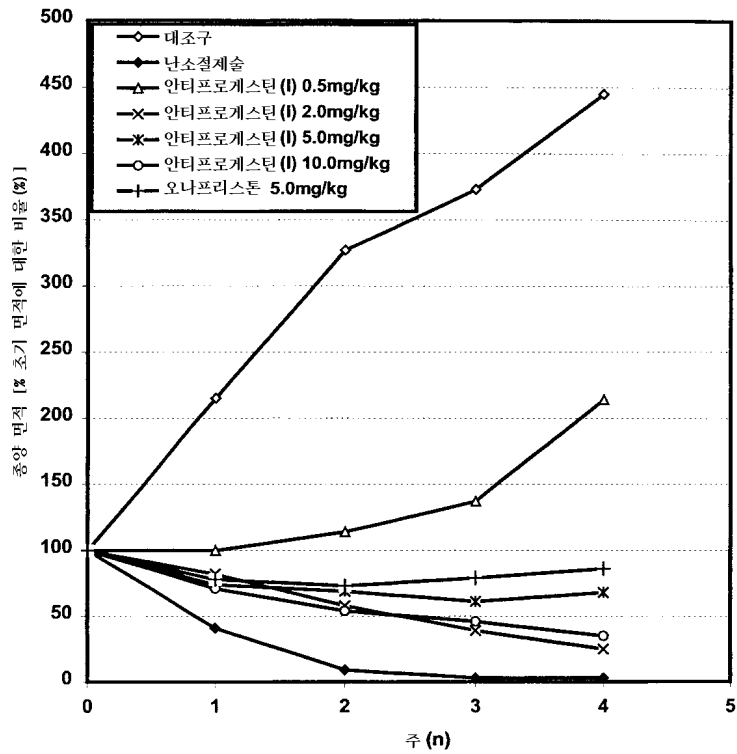
제9항에 있어서, 항에스트로겐이 스테로이드계 항에스트로겐인 약학 조성물.

도면

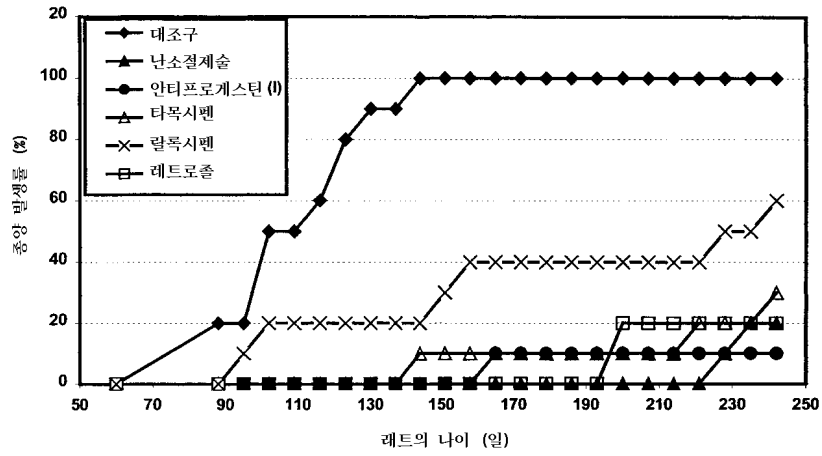
도면1



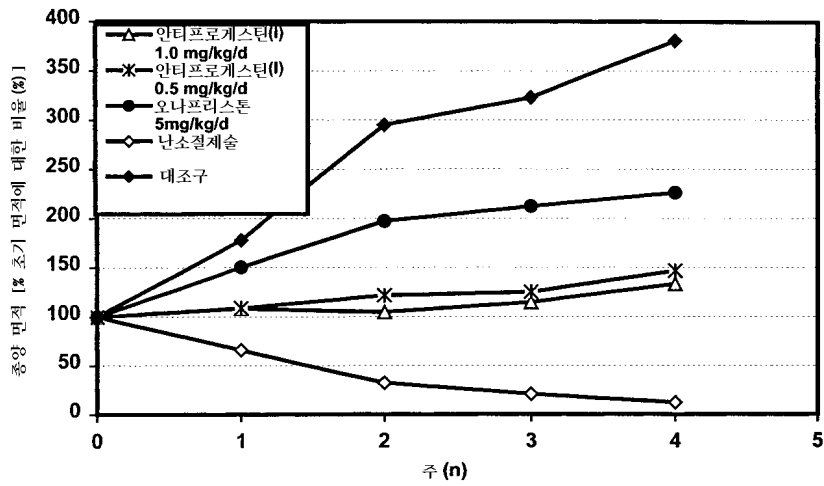
도면2



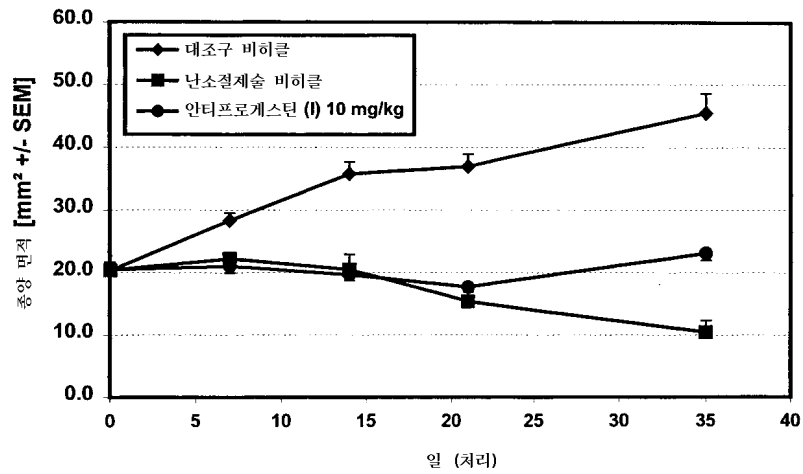
도면3



도면4



도면5



도면6

