(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0059167
(43) 공개일자 2007년06월11일

(21) 출원번호 10-2007-7009072
(22) 출원일자 2007년04월20일
심사청구일자 없음
번역문 제출일자 2007년04월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/032998
국제출원일자 2005년09월19일
(87) 국제공개번호 WO 2006/033979
국제공개일자 2006년03월30일

(30) 우선권주장 10/944,465 2004년09월20일 미국(US)

(71) 출원인 지티엑스, 인코포레이티드
미국 38163 테네시주 멤피스 반 블리트 빌딩 제3 플로어 노스 던랩 3

(72) 발명자 스테이너 미첼 에스.
미국 38138 테네시주 져먼타운 실버 바크 드라이브 8894
베베르카 카렌 에이.
미국 38018 테네시주 코르도바 페더윈드 코브 에스. 669
라고우 샤란
미국 38017 테네시주 콜리어빌 코츠 메도우 코오브 1647

(74) 대리인 유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 안드로겐 결핍 유도성 골다공증의 치료

(57) 요약

본 발명은 남성 인간 대상자에게 토레미펜 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물 또는 이의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암 남성에 대한 안드로겐 결핍 유도성 골다공증, 골절 및/또는 골밀도(bone mineral density, BMD) 저하의 발생 감소, 저해, 억제 및 치료 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 상기를 포함하는, 일과성 열감, 여성 유방증(gynecomastia) 및/또는 탈모 발생을 치료, 예방, 억제, 저해 또는 경감시키는 방법을 제공한다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

대상자의 일과성 열감(hot flash)의 치료, 발병 감소, 억제 또는 저해에 사용하기 위한 조성물 제조에 있어서의, 토레미펜(toremifene) 또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합의 용도.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 상기 토레미펜은 토레미펜 사이트레이트인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 4.

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 정맥내, 동맥내 또는 근육내 주사용 액상, 피하 삽입용 펠렛상, 경구 투여용 액상 또는 고체상, 또는 국소 적용용 액상 또는 고체상으로 제조되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 5.

제 4항에 있어서, 상기 조성물은 펠렛, 정제, 캡슐, 용액, 현탁액, 에멀젼, 엘릭시르, 겔, 크림, 좌제 또는 비경구 제형인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 6.

제 1항에 있어서, 상기 대상자는 인간인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 7.

제 6항에 있어서, 상기 인간 대상자는 남성인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 8.

제 7항에 있어서, 상기 남성 대상자는 안드로겐 결핍 요법(ADT)을 받은 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 9.

대상자의 여성 유방증(gynecomastia)의 치료, 발병 감소, 억제 또는 저해에 사용하기 위한 조성물 제조에 있어서의, 토레미펜 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합의 용도.

청구항 10.

제 9항에 있어서, 상기 토레미펜은 토레미펜 사이트레이트인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 11.

제 9항에 있어서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 12.

제 9항에 있어서, 상기 조성물은 정맥내, 동맥내 또는 근육내 주사용 액상, 피하 삽입용 펠렛상, 경구 투여용 액상 또는 고체상, 또는 국소 적용용 액상 또는 고체상으로 제조되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 13.

제 12항에 있어서, 상기 조성물은 펠렛, 정제, 캡슐, 용액, 현탁액, 에멀젼, 엘릭시르, 겔, 크림, 좌제 또는 비경구 제형인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 14.

제 9항에 있어서, 상기 대상자는 인간인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 15.

제 14항에 있어서, 상기 인간 대상자는 남성인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 16.

제 16항에 있어서, 상기 남성 대상자는 안드로겐 결핍 요법(ADT)을 받은 것을 특징으로 하는 용도.

명세서

기술분야

본 발명은 대상에게 토레미펜 및/또는 이의 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 약학 산물, 수화물, N-산화물 또는 이의 조합을 투여하는 단계를 포함하는 안드로겐 결핍 유도성 골다공증, 골절 및/또는 골밀도(bone mineral density, BMD) 저하 발생 감소, 저해, 억제, 경감 및 치료 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 상기를 포함하는, 일과성 열감(hot flashe), 여성 유방증(gynecomastia) 및/또는 탈모 발생을 치료, 예방, 억제, 저해 또는 낮추는 방법을 제공한다.

배경기술

남성의 골 무기질 밀도가 연령이 증가함에 따라 감소한다는 것은 잘 알려져 있다. 골 무기질 함량 및 밀도 감소는 골 강도 감소 및 골절되기 쉬운 경향과 서로 관련있다. 비-생식계 조직에서의 호르몬의 다면적 효과에 대한 기본적인 분자 메커니

즘은 이제 이해되기 시작한 수준이지만, 안드로겐 및 에스트로겐의 생리 농도가 라이프 사이클을 통해 골 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 하는 것은 분명하다. 결과적으로, 안드로겐 또는 에스트로겐 결핍이 발생되면, 골 리모델링 비율이 증가되어, 재흡수 및 재흡수에 우호적인 조건을 형성ㅎ하는 쪽으로 균형이 이동하게 되고, 전체적인 골량 감소가 초래된다. 남성의 경우, 성년기에 성 호르몬의 자연적 감소(직접적인 안드로겐 감소, 및 안드로겐의 말초 방향족화로부터 유도된 에스트로겐의 낮은 농도)는 골의 취약성과 관련있다. 이러한 경향은 또한 거세 남성에서도 관찰된다.

전립선암은 미국 남성들에게서 가장 빈번하게 진단되는 비-피부암 중 하나이다. 전립선암의 치료 방법 중 하나는 안드로겐 결핍에 의한 것이다. 남성 성 호르몬인 테스토스테론은 암에 걸린 전립선 세포의 생육을 자극하므로, 따라서 이는전립선암 생육을 위한 일차적 원료이다. 안드로겐 결핍의 목표는 테스토스테론에 의한 암에 걸린 전립선 세포 자극을 감소시키는 것이다. 테스토스테론은 정상적으로 황체형성 호르몬 방출 호르몬(LH-RH: luteinzing-hormone releasing hormone)에 의해 또한 자극되는 황체형성 호르몬(LH)이라 불리우는 호르몬 시그널 자극에 반응하여 정소에서 생성된다. 안드로겐 결핍은 양측 정소제거(orchidectomy)에 의해 외과적으로, 또는 비-스테로이드성 항안드로겐과 함께 또는 단독으로 LH-RH 작용제에 의해 화학적으로 달성된다.

현재 연구는 미세전이성 질환을 가진 환자의 안드로겐 조기 결핍이 생존을 연장시킬 수 있음을 제안한다 [Messing EM, et al(1999), *N Engl J Med* 34, 1781-1788; Newling(2001), *Urology* 58(Suppl 2A), 50-55]. 또한, 안드로겐 결핍은 방사선 전립선 절제술(prostatectomy) 이전의 신-보강제(neo-adjuvant) 요법, 방사선 치료 또는 수술 후 재발 위험이 높은 환자에 대한 장기간 보강 요법, 방사선 치료를 위한 신-보강 요법, 및 방사선 치료 또는 수술 후 생화학적 재발 치료를 포함하여, 다양한 새로운 임상학적 환경에서 사용되고 있다[Carroll, et al(2001), *Urology* 58, 1-4; Horwitz EM, et al (2001), *Int J Radiat Oncol Biol Phy Mar* 15;49(4), 947-56]. 따라서, 보다 많은 전립선암 대상자들이 암드로겐 제거 후보자가 되었으며, 안드로겐 제거에 의해 치료를 받고 있다. 또한, 이들 전립선암 대상자들은 과거보다 보다 조기에, 그리고 더욱 장기간 치료받고 있으며, 어떤 경우에는 10 년 이상으로, 안드로겐 결핍 치료법(ADT)이 장기간 지속될 수 있다.

불행하게도, 안드로겐 결핍 치료법은 일과성 열감증(hot flashes), 여성 유방증(gynecomastia), 골다공증(osteoporosis), 순수근육량(lean muscle mass) 감소, 우울증(depression) 및 기타 기분 변화, 성욕(libido) 감퇴, 발기 장애(erectile dysfunction)를 포함한, 상당한 부작용을 수반한다 [Stege R(2000), *Prostate Suppl* 10, 38-42]. 결과적으로, 안드로겐 봉쇄로 인한 합병증은 정신 병적 상태를 현저하게 초래하며, 어떤 경우에는 남성 전립선 암 환자의 사망을 초래한다.

현재 보다 많은 환자들이 장기간 안드로겐 결핍법으로 치료받고 있다는 것을 고려하면, 안드로겐 결핍법을 시술받고 있는 전립선암 남성에게 골다공증은 임상적으로 중요한 부작용이다. 골 무기질 밀도(BMD) 감소는 6 개월간 안드로겐 결핍법으로 치료받은 대다수의 환자에게서 발생된다. 전립선암을 가지는 남성에서 안드로겐 결핍 유도성 골다공증 발병을 감소시키기 위한 기초 과학 및 임상학적 수준에서의 새롭고 혁신적인 접근이 절실히 요구되고 있다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 골다공증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 골다공증을 예방하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 골다공증을 억제 또는 저해하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 골다공증 발생을 낮추는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 BMD 감소를 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 BMD 감소를 예방하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 BMD 감소를 억제 또는 저해하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 BMD 감소 발병율을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 골절(bone fracture)을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 골절을 예방하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 골절을 억제 또는 저해하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 골절 발생을 낮추는 방법에 관한 것이다.

다른 예에 있어서, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 일과성 열감의 치료방법에 관한 것이다.

다른 예에 있어서, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 대상자의 일과성 열감을 억제 또는 저해하는 방법에 관한 것이다.

다른 예에 있어서, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 대상자의 일과성 열감 발생을 낮추는 방법에 관한 것이다.

다른 예에서, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 대상자의 일과성 열감을 억제 또는 저해하는 방법에 관한 것이다.

다른 예에서, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 대상자의 여성 유방증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

다른 예에 있어서, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 대상자의 여성 유방증을 억제 또는 저해하는 방법에 관한 것이다.

다른 예에 있어서, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 대상자의 여성 유방증 발생을 낮추는 방법에 관한 것이다.

다른 예에 있어서, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 대상자의 탈모를 치료하는 방법에 관한 것이다.

다른 예에 있어서, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 대상자의 탈모를 억제 또는 저해하는 방법에 관한 것이다.

다른 예에 있어서, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 대상자의 탈모 발생을 낮추는 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

다른 예에 있어서, 본 발명은 남성 전립선암 대상자에게 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여함으로써, 1) 남성 전립선암 대상자의 안드로겐-결핍 유도성 골다공증을 치료하는 방법; 2) 남성 전립선암 대상자의 안드로겐-결핍 유도성 골다공증을 예방하는 방법; 3) 남성 전립선암 대상자의 안드로겐-결핍 유도성 골다공증을 억제 또는 저해하는 방법; 4) 남성 전립선암 대상자의 안드로겐-결핍 유도성 골다공증의 발생을 낮추는 방법; 5) 남성 전립선암 대상자의 안드로겐-결핍 유도성 BMD 감소를 치료하는 방법; 6) 남성 전립선암 대상자의 안드로겐-결핍 유도성 BMD 감소를 예방하는 방법; 7) 남성 전립선암 대상자의 안드로겐-결핍 유도성 BMD 감소를 억제 또는 저해하는 방법; 8) 남성 전립선암 대상자의 안드로겐-결핍 유도성 BMD 감소 발생을 낮추는 방법; 9) 남성 전립선암 대상자의 안드로겐-결핍 유도성 골절을 치료하는 방법; 10) 남성 전립선암 대상자의 안드로겐-결핍 유도성 골절을 예방 하는 방법; 11) 남성 전립선암 대상자의 안드로겐-결핍 유도성 골절을 억제 또는 저해하는 방법; 12) 남성 전립선암 대상자의 안드로겐-결핍 유도성 골절 발생을 낮추는 방법을 제공한다.

본 발명의 질병, 증상 또는 장애의 치료, 발병 감소, 억제 또는 저해 방법은, 일 예로, 질환, 증상 또는 장애 치료에 유용한 약학적 조성물의 제조에서의 화합물의 용도를 언급할 수 있는 것으로 이해된다.

일 예에 있어서, 안드로겐 결핍 유도성 골다공증 및/또는 BMD 감소의 치료, 예방, 억제, 저해 또는 발생을 낮추는 항-에스트로겐은 선택적 에스트로겐 수용체 모듈레이터(SERM) 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합이다.

다른 예에 있어서, 용어 "항-에스트로겐"은 에스트로겐의 분비 또는 작용을 길항화하는 화합물이다. 항-에스트로겐은 당업계에 공지되어 있으며(예, 타목시펜 및 이의 유도체, 예컨대 트리옥시펜, 토레미펜 및 드롤록시펜), 시중에서 구입할 수 있다(예, 탁모시펜; 상표: NOLVADEX.TX., ICI 제약회사 제품).

일 예에 있어서, 본 발명에 포함되는 SERM은 비제한적으로 하기를 포함한다: 트리페닐에틸렌과 같은 트리페닐알킬렌, 이는 타목시펜(Tamoxifen), 드롤록시펜(Droloxifene), 토레미펜(Toremifene), 이독시펜(Idoxifene), 클로미펜(Clomiphene), 엔클로미펜(Enclomiphene) 및 주클로미펜(Zuclomiphene)을 포함함; 랄록시펜(Raloxifene) 및 LY 353381과 같은 벤조티펜 유도체; EM800(SCH 57050) 및 그 대사산물 EM 652와 같은 벤조피란 유도체; 라소폭시펜(Lasofoxifene)(CP 336,156)과 같은 나프탈렌 유도체; 레보르멜록시펜(Levormeloxifene) 또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 또는 대사산물, 또는 제약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, N-산화물, 또는 이들의 혼합물과 같은 크로만(chroman).

본원에서 고려된 바와 같이, 본 발명에 포함되는 항-에스트로겐의 다른 예로는, 비제한적으로 하기를 포함한다: 시클라디엔(Cycladiene), Merck Index, 10th ed. #3085 및 미국 특허 제 2,464,203호 및 제 2,465,505호; 나폭시딘(Nafoxidine), USAN and USP Dictionary of Drug Names, p. 327(1983); CI-680, Unlisted Drugs, 28(10): 169(o)(1976); CI-628, Unlisted Drugs, 26(7): 106(l)(1974); CN-55,945-27, 또는 니트로미펜(nitromifene) 사이트레이트, Unlisted Drugs, 27(12): 195(n)(1975); R2323 또는 13-에틸-17a-에티닐-17B-히드록시고나-4,9,11-트리엔-3-온, Unlisted Drugs, 23(3): 34(b)(1971); MER-25; U-11, 555A; U-11, 100A, ICI-46,669 및 ICI-46,474; L. Terenius et al. "Aspects on the Mode of Action of Antiestrogens and Antiprogestrogens", Hormones and Antagonists, Gynec. Invest. 3: 98에 언급된 것들; 디페놀 하이드로크리신(diphenol hydrochrysene); 에리트로-MEA; 및 Park Davis CN-55,945; C. Geynet, et al "Estrogens and Antiestrogens", Hormones and Antagonists. Gynec. Invest. 3: 12-13(1972)에 개시된 모든 것; C. Geynet, et al. Homones and Antagonists. Gynec. Invest. 3:17(1972)에 개시된 알레놀산(Allenolic acid) 및 시클로페닐(cyclofenyl); 클로로트리아니신(chlorotrianisene), Merck Index, 10th ed., #2149; 에타목시트리페톨(Ethamoxytriphetol), Merck Index, 10th ed., #3668; 및 트리파라놀(triparanol), Merck Index, 10th ed., #9541 및 미국 특허 제 2,914,562호.

다양한 예의 투여량 범위가 본 발명에 포함된다. 투여량은 1-80 mg/일로 변경될 수 있다. 투여량은 5-80 mg/일 범위로 다양할 수 있다. 다른 예에서, 투여량은 35-66 mg/일 범위이다. 다른 예에서, 투여량은 20-80 mg/일 범위이다. 다른 예에서, 투여량은 20-60 mg/일 범위이다. 다른 예에서, 투여량은 40-60 mg/일 범위이다. 다른 예에서, 투여량은 45-60 mg/일 범위이다. 다른 예에서, 투여량은 15-25 mg/일 범위이다. 다른 예에서, 투여량은 55-65 mg/일 범위이다. 한 예에서, 투여량은 20 mg/일이다. 다른 예에서, 투여량은 40 mg/일이다. 다른 예에서, 투여량은 60 mg/일이다. 다른 예에서, 투여량은 80 mg/일 범위이다.

다른 예에서, 투여량은 50-80 mg/일 범위이다. 다른 예에서, 투여량은 55-75 mg/일 범위이다. 다른 예에서, 투여량은 60-70 mg/일 범위이다. 다른 예에서, 투여량은 62-68 mg/일 범위이다. 다른 예에서, 투여량은 58-62 mg/일 범위이다. 다른 예에서, 투여량은 52-68 mg/일 범위이다. 각 투여량 범위는 본 발명의 각각의 예이다.

따라서, 본 발명은 일 예로, 남성 전립선암 대상자에게 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 골다공증의 치료 방법을 제공한다.

다른 예로, 본 발명은 남성 전립선암 대상자에게 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 골다공증의 예방 방법을 제공한다.

다른 예로, 본 발명은 남성 전립선암 대상자에게 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 골다공증의 억제 또는 저해 방법을 제공한다.

다른 예로, 본 발명은 남성 전립선암 대상자에게 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 골다공증의 발생을 낮추는 방법을 제공한다.

다른 예로, 남성 전립선암 대상자에게 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 남성 전립선암 대상자의 BMD의 안드로겐 결핍 유도성 감소를 치료하는 방법을 제공한다.

다른 예로, 남성 전립선암 대상자에게 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 BMD 감소를 예방하는 방법을 제공한다.

다른 예로, 남성 전립선암 대상자에게 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 BMD 감소를 억제 또는 저해하는 방법을 제공한다.

다른 예로, 남성 전립선암 대상자에게 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 BMD 감소 발생을 낮추는 방법을 제공한다.

다른 예로, 남성 전립선암 대상자에게 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 골절을 치료하는 방법을 제공한다.

다른 예로, 남성 전립선암 대상자에게 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 골절을 예방하는 방법을 제공한다.

다른 예로, 남성 전립선암 대상자에게 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 골절을 억제 또는 저해하는 방법을 제공한다.

다른 예로, 남성 전립선암 대상자에게 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 남성 전립선암 대상자의 안드로겐 결핍 유도성 골절 발생을 낮추는 방법을 제공한다.

본원에 제공된 바와 같이, 결과는 예컨대 토레미펜과 같은 항-에스트로겐 투여가 골 보존적(bone sparing)임을 나타낸다. 이는 골 재흡수 및 형성을 나타내는 골-특이적 혈청 마커 농도를 측정함으로 결정한다. 또한, 본 발명은 예컨대 토레미펜(및/또는 17-β-에스트라디올)과 같은 항-에스트로겐이 골 무기질 밀도를 증가시킴을 입증한다.

다른 예로, 대상에게 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 일과성 열감 치료 방법을 제공한다.

다른 예로, 대상에게 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 일과성 열감을 억제 또는 저해하는 방법을 제공한다.

다른 예로, 대상에게 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 일과성 열감 발생을 낮추는 방법을 제공한다.

다른 예로, 대상에게 토레미펜 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 일과성 열감 치료 방법을 제공한다.

다른 예로, 대상에게 토레미펜 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 일과성 열감을 억제 또는 저해하는 방법을 제공한다.

다른 예로, 대상에게 토레미펜 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 일과성 열감 발생을 낮추는 방법을 제공한다.

일 예에 있어서, 용어 "일과성 열감"은 대상자의 일시적인 체온 장애로, 예컨대 갑작스러운 체온 상승를 의미한다. 다른 예에 있어서, 상기 장애는 발한을 동반한다. 일 예에서, 용어 "일과성 열감"은 상체 또는 전신의 갑자스러운 열감, 얼굴 및 목 홍조(face and neck flush), 가슴 등 및 팔에 붉은 반점 형성, 심한 발한, 오한(cold shivering) 등 또는 이의 조합 증상을 나타낸다. 일 예에서, 일과성 열감은 인간이 경험하며, 다른 예로 남성 대상이 경험한다. 일 예에서, 일과성 열감은 ADT의 결과이다. 다른 예로, 일과성 열감은 ADT의 결과가 아니다.

일 예에 있어서, 본 발명의 일과성 열감 치료 방법을 사용하여, 예컨대 폐경기, 타목시펜 아세테이트 치료, 전립선암 치료, 알코올 디하이드로게나제 결핍 또는 카시노이드 증후군/크롬친화세포종(pheochromocytoma)으로부터 초래되는 일과성 열감을 치료할 수 있다. 각 타입의 일과성 열감은 본 발명의 각각의 예이다.

본원에 제공된 바와 같이, 항-에스트로겐, 예컨대 토레미펜의 투여로 일과성 열감 빈도 감소 및 혈청 FSH 농도 감소가 나타난다.

다른 예에서, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 여성 유방증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

다른 예에서, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 여성 유방증을 억제 또는 저해하는 방법에 관한 것이다.

다른 예에서, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 여성 유방증 발생을 낮추는 방법에 관한 것이다.

다른 예에서, 본 발명은 토레미펜 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 여성 유방증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

다른 예에서, 본 발명은 토레미펜 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 여성 유방증을 억제 또는 저해하는 방법에 관한 것이다.

다른 예에서, 본 발명은 토레미펜 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 여성 유방증 발생을 낮추는 방법에 관한 것이다.

일 예에서, 여성 유방증은 남성 유방 조직의 양적 증가를 특징으로 한다. 다른 예에서, 여성 유방증은 에스트로겐에 의해 매개된다. 다른 예에서, 여성 유방증은 혈장 또는 유방 그자체내의 정상적인 에스트로겐 대 활성 안드로겐의 비율 장애로 초래된다. 다른 예에 있어서, 여성 유방증은 에스트라디올 형성으로부터 초래된다. 일 예에 있어서, 에스트라디올 형성은 말초 조직에서 순환성 안드로겐이 에스트로겐으로 변환됨으로써 생성된다. 다른 예에 있어서, 여성 유방증은 유방 통증을 특징으로 한다. 일 예에서, 여성 유방증은 유방 크기 증가, 유방 팽창 증가, 유두에서 전액와선(anterior axillary line) 증가, 유두에서 늑골 중심부(sternal notch) 증가 또는 이의 조합을 특징으로 한다.

다른 예에서, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 탈모 발생을 낮추는 방법에 관한 것이다.

다른 예에서, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 탈모를 치료하는 방법에 관한 것이다.

다른 예에서, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 남성 전립선암 대상자의 탈모를 억제 또는 저해하는 방법에 관한 것이다.

일 예로, "탈모"는 탈모증(alopecia)이다. 다른 예에서, 탈모는 제 1단계에서 주기 수 증가, 모발의 질 저하 및 양적인 감소가 발생되는 모발 재생 장애로 인한 것이다. 모발의 점진적인 감소는 일 예로, 다우니 시기(downy stage)에 소위 "말단(terminal)" 모발의 퇴행으로 발생된다. 일 예로, 특정 영역은, 특히 남성의 측두(temple) 또는 전두구(frontal bulb)가 선

호적으로 영향을 받지만, 여성의 경우에는, 두정의 미만성 탈모증이 관찰된다. 다른 예로, 용어 "탈모증"은 모낭의 전체적인 병증(affliction)을 의미하며, 궁극적으로 부분적인 또는 전반적인 영구 탈모가 된다. 일 예에서, 탈모는 ADT의 결과이다. 다른 예에서, 탈모는 ADT의 결과가 아니다. 각 타입의 탈모는 본 발명의 각각의 예이다.

일 예에서, 항-에스트로겐은 선택적 에스트로겐 수용체 모듈레이터(SERM)이다. 다른 예에서, 항-에스트로겐은 트리페닐에틸렌이다. 다른 예로, 항-에스트로겐은 토레미펜이다. 다른 예로, 항-에스트로겐은 토레미펜 사이트레이트이다.

일 예에서, 골다공증은 낮은 골량(bone mass) 및 골 조직의 열화, 및 궁극적인 골 취약성 및 골절 용이성 증가를 특징으로 하는 전신성 골격 질환이다. 골다공증 환자에서, 골 강도는 비정상적이며, 결과적으로 골절 위험이 증가된다. 골다공증은 골에서 정상적으로 발견되는 단백질 콜라겐 및 칼슘 모두가 결핍되어, 비정상적 골 질 또는 골 밀도 감소를 나타낸다. 골다공증에 의해 영향을 받는 골은 단지 미세한 낙하 또는 정상적이라면 골절을 야기하지 않을 손상에 의해서도 골절될 수 있다. 이러한 골절은 일 예로 깨짐(cracking)(엉덩이 골절에서와 같이) 또는 붕괴(collapsing)(척추의 압박 골절에서와 같이) 형태일 수 있다. 척추, 엉덩이 및 손목은 골다공증 골절의 통상적인 부분이지만, 다른 골 부위에서도 골절이 발생될 수 있다.

일 예에서, 골다공증은 ADT의 결과이다. 다른 예로, 골다공증은 ADT의 결과가 아니다. 각 타입의 골다공증은 본 발명의 각각의 예이다.

BMD는 순수 골량 측정치이다. 골 무기질 밀도(BMD)에 의해 측정되는 절대 골량은 일반적으로 골 강도 및 중량을 견디는 능력과 서로 관련있다. 혈압을 측정하여 발작(stroke) 위험을 예측하는 것과 마찬가지로 BMD를 측정함으로써 골절 위험을 예측할 수 있다.

일 예에서, BMD는 공지된 골-무기질 함량 매핑 기법으로 측정할 수 있다. 히프, 척추, 손목 또는 종골의 골 밀도는 다양한 기법으로 측정할 수 있다. 바람직한 BMD 측정 방법은 이중-에너지 x-선 농도계(DXA: dual-energy x-ray densitometry)이다. 히프, 전후방(AP: antero-posterior) 척추, 측방(lateral) 척추, 및 손목의 BMD는 이러한 기법을 이용하여 측정할 수 있다. 임의 부위에서의 측정은 골절의 전체적인 위험을 예측하나, 특정 부위의 정보가 그 부위에서의 골절을 예측하는데 최상이다. 정량 컴퓨터 단층촬영법(tomography) 또한 척추의 BMD를 측정하기 위하여 사용할 수 있다. 예컨대, 다음을 참조한다: "Nuclear Medicine: "Quantitative Procedures". by Wahner H W, Dunn W L, Thorsen H C et al, published by Toronto Little, Brown & Co., 1983(107-132면 참조). 논문 "Assessment of Bone Mineral Part 1", Journal of Medicine, pp 1134-1141(1984). 또 다른 논문인 "Bone Mineral Dnesity of the Radius", Vol. 26, No. 11(1985) Nov. Hournal of Nucelar Medicine, pp 13-39. 골-무기질 함량 측정을 위한 감마 카메라의 사용에 대한 요약은(a) S. Hoory et al, Radiology, Vol. 157(P), p. 87(1985), 및(b) C. R. Wilson et al, Radiology, Vol. 157(P), p. 88 (1985)을 참조.

일 예에서, 본 발명은 안드로겐-결핍 유도성 골다공증 및/또는 BMD 감소를 치료, 예방, 억제, 저해 또는 발생을 낮추는 안전하고 효율적인 방법을 제공하며, 안드로겐-결핍 유도성 골다공증 발생율이 높은 전립선암 남성 대상자를 치료하는데 특히 유용하다. 일 예에서, 상기 남성 대상자는 포유류이다. 다른 예에서, 남성 대상자는 인간이다. 각각의 가능성은 본 발명의 각각의 예이다.

일 예에서, 대상자는 전립선암 대상자이다. 다른 예로, 대상자는 양성 전립선 비대증 환자이다. 다른 예로, 대상자는 안드로겐, 테스토스테론 또는 에스트로겐 수치가 정상보다 낮거나 높다. 다른 예에서, 대상자는 호르몬이 불균형한 상태이다. 각각의 가능성은 본 발명의 각각의 예이다.

다른 예에서, 대상자는 ADT 치료를 받는 환자이다. 용어 "치료를 받는" 등은, 일 예로, 일반적으로 안드로겐 수치 또는 특히 테스토스테론 수치를 낮추는 당업계에 공지된 임의의 치료 또는 치료법을 최근(6개월이내) 또는 현재 받고있는 대상을 언급하는 것이다. 다른 예에서, 상기 용어는 이러한 치료나 치료법을 이전에 6개월 이상 받은 대상자를 의미한다. 일 예에서, 치료 또는 치료법은 수술이다. 다른 예에서, 치료 또는 치료법은 내과 치료이다. 다른 예에서, 치료 또는 치료법은 안드로겐 또는 테스토스테론을 전체적으로 제거하거나, 검출가능한 수준 이하로 제거한다. 다른 예에서, ADT는 안드로겐이나 테스토스테론 수치를 낮추기위한, 치료 또는 치료법의 의도하지 않은 부작용이다. 이러한 각각 가능성은 본 발명의 각 예이다.

본원에 제시된 데이타는, 항-에스트로겐이 골다공증, 골 감소, BMD 감소, 일과성 열감, 여성 유방증 및 탈모와 같은 안드로겐 결핍 증상에 영향을 미침을 나타낸다. 일 예에서, 본 발명의 항-에스트로겐은 에스트로겐-수용체 길항제로서 기능한

다. 다른 예에서, 본 발명의 항-에스트로겐은 에스트로겐-수용체 작용제로서 기능한다. 다른 예에서, 본 발명의 항-에스트로겐은 일부 조직에서 에스트로겐 수용체 길항제로서, 그외 조직에서는 에스트로겐 수용체 작용제로서 작용한다. 각각의 가능성은 본 발명의 각 예이다.

또한, 본원의 항-에스트로겐은 골 감소를 수반하는 골감소증(Osteopenia) 치료, 억제 또는 저해에 효과적이다. "골감소증"은 골의 석회화 또는 밀도 감소를 의미한다. 일 예로, 이는 이러한 증상이 언급된 모든 골격 시스템을 포함하는 용어이다.

다른 예에서, 본 발명은 ADT 관련 임의 질환, 장애 또는 증상의 치료 방법을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 안드로겐 결핍 관련 질환, 장애 또는 증상의 치료 방법을 제공한다. 다른 예에서, 본 발명은 테스토스테론 결핍 관련 임의 질환, 장애 또는 증상의 치료 방법을 제공한다. 각 질환, 장애 또는 증상은 본 발명의 각각의 예이다.

본원에서 이해되는 바와 같이, 본 발명은 항-에스트로겐 제제 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의 조합의, 안드로겐 결핍 유도성 골다공증, BMD 감소, 일과성 열감, 여성 유방증 및/또는 탈모의 치료, 예방, 억제, 저해 또는 발생 감소에 있어서의 용도에 관한 것이다. 따라서, 일 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐 유사체를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐 유도체 투여 단계를 포함한다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐의 이성체를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐의 대사산물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐의 제약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐의 제약학적 산물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐의 수화물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐의 N-산화물을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐의 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물 또는 N-산화물의 임의 조합을 투여하는 단계를 포함한다.

본원에서, 용어 "이성체"는 이에 제한되지는 않으나 광학(optical) 이성체 및 유사체, 구조(structural) 이성체 및 유사체, 형태(conformational) 이성체 및 유사체 등을 포함한다.

일 예에서, 본 발명은 항-에스트로겐 화합물의 다양한 광학 이성체의 사용을 포함한다. 본 발명의 항-에스트로겐은 적어도 하나의 비대칭 중심을 가지는 것으로 당업자는 인식할 것이다. 따라서, 본 발명의 방법에 사용되는 항-에스트로겐은 광학 활성 또는 라세미체로 존재 및 분리될 수 있다. 일부 화합물들은 다형태성(polymorphism)을 보인다. 본 발명은 라세미형, 광학 활성, 다형태성, 또는 입체이성체(stereoisomeric) 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되며, 이들 형태는 본원에 기재된 안드로겐-관련 증상의 치료에 유용한 특성을 가진다. 일 예에서, 상기 항-에스트로겐은 순수(R)-이성체이다. 다른 예에서, 상기 항-에스트로겐은 순수(S)-이성체이다. 다른 예에서, 상기 항-에스트로겐은(R) 및(S) 이성체의 혼합물이다. 다른 예에서, 상기 항-에스트로겐은 동량의(R) 및(S) 이성체를 포함하는 라세믹 혼합물이다. 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 당업계에 주지되어 있다(예, 재결정화 기법에 의한 라세미체의 분리, 광학 활성 출발 물질로부터 합성, 키랄 합성, 또는 키랄 정체상을 이용한 크로마토그래피 분리).

본 발명은 아미노-치환 화합물의 유기 및 무기 산, 예컨대, 시트르산 및 염산과의 "제약학적으로 허용가능한 염"을 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물의 아미노 치환체의 N-산화물을 포함한다. 제약학적으로 허용가능한 염은 또한 페놀 화합물로부터 무기 염기, 예컨대, 수산화 나트륨 처리에 의해 제조할 수 있다. 또한, 페놀 화합물의 에스테르는 지방족 및 방향족 카르복시산, 예컨대, 아세트산 및 벤조산 에스테르로 제조할 수 있다.

본 발명은 또한 항-에스트로겐의 유도체를 포함한다. 용어 "유도체"는 이에 제한되지 않으나, 에테르 유도체, 산 유도체, 아미드 유도체, 에스테르 유도체 등을 포함한다. 또한, 본 발명은 항-에스트로겐 화합물의 수화물을 포함한다. 용어 "수화물"은 이에 제한되지는 않으나 반수화물(hemihydrate), 일수화물, 이수화물, 삼수화물 등을 포함한다.

본 발명은 또한 항-에스트로겐 화합물의 대사산물을 포함한다. 용어 "대사산물"은 다른 물질로부터 대사 또는 대사성 과정에 의해 생성된 임의의 물질을 의미한다.

본 발명은 또한 항-에스트로겐 화합물의 제약학적 산물을 포함한다. 용어 "제약학적 산물"은 본원에 정의된 바와 같은 제약학적 용도(제약학적 조성물)로 적합한 조성물을 의미한다.

또한, 본 발명은 상기 항-에스트로겐 화합물의 순수(Z)- 및(E)-이성체, 및 이들의 혼합물, 및 순수(RR, SS)- 및(RS, SR)-거울상이성체(enantiomer) 쌍, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

제약학적 조성물

일 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐 및/또는 그 유사체, 유도체, 이성체, 대사산물, 제약학적으로 허용가능한 염, 제약학적 산물, 수화물, N-산화물, 또는 이들의 임의의 조합; 및, 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 제약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 상기 제약학적 조성물은 전립선암을 가지는 남성 대상자에게; 상기 대상자의, 안드로겐-결핍 유도성 골다공증 및/또는 BMD 감소의 치료 및/또는 예방을 위해; 안드로겐-결핍 유도성 골다공증 및/또는 BMD 감소의 억제 또는 저해를 위해; 및/또는, 안드로겐-결핍 유도성 골다공증 및/또는 BMD 감소 발병을 감소시키기 위해 투여된다.

본원에서 "제약학적 조성물"은 제약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께, 활성 성분, 즉 항-에스트로겐의 "치료학적 유효량"을 의미한다. 본원에서 "치료학적 유효량"은 소정의 증상 및 투여 계획에 대하여 치료학적 효과를 제공하는 양을 의미한다.

상기 항-에스트로겐을 함유하는 제약학적 조성물은, 비경구(parenterally), 암 근처로(paracancerally), 경점막(transmucosally), 경피(transdemally), 근육내(intramuscularly), 정맥내(intravenously), 피부내(intradermally), 피하(subcutaneously), 복막내(intraperiotonealy), 심실내(intraventricularly), 두개내(intracranially), 질내(intraovaginally), 또는 종양내(intratumorally)와 같이 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 대상에게 투여될 수 있다.

일 예에서, 상기 제약학적 조성물은 경구 투여되며, 따라서 경구 투여에 적합한 형태, 즉, 고체 또는 액체 제형으로서 제형화된다. 적합한 고체 경구 제형은 정제, 캡슐, 환약, 과립, 펠렛 등을 포함한다. 적합한 액상 경구 제형은 용액, 현탁액, 분산액, 에멀젼 등을 포함한다. 본 발명의 일 예에서, 상기 항-에스트로겐 화합물은 캡슐로 제형화된다. 이러일 예에 의하면, 본 발명의 조성물은 항-에스트로겐 활성 화합물 및 불활성 담체 또는 희석제와, 경질 겔화 캡슐을 포함한다.

또한, 다른 예에서, 상기 제약학적 조성물은 액상 제형의 정맥내, 동맥내, 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 적합한 액상 제형은 용액, 현탁액, 분산액, 에멀젼, 오일 등을 포함한다. 일 예에서, 상기 제약학적 조성물은 정맥내 투여되며, 따라서 정맥내 투여에 적합한 형태로 제형화된다. 다른 예에서, 상기 제약학적 조성물은 동맥내 투여되며, 따라서 동맥내 투여에 적합한 형태로 제형화된다. 다른 예에서, 상기 제약학적 조성물은 근육내 투여되며, 따라서 근육내 투여에 적합한 형태로 제형화된다.

또한, 다른 예에서, 상기 제약학적 조성물은 국소적으로 신체 표면에 투여되며, 따라서 국소 투여에 적합한 형태로 제형화된다. 적합한 국소 제형은 겔, 연고, 크림, 로션, 드롭(drop) 등을 포함한다. 국소 투여를 위해, 항-에스트로겐 제제 또는 그 염, 에스테르, N-산화물 등과 같은 생리학적 유도체가 제조되고, 용액, 현탁액, 또는 에멀젼으로서 생리학적으로 허용가능한 희석제 내에, 제약학적 담체와 함께 또는 단독으로 적용된다.

또한, 다른 예에서, 상기 제약학적 조성물은 좌약으로서, 예컨대 직장(rectal) 좌약 또는 요도(urethral) 좌약으로서 투여된다. 또한, 다른 예에서, 상기 제약학적 조성물은 펠렛의 피하 삽입에 의해 투여된다. 다른 예에서, 상기 펠렛은 시간에 걸쳐 항-에스트로겐 제제의 조절성 방출을 제공한다.

다른 예에서, 상기 활성 화합물은 소포(vesicle) 내, 특히 리포솜 내 전달될 수 있다(Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat et al., in Liposomes in teh Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365(1989); ;Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327 참조; 일반적으로 ibid 참조).

본원에서 "제약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제"는 당업자에게 주지되어 있다. 상기 담체 또는 희석제는 고체 담체 또는 고체 제형을 위한 희석제, 액상 제형 또는 액체 담체용 희석제, 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

고체 담체/희석제는, 이에 제한되지는 않으나, 검, 전분(예, 옥수수 전분, 미리 젤라틴화된 전분), 당(예, 락토오스, 만니톨, 수크로스, 덱스트로스), 셀룰로스성 물질(예, 미세결정성 셀룰로스), 아크릴레이트(예, 폴리메틸아크릴레이트), 탄산 칼슘, 산화마그네슘, 활석, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

액상 제형을 위해서, 제약학적으로 허용가능한 담체는 수성 또는 비-수성 용액, 현탁액, 에멀젼 또는 오일일 수 있다. 비-수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및, 에틸 올레에이트와 같은 주입가능한 유기 에스테르이다. 수성

담체는 식염 및 완충된 매질을 포함하는 물, 알코올성/수성 용액, 에멀젼 또는 현탁액을 포함한다. 오일의 예는 페트롤륨, 동물, 식물 또는 합성 기원, 예컨대, 땅콩 오일, 대두 오일, 무기질 오일, 올리브 오일, 해바라기 오일, 및 생선 간 오일을 포함한다.

비경구 비히클(피하, 정맥내, 동맥내 또는 근육내 주사를 위한)은 염화 나트륨 용액, Ringer's 덱스트로스, 덱트스로스 및 염화나트륨, 락테이트화된 Ringer's 및 고정된 오일을 포함한다. 정맥내 비히클은 유체 및 영양소 공급원, Ringer's 덱스트로스 기재의 것과 같은 전해질 공급원 등을 포함한다. 예는 계면활성제 및 다른 제약학적으로 허용가능한 보강제와 함께 또는 단독으로, 물 및 오일과 같은 살균 액체이다. 일반적으로 물, 식염, 수성 덱스트로스, 및 관련 당 용액, 및 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜은 특히 주사가능한 용액을 위한 바람직한 액체 담체이다. 오일의 예는 페트롤륨, 동물, 식물, 또는 합성 기원, 예컨대, 땅콩 오일, 대두 오일, 무기질 오일, 올리브 오일, 해바라기 오일, 및 생선 간 오일을 포함한다.

또한, 상기 조성물은 결합제(예, 아카시아, 옥수수전분, 젤라틴, 카르보머, 에틸 셀룰로스, 구아 검, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 포비돈), 붕괴제(예, 옥수수전분, 감자 전분, 알긴산, 이산화실리콘, 크로스카르멜로스(croscarmelose) 소듐, 크로스포비돈(crospovidone), 구아검, 소듐 전분 글리콜레이트), 다양한 pH 및 이온 강도의 완충액(예, Tris-HCl, 아세테이트, 포스페이트), 알부민 또는 젤라틴과 같은 표면 흡착을 방지하기 위한 첨가제, 세정제(예, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, 담즙산 염), 프로테아제 억제제, 계면활성제(예, 소듐 라우릴 설페이트), 침투 증강제, 가용화제(예, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리세롤), 항산화제(예, 아스코르브산, 소듐 메타비설파이트, 부틸레이티드 히드록시아니솔), 안정화제(예, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스), 점도 증진제(예, 카르보머(carbomer), 콜로이드성 이산화실리콘, 에틸 셀룰로스, 구아검), 감미제(예, 아스파탐, 시트르산), 방부제(예, 티메로살(Thimerosal), 벤질 알코올, 파라벤(parabens)), 윤활제(예, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트), 유동 보조제(예, 콜로이드성 이산화실리콘), 가소제(예, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 사이트레이트), 유화제(예, 카르보머, 히드록시프로필 셀룰로스, 소듐 라우릴 설페이트), 폴리머 코팅제(예, 폴록사머 또는 폴록사민), 코팅 및 필름 형성제(예, 에틸 셀룰로스, 아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트) 및/또는 보강제를 추가로 포함할 수 있다.

일 예에서, 상기 제약학적 조성물은 조절-방출 조성물, 즉, 항-에스트로겐 화합물이 투여 후 시간에 걸쳐 방출되는 조성물이다. 조절성 또는 서방형 조성물은 친지성 저장소(예, 지방산, 왁스, 오일) 제형을 포함한다. 다른 예에서, 상기 조성물은 즉방형(immediate-release) 조성물, 즉, 항-에스트로겐이 투여된 직후 방출되는 조성물이다.

또 다른 예에서, 상기 제약학적 조성물은 조절성 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 예컨대, 상기 제제는 정맥내 융합, 삽입 가능한 삼투 펌프, 경피 패치, 리포좀, 또는 기타 투여 방식을 이용하여 투여할 수 있다. 일 예에서, 펌프를 사용할 수 있다(Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201(1987); Buchwald et al., Surgery 88:507(1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574(1989)를 참조). 다른 예에서, 폴리머 물질을 사용할 수 있다. 또 다른 예에서, 조절성 방출 시스템을 치료 표적, 즉, 뇌에 근접하여 위치시킬 수 있으며, 따라서 단지 체성 용량의 일부가 필요할 수 있다(예, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, p. 115-138(1984)을 참조). 다른 조절성 방출 시스템은 Langer에 의한 문헌에서 논의된다(Science 249:1527-1533(1990)).

상기 조성물은 또한 폴리아세트산, 폴리글리콜산, 하이드로겔 등과 같은 폴리머 화합물의 미립자 조제물에 또는 상기 조제물 상에, 또는 리포좀, 마이크로에멀젼, 마이셀, 유니라멜라 또는 멀티라멜라 소포, 적혈구 고스트(erythrocyte ghost), 또는 스페로플라스트(spheroplast) 상에, 활성 물질의 혼입을 포함할 수 있다. 그러한 조성물은 물리적 상태, 가용성, 안정성, 생체내 방출율, 및 생체내 제거율에 영향을 미칠 것이다.

또한, 본 발명에는 폴리머(예, 폴록사머 또는 폴로사민)로 코팅된 미립자 조성물, 및 조직-특이성 수용체, 리간드 또는 항원에 대한 항체가 커플링되거나, 조직-특이성 수용체의 리간드가 커플링된 화합물이 포함된다.

또한, 본 발명에는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 공중 합체, 카르복시메틸 셀룰로스, 덱스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리프롤린과 같은 수용성 폴리머의 공유 부착에 의해 변형된 화합물이 포함된다. 상기 변형된 화합물들은 정맥내 주사 후 혈액 내에서 비변형된 대응 화합물 보다 실질적으로 더욱 긴 반감기를 보이는 것으로 알려져 있다(Abuchowski et al., 1981; Newmark et al., 1982; and Katre et al., 1987). 그러한 변형은 또한 화합물의 수용액 내 용해도를 증가시키고, 응집을 제거하고, 화합물의 물리적 및 화학적 안정성을 증진시키고, 화합물의 면역원성 및 반응성을 크게 감소시킨다. 그 결과, 폴리머-화합물을 비변형 화합물보다 낮은 빈도로 또는 보다 낮은 투여량으로 투여함으로써 원하는 생체내 생물학적 활성을 얻을 수 있다.

예컨대, 혼합, 과립화, 또는 정제-형성 공정에 의한 활성 성분을 함유하는 제약학적 조성물의 제조는, 당업계에 주지되어 있다. 상기 활성 치료학적 성분은 종종 제약학적으로 허용가능하고, 활성 성분과 혼화적인 부형제와 혼합된다. 경구 투여를 위해, 항-에스트로겐 제제 또는 염, 에스테르, N-산화물 등과 같은 이의 생리학적으로 허용되는 유도체를 비히클, 안정화제, 또는 불활성 희석제와 같은 이러한 목적을 위한 통상적인 첨가제와 혼합하고, 통상적인 방법에 의해, 정제, 코팅된 정제, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 수성, 알코올 또는 오일 용액과 같은 투여에 적합한 형태로 변환시킨다. 비경구 투여를 위해, 항-에스트로겐 제제 또는 염, 에스테르, N-산화물 등과 같은 이의 생리학적으로 허용된는 유도체는, 적절하다면, 이러한 목적을 위해 통상적이고 적합한 물질, 예컨대 가용화제 또는 다른 물질 등과 함께, 용액, 현탁액, 또는 에멀젼으로 변환된다.

활성 성분은 중화된 제약학적으로 허용가능한 염 형태로 조성물로 제형화될 수 있다. 제약학적으로 허용가능한 염은 산 부가염(폴리펩티드 또는 항체 분자의 자유 아미노기와 함께 형성됨)을 포함하며, 이는 예컨대 염산 또는 인산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등과 같은 유기산과 함께 형성된다. 자유 카르복실기로부터 형성된 염은 또한 예컨대 나르튬, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 또는 수산화철과 같은 무기 염기, 및 이소프로필아민, 트리메틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등과 같은 유기 염기로부터 유도할 수 있다.

약제로 사용하는 경우, 항-에스트로겐의 염은 제약학적으로 허용가능한 염이다. 그러나, 다른 염 또한 본 발명에 따른 화합물 또는 그 제약학적으로 허용가능한 염의 제조에 유용하다. 본 발명의 화합물의 적합한 제약학적으로 허용가능한 염은 예컨대 본 발명의 화합물 용액을 염산, 황산, 메탄술폰산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 옥살산, 시트르산, 타르타르산, 카본산 또는 인산과 같은 제약학적으로 허용가능한 산 용액과 혼합함으로써 형성할 수 있는, 산 부가 염을 포함한다.

본원에서 "접촉(contacting)"은 본 발명의 항-에스트로겐 화합물을 테스트 튜브, 플라스크, 조직 배양, 칩, 어레이, 플레이트, 마이크로플레이트, 모세관 등에 상기 효소를 포함하는 샘플에 도입하고, 항-에스트로겐의 상기 효소와의 결합을 허용하는 충분한 시간 및 온도로 배양함을 의미한다. 샘플을 항-에스트로겐 또는 기타 특이 결합 성분과 접촉시키는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 실행하려는 분석 프로토콜 유형에 따라 선택할 수 있다. 배양 방법 또한 표준이며, 당업계에 공지되어 있다.

다른 예에서, 용어 "접촉"은 본 발명의 항-에스트로겐 화합물을 치료 중인 대상자에 도입하여, 상기 항-에스트로겐 화합물이 생체 내에서 안드로겐 수용체와 접촉하는 것을 의미한다.

본원에서 용어 "치료"는 예방적 및 이상 경감 처리를 포함한다. 본원에서 용어 "감소(reducing)", "억제(suppressing)" 및 저해(inhibiting)"는 약화 또는 낮추는 통상적인 의미를 가진다. 본원에서 용어 "진행(progression)"은 범위 또는 심각성 증가, 발전, 증대 또는 악화됨을 의미한다. 본원에서 용어 "재발(recurrence)"은 질환이 소강된 후 다시 발병되는 것을 의미한다.

본원에서 용어 "투여(administration)"는 대상을 본 발명의 항-에스트로겐 화합물과 접촉시킴을 의미한다. 본원에서 투여는 시험관 내에서, 즉, 테스트 튜브내에서, 또는 생체내에서, 즉 살아있는 유기체, 예컨대 인간의 세포 또는 조직 내에서 실행될 수 있다. 일 예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

일 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐 화합물을 단독 활성 성분으로 투여하는 것을 포함한다. 그러나, 전립선암을 치료하기 위한, 전립선 암의 진행을 지연시키기 위한, 및 전립선암의 재발을 예방 및/또는 치료하기 위한, 항-에스트로겐 화합물을 하나 이상의 치료 제제와 조합 투여하는 호르몬 치료법 또한 본 발명의 범위에 포함된다. 상기 제제는 이에 제한되지는 않으나 LHRH 유사체, 가역적 항안드로겐(예, 바이칼루타미드(bicalutamide) 또는 플루타미드(flutamide)), 부가적인 항-에스트로겐, 항암제, 5-알파 리덕타제 저해제, 아로마타제 저해제, 프로게스틴(progestin), 선택적 안드로겐 수용체 모듈레이터(SARMS: selective androgen receptor modulators) 또는 다른 핵 호르몬 수용체를 통해 작용하는 제제를 포함한다.

따라서, 일 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐을 LHRH 유사체와 조합하여 포함하는 조성물 및 제약학적 조성물을 사용하는 것을 포함한다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐을 가역적 항안드로겐과 조합하여 포함하는 조성물 및 제약학적 조성물을 사용하는 것을 포함한다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐을 부가적인 항-에스트로겐과 조합하여 포함하는 조성물 및 제약학적 조성물을 사용하는 것을 포함한다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐을 항암제와 조합하여 포함하는 조성물 및 제약학적 조성물을 사용하는 것을 포함한다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐을 5-알파 리덕타제 저해제와 조합하여 포함하는 조성물 및 제약학적 조성물을 사용하는 것을 포함한

다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐을 아로마타제 저해제와 조합하여 포함하는 조성물 및 제약학적 조성물을 사용하는 것을 포함한다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐을 프로게스틴과 조합하여 포함하는 조성물 및 제약학적 조성물을 사용하는 것을 포함한다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐을 SARM과 조합하여 포함하는 조성물 및 제약학적 조성물을 사용하는 것을 포함한다. 다른 예에서, 본 발명의 방법은 항-에스트로겐을 다른 핵 호르몬 수용체를 통하여 작용하는 제제와 조합하여 포함하는 조성물 및 제약학적 조성물을 사용하는 것을 포함한다.

실시예

하기 실시예들은 본 발명의 바람직일 예를 보다 완전히 예시하기 위하여 제시된 것이다. 그러나, 이들은 어떠한 방식으로도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 아니된다.

실시예 1

골감소증의 수컷 랫에 대한 토레미펜의 영향

개요 및 실험 목적

본 실험의 목적은 1) 듀얼 에너지 X-레이 흡광계(DXA)로 골 무기질 강도 분석 및 재 무기질 강도(ash mineral)로 측정한, 거세(orchidectomize) 랫(ORX)에서의 골 감소 예방에 있어서의 토레미펜(Tor)의 2회 투여시 효능을 확인하고, 2) 비히클 처리한 ORX 및 모의 수술한 랫에 비해 토레미펜 2회 투여시 골의 기계적인 세기에 대한 효능을 확인하며, 및 토레미펜 2회 투여시 ORX 랫에서 골 턴오버 및 골 구조의 조직형태학적 인덱스에 대한 효능을 평가하기 위함이다.

실험 설계

8개월된 수컷 SD(Sprague Dawley) 랫을 모의 수술(SHAM)하거나 거세(ORX)하였다. 처리는 수술 후 바로 시작하였다. 처리군은 표 1에 나타낸 바와 같다.

표 1: 처리군

	설명	치사
1	Sham + 비히클	6주에 10마리
2	Sham + 비히클	12주에 10마리
3	ORX + 비히클	6주에 10마리
4	ORX + 비히클	12주에 10마리
5	ORX + 5 mg/kg/d 토레미펜	6주에 10마리
6	ORX + 5 mg/kg/d 토레미펜	12주에 10마리
7	ORX + 10 mg/kg/d 토레미펜	6주에 10마리
8	ORX + 10 mg/kg/d 토레미펜	12주에 10마리
9	ORX + 0.2 mg/kg/d 17β-에스트라디올	6주에 10마리
10	ORX + 0.2 mg/kg/d 17β-에스트라디올	12주에 10마리

죽이기 12 및 2일 전에(복막내로) 칼세인을 동물에게 투여하였다. 대퇴부 및 요추(L5)를 식염수에 적신 거즈로 감싸 동결 보존하였다. 경골 및 요추(L4)는 48시간 동안 10% 포르말린중에 보관한 다음 장기간 보관을 위해서 70% 에탄올로 옮겼다.

골 분석 기법

골 부위는 표 2에 나타낸 바와 같이 각 수확 시기에 여러가지 분석 기법으로 테스트하였다.

표 2: 분석 기법

기법/ 골 부위	6주 생체시료	12주 생체시료
우측 대퇴골의 DXA	0	0

요추(L5 - L6)의 DXA	X	0
우측 근위부 경골의 조직 및 조직형태	0	0
요추(L4)의 조직 및 조직형태	X	0
회분 밀도(ash density) 및 우측 대퇴부 회분에서의 Ca 및 Pi 함량	X	0
좌측 대퇴골의 말단부의 생체역학 테스트	0	0
좌측 대퇴골의 대퇴골간(femoral shaft)의 생체역학 테스트	X	0
요추 바디(L5)의 생체역학 테스트	X	0
좌측 대퇴골의 대퇴경부의 생체역학 테스트	X	0

생체외 듀얼 에너지 X-레이 흡광도계(DXA)

생체외 DXA 분석은 PIXImus 장치 및 관련 동물 연구 소프트웨어(Lunar Corporation, Madison, WI)를 이용하여 척추골(L5)에 대해 수행하였다. 골 무기질 함량(BMC), 골 면적(BA) 및 골 무기질 밀도(BMD)를 기록하였다. 생체외 DXA 분석은 pDXA Sabre 및 관련 동물 연구 소프트웨어(Norland Medical Systems, Inc., Fort Atkinson, WI)를 이용하여 대퇴골에 대해 수행하였다. BMC, BA 및 BMD를 4가지 관심 부위에 대해 기록하였다: 전 대퇴골(whole femur), 25% 대퇴원위부(distal femur), 25% 대퇴 근위부(proximal femur) 및 50% 골간 대퇴골(midshaft femur).

조직학, 및 정적 및 동적 골 조직형태 측정: 약 1.1 cm의 근위 경골을 적출하여, 전면은 저속 다이아몬드 휠 톱으로 트리밍하여, 골수공간(marrow cavity)을 노출시켰다. L4 요추 바디를 저속 다디아몬드 톱으로 트리밍 오프 처리함으로써 요추로부터 준비하였다. 각 근위 경골 및 요추 바디를 점차 농도가 증가하는 일련의 상이한 농도의 에탄올(EtOH)에서 탈수하였다. 탈수 반응 후, 골 샘플은 메틸 메타클레이트-디부틸 프탈레이트 가소성 컴포지트에 침투시킨 후, 포매시켰다. 근위 경골의 포매 샘플은 텅스텐-카르바이드 마이크로톰 나이프가 장착된 Leitz 전동 회전식 마이크로톰으로 단편화하였다. 블럭(block)를 트리밍하여 샘플링 사이트에 접하게 한 다음, 4 ㎛ 단편을 명시야 현미경 검사를 위해 골드너의 트리크롬 염료로 염색하였고, 8 ㎛ 단편은 epifluorescent 현미경 검사를 위해 좌측은 염색하지 않았다. 포매한 요추 바디 샘플도 텅스텐-카르바이드 마이크로톰 나이프가 장착된 Leitz 전동 회전식 마이크로톰으로 단편화하였다. 블럭를 트리밍하여 샘플링 사이트에 접하게 한 다음, 4 ㎛ 단편을 명시야 현미경 검사를 위해 골드너의 트리크롬 염료로 염색하였고, 8 ㎛ 단편은 epifluorescent 현미경 검사를 위해 좌측은 염색하지 않았다.

근위 경골의 제2 스폰지오사에서의 해면 모양의 골은, 3x2의 직선 부위에 배양 플레이트의 최저점에서 1.0 mm 떨어져있는 목적부(ROI)에서 평가하였다. 요추 바디의 골수 공간에서 해면 모양의 골은 엔드 플레이트로부터 0.5 mm 떨어져있는 ROI 및 도살(dorsal) 및 벤트랄(ventral) 피질에서 조사하였다.

골의 조직형태 측정은 Nikon Eclipse E400 light/epifluorescent 현미경 및 비디오 서브시스템이 연결되어 있는 OsteoMeasure 소프트웨어 프로그램(Osteometrics, Inc., Atlanta, GA)를 이용하여 실시하였다. 모든 슬라이드는 맹검 방식으로 분석하였다. 총 조직 면적, 골주 면적, 골주 경계선(trabecular bone perimeter) 및 파골세포 경계선(perimeter)과 수를 4 ㎛의 골드너 트리크롬 염색 단편에서 측정하였다. 골주 영역의 백분율, 골주 수, 골주 두께, 골주 분리, 골 표면의 백분율로서 파골세포 경계선, 및 골 표면 유닛당 파골세포 수를 표준화된 식에 따라 계산하였다. 동적 파라미터로부터, 단일 표지한 칼세인 경계선, 이중 표지한 칼세인 경계선과 표지 폭(표지 두께)을 8 ㎛ 비염색 단편에서 측정하였다. 무기질화 표면(mineralizing surface), 석회화율 및 골 형성율-면적, 골 및 조직 대상을 계산하였다.

회분 밀도 및 회분내 Ca(칼슘)과 Pi 함량

대퇴골에서 살을 제거하고, 아르키메데스(archimedes) 원칙에 따라 부피를 측정하였다. 대기중 및 수중에서의 대퇴골의 습윤 중량을 각각 측정하고, 부피를 계산하였다. 대퇴골을 건조 오븐에서 건조시킨 후 건조 중량을 측정하였다. 이후, 상기 대퇴골은 회화로(muffle furnace)에서 적어도 10시간동안 600 ℃에서 태웠고, 대퇴골 회분에서의 무기질 함량을 측정하였다. 대퇴골 회분은 회전식 화학 장치를 이용하여 칼슘 및 인 함량을 결정하였다.

골의 기계적 특성 측정

골 강도는 척추 바디에서 압축 실험으로, 대퇴골간에서는 3 포인트 밴딩 테스트(three point bending test), 대퇴골 원위부는 압축 실험으로, 그리고 대퇴골 경부는 캔틸레버(cantilever) 압축 실험으로 평가하였다. 기계적 테스트를 실시하기 전에, 모든 시료는 차가운 식염수 중에서 해동시켰고, 남아있는 부착성 연조직을 조심스럽게 제거하였다.

결과

전립선 무게: Orx에서는 전립선 무게가 77% 감소하였지만 E(에스트라디올) 또는 Tor(토레미펜)는 Orx 랫의 전립선 무게에 대해 영향을 미치지 않았다(도 1).

골의 생화학적 마커: Orx 랫에서의 OC 수준은 10일째의 모의군보다 조금 높았지만, E, 5 mg Tor 및 10 mg Tor 처리한 군 모두 OC 수준이 모의군의 수준보다 약간 낮게 역위되었다. Tor의 추가적인 효과는 투여량 및 시간 의존적(도 2a 및 2b)이었다. 따라서, 28일째 5 mg Tor의 OC 수준에 대한 저해 효과는 E와 동일하였으나 추가적으로 변하지 않은 반면, 10 mg Tor의 저해효과는 5 mg Tor 및 E 둘다에 비해 보다 높았으며, 42일째까지 계속되었다.

CTX 수준은 모든 시점에서 모의 수술 랫에 비해 Orx 랫에서 약간 높았다. 10일째에는 E나 Tor 모두 CTX에 어떠한 효과도 없었다. 그러나, E와 Tor 10 mg의 연속 투여로 28일째에 CTX 수준이 낮아졌으며, Tro은 E에 비해 조금 더 효과가 있었다. CTX 수준은 E에서는 더이상 변화지는 않았지만, 10 mg Tor 처리 랫의 경우 CTX 수준이 모의 또는 E 처리 군보다 낮게 감소된 42일째에 현저하게 낮은 CTX 수준을 보였다. 따라서, 10 mg Tor의 항-재흡수 활성은 시간에 따라 계속되었고, 42일째에는 E 보다 현저하게 높았다. 5 mg Tor의 CTX에 대한 효과는 일정하지 않아, 해석할 수 없었다.

근위 경골의 정적 및 동적 골 조직형태 측정: 파골세포 수, 무기질 석회화율(MAR) 및 골 형성율(BFR/BS, BFR/BV, BFR/TV) 증가로 나타난 바와 같이, Orx는 현저한 골 턴오버 증가를 유도하였으며, 그 결과 근위 경골의 골주 부피가 감소되었다. 이러한 변화는 통계적으로 현저한 수준은 아니지만, 이러한 골주 부피 감소는 골주 두께 및 수적 감소로 인한 것이다. 10 mg/kg/d Tor 및 E 처리시 골주 부피 감소를 예방하는데 매우 효과적이었다.

골 턴오버 파라미터의 Orx 유도성 증가는 Tro 및 E 처리($p<0.05$ vs. Orx + 비히클)에 의해 현저하게 저해되었다. Tor 5 및 10 mg/kg/d는 골 턴오버 파라미터의 Orx 유도성 상승을 현저하게 감소시켰으며, 0.2 mg/kg/d E를 처리한 결과와 유사하였다. 파골 세포 수와 면적은 모의 수술 동물 수준으로 감소되었지만, 골 형성율 파라미터는 Tor 또는 E 중 어느 하나에 의해 모의 수술한 동물 보다 낮은 수준으로 감소되었다. Tor 또는 E 처리 후, 골 형성율 감소는 골 형성 표면(무기질화 표면)과 골 형성 활성(MAR) 감소의 결과이었다. 따라서, 에스트라디올 및 토레미펜 처리로 골의 미세구조가 개선되었다.

종합적인 결과는 도 3a 및 3b에 나타낸다.

표 3a: 6주째 근위 경골에서의 정적 및 세포성 파라미터

처리군		골주 부피	골주 두께	골주 수	골주 분리	파골세포 표면	파골세포 수/골표면
		%	?m	#/mm	?m	%	#/mm
모의	mean	8.77	50.14	1.70	582	5.43	3.11
비히클	SD	3.62	6.69	0.49	183	1.14	0.58
	n	8	8	8	8	8	8
	stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	**
Orx	mean	6.08	41.91	1.42	689.67	9.47	4.92
비히클	SD	2.17	7.56	0.29	152.24	2.19	1.21
	n	9	9	9	9	9	9
	stat	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Orx	mean	5.33	41.39	1.30	837.67	6.61	3.98
5 mg/kg/d	SD	1.86	7.94	0.40	433.65	1.97	1.39
토레미펜	n	9	9	9	9	9	9
	stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Orx	mean	8.81	45.54	1.85	570.89	5.27	3.33
10 mg/kg/d	SD	4.33	8.81	0.66	256.87	1.40	0.82
토레미펜	n	9	9	9	9	9	9
	stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	**
Orx	mean	8.26	47.11	1.75	572	6.35	3.77
0.2 mg/kg/d	SD	2.34	4.37	0.46	226	2.33	1.30
에스트라디올	n	8	8	8	8	8	8
	stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

표 3b: 6주째 근위 경골에서의 정적 및 세포성 파라미터

처리군		미네랄 화표면	석회 화율	골형성율, 골표면 Ref	골형성율, 골부피 · Ref	골형성율, 조직부피 Ref
		%	um/day	$um^3/um^2/yr$	%/yr	%/yr
모의	mean	9.02	0.81	30.00	126.01	9.55
비히클	SD	3.27	0.41	19.80	93.63	5.33
	n	8	8	8	8	8
	stat	**	n.s.	**	**	**
Orx	mean	16.22	..11	65.56	311.41	19.83
비히클	SD	4.44	0.67	42.32	195.79	15.18
	n	9	9	9	9	9
	stat	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Orx	mean	6.67	0.32	10.78	58.20	2.30
5 mg/kg/d	SD	4.82	0.31	12.00	63.81	2.42
토레미펜	n	9	9	9	9	9
	stat	n.s.	**	**	**	**
Orx	mean	3.02	0.34	4.78	21.26	2.07
10 mg/kg/d	SD	1.93	0.33	5.04	22.22	2.54
토레미펜	n	9	9	9	9	9
	stat	n.s.	**	**	**	**
Orx	mean	5.31	0.43	10.63	42.70	3.13
0.2 mg/kg/d	SD	3.00	0.36	10.69	43.79	3.12
에스트라디올	n	8	8	8	8	8
	stat	n.s.	**	**	**	**

n.a. 해당사항 없음; n.s. 유의하지 않음; ** $p<0.05$ vs. ORX + 비히클

대퇴골의 골 무기질 밀도(BMD): 처리 6주 후, 적출한 대퇴골을 DXA 스캔하였다. 스캔 결과로 목적한 4곳의 다른 부위를 분석하였다: 전체 대퇴골, 말단 대퇴골, 중위 대퇴골 및 근위 대퇴골. 데이타는 표 4a 및 4b 및 도 3에 요약하였다.

전체 대퇴골의 경우, Orx는 골 중량을 현저한 범위로 변화시키지 않았으며, 토레미펜이나 에스트라디올을 처리한 경우에도 현저한 효과를 보이지 않았다. 원위 대퇴골은 골주가 다량 존재하는 부위이다. 원위 대퇴골에서, Orx는 골 면적을 증가시켰으며, 그 결과 골 밀도가 낮아졌다. 10 mg/kg/d 토레미펜 처리시, 골 면적 감소로 인해 Tor의 작용으로 Orx의 골 밀도 감소가 방지되었다. 반면에 E는 골 무기질 함량을 증가시킴으로써, 전반적인 밀도가 현저하게 향상된다($p<0.05$ vs Ore+ 비히클). 중위 대퇴골은 피질 골(cortical bone)이 풍부하다. 원위 대퇴골처럼, 근위 대퇴골은 골주가 많은 부위이다. 근위 대퇴골에서, Orx는 골 무기질 밀도의 소폭 감소를 유발하였다. 말단 대퇴골에서 5 mg/kg/d Tor는 효과가 없었으며, 10 mg/kg/d Tor 및 E 처리는 골 밀도 감소를 예방하는데 도움이 되었으며, 두가치 처리시의 골 밀도는 모의 대조군 수준이었다. Orx는 중위 대퇴골의 골 무기질 밀도를 변형시키지 않았으며, Tor 및 E 또한 상기 부위에서 어떠한 효과도 보이지 않았다.

표 4a: 6주째의 전체 대퇴골 및 말단 대퇴골의 BMD

처리군	데이타	전 대퇴골			원위 대퇴골		
		골 미네랄 함량	골 면적	골 미네랄 밀도	골 미네랄 함량	골 면적	골 미네랄 밀도
		gm	cm^2	gm/cm^2	gm	cm^2	gm/cm^2
모의	mean	0.588	2.392	0.245	0.154	0.662	0.233
비히클	SD	0.073	0.253	0.008	0.012	0.057	0.009
	n	8	8	8	8	8	8
	stat	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
ORX	mean	0.614	2.525	0.243	0.154	0.678	0.227
비히클	SD	0.028	0.090	0.008	0.007	0.023	0.007
	n	8	8	8	8	8	8
	stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	mean	0.570	2.389	0.238	0.145	0.649	0.224
5 mg/kg/d	SD	0.043	0.101	0.010	0.009	0.025	0.008
토레미펜	n	9	9	9	9	9	9
	stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	mean	0.601	2.420	0.248	0.152	0.659	0.230
10 mg/kg/d	SD	0.045	0.124	0.011	0.012	0.036	0.010
토레미펜	n	9	9	9	9	9	9
	stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	mean	0.609	2.480	0.246	0.162	0.674	0.240
0.2 mg/kg/d	SD	0.033	0.093	0.010	0.009	0.022	0.010
에스트라디올	n	8	8	8	8	8	8
	stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	**

n.a. 해당사항 없음; n.s. 유의하지 않음; ** $p<0.05$ vs. Orx + 비히클

표 4b: 6주째의 중위 대퇴골 및 근위 대퇴골의 BMD

처리군	데이타	중위 대퇴골			근위 대퇴골		
		골 미네랄 함량	골 면적	골 미네랄 밀도	골 미네랄 함량	골 면적	골 미네랄 밀도
		gm	cm^2	gm/cm^2	gm	cm^2	gm/cm^2
모의	mean	0.283	1.114	0.253	0.151	0.618	0.244
비히클	SD	0.037	0.087	0.019	0.031	0.128	0.005
	n	8	8	8	8	8	8
	stat	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
ORX	mean	0.295	1.160	0.254	0.166	0.697	0.239
비히클	SD	0.016	0.054	0.010	0.008	0.030	0.009
	n	8	8	8	8	8	8
	stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	mean	0.271	1.086	0.249	0.154	0.658	0.234
5 mg/kg/d	SD	0.023	0.055	0.011	0.014	0.038	0.013
토레미펜	n	9	9	9	9	9	9
	stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	mean	0.286	1.094	0.261	0.164	0.672	0.244
10 mg/kg/d	SD	0.025	0.065	0.014	0.012	0.034	0.013
토레미펜	n	9	9	9	9	9	9
	stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	mean	0.281	1.128	0.250	0.167	0.685	0.245
0.2 mg/kg/d	SD	0.016	0.049	0.013	0.009	0.025	0.011
에스트라디올	n	8	8	8	8	8	8
	stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.a. 해당사항 없음; n.s. 유의하지 않음; ** $p<0.05$ vs. Orx + 비히클

골의 역학적 특성 측정

a) 원위 대퇴골의 압축 실험

원위 대퇴골 부분에 대한 압축 실험을 수행하였다. 예상하지도 못하게, 6주째에 모의 수술 동물보다 Orx 동물이 보다 우수한 골 강도를 보였다. 6주째에, 토레미펜 처리군의 경우 모의 수술 동물과 유사한 골 강도를 형성하였으며, 에스트라디올 처리시 모든 군에서 가장 높은 수치를 나타내었다. 12주째에, Orx 및 모의 수술 동물간에 거의 차이가 없었다. 5 mg/kg/d 토레미펜 처리시 유사한 강도를 유지하였지만, 10 mg/kg/d 토레미펜 처리 군에서의 강도가 소폭 감소하였다. 에스트라디올 처리시 6주째와 유사하게 12주째에 가장 높은 수치를 보었다. 처리군 모두에서의 통계학적으로 유의한 차이는 입증되지 않았다. 요약한 결과는 표 5a-5b에 나타낸다.

표 5a: 6주째에 수득한 원위 대퇴골의 압축 실험

처리군	시기		최대 하중	단단함	에너지	극한 강도	탄성율	인성
	주		N	N/mm	mJ	N/mm^2	MPa	MJ/m^3
모의	6	mean	457.46	3389.51	58.44	18.93	417.60	0.83
비히클		SD	71.82	935.44	16.28	3.52	135.35	0.29
		n	8	8	8	8	8	8
		stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	**	n.s.
ORX	6	mean	537.44	4207.28	61.19	24.67	586.71	0.92
비히클		SD	136.73	916.23	24.77	8.34	158.48	0.45
		n	8	8	8	8	8	8
		stat	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
ORX	6	mean	469.64	4058.07	56.00	20.54	535.08	0.81
5 mg/kg/d		SD	104.65	717.34	19.13	5.87	114.01	0.31
토레미펜		n	9	9	9	9	9	9
		stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	6	mean	447.29	3549.70	66.19	18.47	440.77	0.91
10 mg/kg/d		SD	103.70	600.42	22.66	4.49	65.73	0.32
토레미펜		n	9	9	9	9	9	9
		stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	6	mean	561.45	4758.55	66.00	22.89	579.48	0.91
0.2 mg/kg/d		SD	107.68	688.47	18.57	5.41	126.28	0.30
에스트라디올		n	8	8	8	8	8	8
		stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.a. 해당사항 없음; n.s. 유의하지 않음; ** $p<0.05$ vs. Orx + 비히클

표 5b: 12주째에 수득한 원위 대퇴골의 압축 실험

처리군	시기		최대 하중	단단함	에너지	극한 강도	탄성율	인성
	주		N	N/mm	mJ	N/mm^2	MPa	MJ/m^3
모의	12	mean	447.89	3804.83	54.10	18.18	469.64	0.73
비히클		SD	56.11	1063.77	21.97	2.75	146.22	0.28
		n	6	6	6	6	6	6
		stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	12	mean	469.46	3701.10	47.73	18.43	437.09	0.62
비히클		SD	131.36	1028.90	12.57	5.78	137.44	0.16
		n	10	10	10	10	10	10
		stat	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
ORX	12	mean	458.79	3175.07	53.13	18.09	379.32	0.69
5 mg/kg/d		SD	123.60	1367.19	17.22	4.76	164.22	0.20
토레미펜		n	10	10	10	10	10	10
		stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	12	mean	411.45	3366.63	45.57	16.81	418.05	0.62
10 mg/kg/d		SD	152.71	1438.59	14.91	6.06	193.28	0.19
토레미펜		n	10	10	10	10	10	10
		stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	12	mean	487.94	3714.71	55.94	20.66	473.02	0.78
0.2 mg/kg/d		SD	206.15	1521.39	19.74	8.82	189.11	0.29
에스트라디올		n	10	10	10	10	10	10
		stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.a. 해당사항 없음; n.s. 유의하지 않음; ** $p<0.05$ vs. Orx + 비히클

B) 대퇴골 간부(femoral shaft)의 3지점 굽힘 테스트

모든 처리군은 대퇴골 간부에서의 골 강도에 대해선 식별가능한 차이가 없었다. 요약한 데이타는 표 6에 나타낸다.

표 6: 대퇴골 간부의 3지점 굽힘 테스트

처리군	시기		최대 하중	단단함	에너지	극한 강도	탄성율	인성
	주		N	N/mm	mJ	N/mm^2	MPa	MJ/m^3
모의	12	mean	297.14	882.11	107.20	164.11	4006.27	7.13
비히클		SD	35.58	245.21	16.72	11.46	878.02	0.87
		n	6	6	6	6	6	6
		stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	12	mean	279.68	1048.31	90.07	149.74	4686.32	5.79
비히클		SD	21.99	61.93	11.96	12.80	586.19	0.72
		n	10	10	10	10	10	10
		stat	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
ORX	12	mean	263.54	944.78	83.40	150.45	4505.90	5.67
5 mg/kg/d		SD	17.77	188.45	14.61	11.21	713.56	1.06
토레미펜		n	10	10	10	10	10	10
		stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	12	mean	272.56	910.47	88.58	161.23	4557.46	6.16
10 mg/kg/d		SD	26.44	194.37	19.20	18.63	762.38	1.47
토레미펜		n	10	10	10	10	10	10
		stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	12	mean	287.22	986.71	98.61	172.51	5149.41	6.85
0.2 mg/kg/d		SD	35.41	87.54	17.64	13.74	691.15	0.89
에스트라디올		n	10	10	10	10	10	10
		stat	n.s.	n.s.	n.s.	**	n.s.	n.s.

n.a. 해당사항 없음; n.s. 유의하지 않음; ** $p<0.05$ vs. Orx + 비히클

C) 척추 바디의 압축 실험

Orx는 모의 수술 동물에 비해 골 강도 감소를 유도하였다. 토레미펜 처리시 이러한 변화는 방지되지 않으며, 실제 10 mg/kg/d에서 상기 변화가 악화될 수 있었다. 에스트라디올 처리시 Orx로 인해 골 강도 감소는 방지되었다. 요약한 데이타는 표 7에 나타낸다.

표 7: 척추 바디의 압축 실험

처리군	시기		최대 하중	단단함	에너지	극한 강도	탄성율	인성
	주		N	N/mm	mJ	N/mm^2	MPa	MJ/m^3
모의	12	mean	301.44	1280.09	65.62	24.54	419.72	1.33
비히클		SD	61.99	672.88	28.80	5.64	243.51	0.51
		n	6	6	6	6	6	6
		stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	12	mean	259.91	1429.91	51.70	22.29	484.39	1.11
비히클		SD	35.92	260.16	30.41	3.60	103.37	0.62
		n	10	10	10	10	10	10
		stat	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
ORX	12	mean	238.19	1391.70	36.60	19.08	446.38	0.72
5 mg/kg/d		SD	55.49	501.31	19.46	5.22	182.57	0.31
토레미펜		n	10	10	10	10	10	10
		stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	12	mean	206.48	1255.47	27.02	18.12	438.64	0.59
10 mg/kg/d		SD	61.98	477.48	9.95	5.56	161.47	0.22
토레미펜		n	10	10	10	10	10	10
		stat	n.s.	n.s.	**	n.s.	n.s.	**
ORX	12	mean	298.04	1648.17	43.60	25.75	589.03	0.94
0.2 mg/kg/d		SD	87.59	809.16	16.45	8.75	356.36	0.36
에스트라디올		n	10	10	10	10	10	10
		stat	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.a. 해당사항 없음; n.s. 유의하지 않음; ** $p<0.05$ vs. Orx + 비히클

D) 대퇴골 경부의 캔티레버 압축 실험

처리군 모두에서 대퇴골 경부에서의 골 강도는 변화하지 않았다. 요약한 데이타는 표 8에 나타낸다.

표 8: 대퇴골 경부의 캔티레버 압축 실험

처리군	시기		최대하중	단단함	에너지
	주		N	N/mm	mJ
모의	12	mean	113.50	198.48	50.67
비히클		SD	9.06	81.99	7.51
		n	6	6	6
		stat	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	12	mean	117.83	204.06	46.50
비히클		SD	21.18	53.10	19.03
		n	10	10	10
		stat	n.a.	n.a.	n.a.
ORX	12	mean	116.46	211.77	46.53
5 mg/kg/d		SD	16.01	45.26	16.32
토레미펜		n	10	10	10
		stat	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	12	mean	117.50	211.73	44.59
10 mg/kg/d		SD	18.16	52.67	13.90
토레미펜		n	10	10	10
		stat	n.s.	n.s.	n.s.
ORX	12	mean	114.96	209.95	40.07
0.2 mg/kg/d		SD	18.16	49.00	12.37
에스트라디올		n	10	10	10
		stat	n.s.	n.s.	n.s.

n.a. 해당사항 없음; n.s. 유의하지 않음; ** $p<0.05$ vs. Orx + 비히클

요약

SERM,토레미펜의 골 감소 방지 효과를 수컷 골다공증, 거세 랫 모델에서 테스트하였다. 토레미펜 5 및 10 mg/kg/d 처리군과 비교군 에스트라디올 0.2 mg/kg/d를 사용하여 거세 랫에 처리하였다. 6 또는 12주간 처리한 후, 다양한 골격부를 조사하였다. 골 중량, 강도, 조직형태 측정에 의한 미세구조 및 회분 밀도를 사용하여 골의 변화를 결정하였다.

거세는 파골세포 및 골 형성율 증가에서 나타난 바와 같이, 근위 경골 및 요추 바디에서의 골 턴오버 상태의 현저한 증가를 유도하였다. 그 결과, 원위 대퇴골에서의 골 중량, 근위 경골 및 요추 바디에서의 골주 부피, 및 요추 바디에서의 강도 파라미터가 감소되었지만, 이러한 변화는 통계학적으로 유의한 수준에 이르진 않았다.

5 또는 10 mg/kg/d의 토레미펜은 거세 유도성 골 턴오버 증가를 현저하게 감소시켰으며, 그 결과는 0.2 mg/kg/d의 에스트라디올 처리군과 유사하였다. 토레미펜 처리시 골주 부피 감소를 완전하게 방지하였지만, 골 중량 및 강도에 대한 그것의 효과는 일정하지 않았다. 5 mg/kg/d의 토미레펜 처리시 비히클 처리 동물과 유사하거나 또는 보다 높은 수치를 일정하게 나타내었으나, 10 mg/kg/d의 토레미펜을 처리한 경우 골 중량 및 강도 파라미터의 부정기적인 일시적인 감소가 나타났다. 에스트라디올 처리시 골 중량 개선, 미세 구조 개선 및 강도 파라미터 개선이 테스트한 각 골 부위에서 나타났다.

결론적으로, 토레미페 처리시 거세 유도성 골 턴오버 상승의 현저한 감소가 유도되었다. 토레미펜은 골주 감소를 효과적으로 방지하였지만, 피질 골에 대한 효과는 거의 일정하지 않았다. 이러한 사실은 토레미펜은 효과적으로 숫컷의 골다공증을 치료할 수 있음을 의미한다.

실시예 2

일과성 열감에 대한 토레미펜의 효과

전립선암에 대한 테스토스테론의 유해 효과로 인해, 중증 질환(advanced disease)에 대한 표준 치료법(gold standard treatment)은 환자에 대한 수술 또는 화학적 거세이다. 그러나, 형성되는 낮은 테스토스테론 수치는 골다공증, 일과성 열감 및 여성 유방증을 유도하는 골 감소를 포함한 유의한 부작용을 가질 수 있다. 일과성 열감의 부작용은 무엇보다도 삶의 질적인 문제이다. 그러나, 일과성 열감은 이러한 남성들에게서 순응 부족의 이유로 수적으로 증가하고 있다.

중증 전립선 남성 환자의 골 무기질 밀도(BMD)에 대한 토레미펜의 영향을 황체형성 호르몬 방출 호르몬 작용제(LHRHa)에 대해 분석하고자 한 임상 II기에서, 일과성 열감증의 빈도 평가는 2차 평가항목(secondary endpoint)으로 포함된다. 적어도 12개월동안 LHRHa를 복용한 총 46명의 환자를 연구에 등록시켰다. 연구의 치료 기간은 6개월이었다. 베이스라인 및 6개월간의 치료 후 일과성 열감 빈도 결과는 표 9에 나타낸다.

표 9: 일과성 열감의 빈도 - 환자수(환자%)

투여량	증가	변화없음	감소
플라시보(n=11)	6(55%)	4(36%)	1(9%)
20 mg(n = 10)	3(30%0	4(40%)	3(30%)
40 mg(n = 10)	3(30%)	5(50%)	2(20%)
60 mg(n = 8)	1(13%)	6(75%)	1(13%)

따라서, 토레미펜 투여량을 증가시킴에 따라 일과성 열감 빈도 증가를 경험하는 환자의 백분율은 감소하였다. 이러한 사실은 토레미펜과 같은 SERM이 효과적으로 일과성 열감을 치료할 수 있음을 입증한다.

실시예 3

토레미펜은 ADT-유발성 골다공증을 역전시킨다.

재료 및 방법

적어도 12개월동안 ADT를 복용해왔던 46명의 전립선암 동의 환자를 무작위로 할당하여, 6개월동안 플라시보, 또는 토레미펜 사이트레이트(Acepodene^{TM}) 20 mg, 40 mg 또는 60 mg을 매일 1회 경구 복용하게 하였다. 평가는 듀얼 에너지 X-레이 흡광도계(DEXA), 골 턴오버 마커, 골 재흡수 마커에 의한 골 무기질 밀도(BMD) 측정을 포함한다. BMD는 DXA로 분석하였다. 골 턴오버 마커 수준을 분석하였다.

문헌에 보고된 바를 토대로, 항-안드로겐 바이칼루타미드는 골 대사를 변경시킬 수 있다. 바이칼루타미드에 의한 여러가지 효과 가능성을 회피하기 위해, 바이칼루타미드 복용 환자는 분석에서 제외시켰다.

결과

토레미펜은 모든 투여량 연구에서 매우 허용적이었다. 토레미펜 60 mg/kg 투여시 6개월후 BMD는 통계학적으로 현저하게 증가하였지만 플라시보군은 감소하였으며($p < 0.05$; 도 4), 20 mg/day 또는 40 mg/day을 투여한 경우에는 조금 낮게 증가하였다. 또한, 골 턴오버 마커인 골 알칼린 포스파타제(BAP), 칼슘 및 오스테오칼슘은 토레미펜 40 mg/day 또는 60 mg/day 투여시 현저하게 감소되었는데(도 5), 이는 골의 턴오버가 감소함을 의미한다. 아울러, 골 재흡수 마커인 Urinary C Telopeptide(U-CTX) 및 Urinary N Telopeptide(U- NTX)도 토레미펜 처리 결과로 현저하게 감소되었으며(도 6), 이는 골 재흡수가 감소됨을 의미한다.

이러한 결과는, 항-에스트로겐, 예컨대 토레미펜이 ADT 복용 환자들에서 BMD에 긍정적으로 작용하며, 골 턴오버와 골 재흡수를 감소시킴을 입증한다. 또한, 이러한 결과는 토레미펜과 같은 항-에스트로겐은 ADT로 인한 BMD 감소, 골 턴오버, 및 골 재흡수 증가 및 골다공증을 정지 및 역전시킬 수 있음을 나타낸다.

실시예 4

토레미펜은 ADT 복용 환자의 FSH 수준을 감소시킨다.

재료 및 방법

LH 및 FSH 분석

LH(Luteinizing hormone) 및 FSH(Follicle stimulating hormone)은 국립 호르몬 및 펩티드 프로그램에 의해 RIA (radioimmunoassay) 키트를 이용하여 혈청에서 측정하였다.

결과

뇌하수체 호르몬 LH 및 FSH의 혈청 수준은 실시예 1의 대상로부터 측정하였다. 토레미펜 처리 대상에서는 혈청내 FSH의 투여량 의존적인 감소로 입증된 바와 같이 시상하부-뇌하수체 축의 피드백 저해가 나타났다(도 7).

이러한 결과는, 항-에스트로겐, 예컨데 토레미펜이 ADT 복용 환자에서의 일과성 열감과 여성 유방증을 방지한다는 것을 추가적으로 입증하는 것이다. FSH 수치에 대한 토레미펜의 효과는 탈모에 대한 긍정적인 효과를 매개할 것이 틀림없다.

도면의 간단한 설명

본 발명은 첨부 도면과 함께 상세한 설명으로부터 보다 완전하게 이해될 것이다.

도 1: Orx 랫에서, 토레미펜의 전립선 중량 효과.

도 2a: 랫 혈청의 오스테오칼린에 대한 토레미펜의 효과.

도 2b: 랫 혈청의 RatLap에 대한 토레미펜의 효과.

도 3: ORX 랫의 BMD에 대한 토레미펜의 효과.

도 4: ADT 복용 환자의 BMD에 대한 토레미펜의 효과.

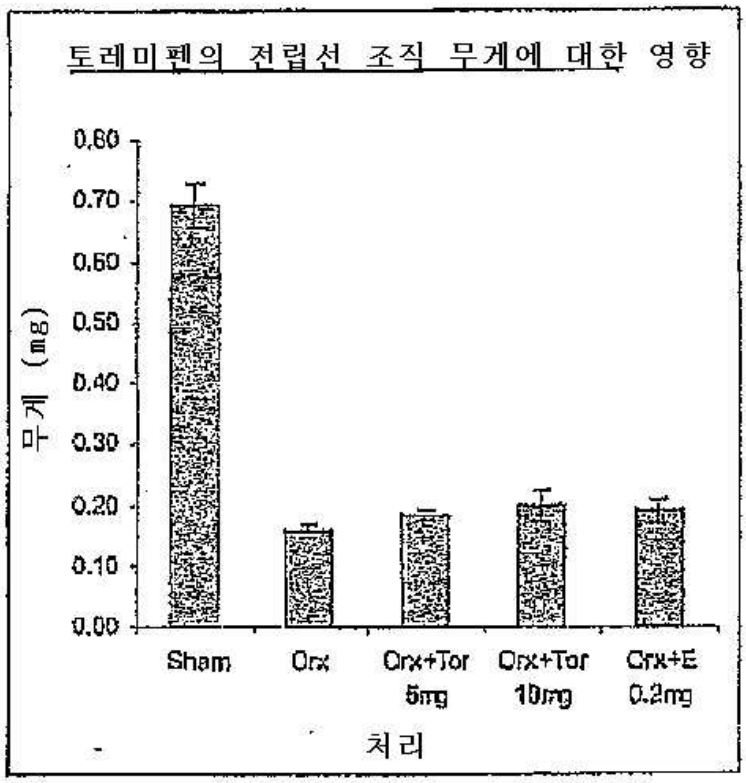
도 5: ADT 복용 환자의 골 턴오버 마커에 대한 토레미펜의 효과. "*"는 플라시보에 대해 $p<0.05$이다.

도 6: ADT 복용 환자의 골 재흡수에 대한 토레미펜의 효과. *: $p = 0.01$; **: $p = 0.05$; 888: $p = 0.38$. BAP = 골 알칼린 포스파타제. U-CTX = 뇨 C 텔로펩티드, U-NTX = 뇨 N-텔로펩티드.

도 7: ADT 복용 환자의 뇌하수체 호르몬에 대한 토레미펜의 효과. LH = 황체형성 호르몬. FSH = 여포 자극 호르몬.

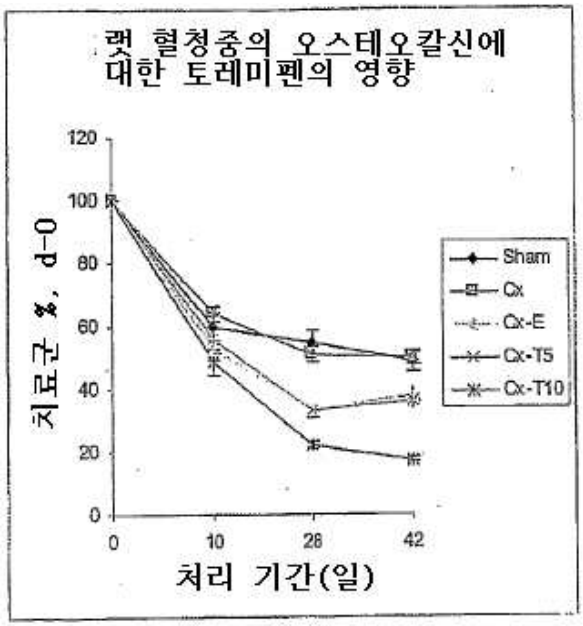
도면

도면1

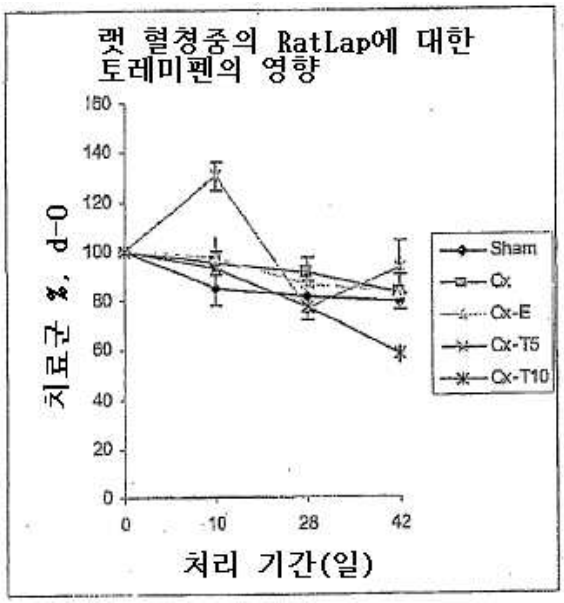


(p<0.01 Orx 및 각 처리군 vs.모의군)

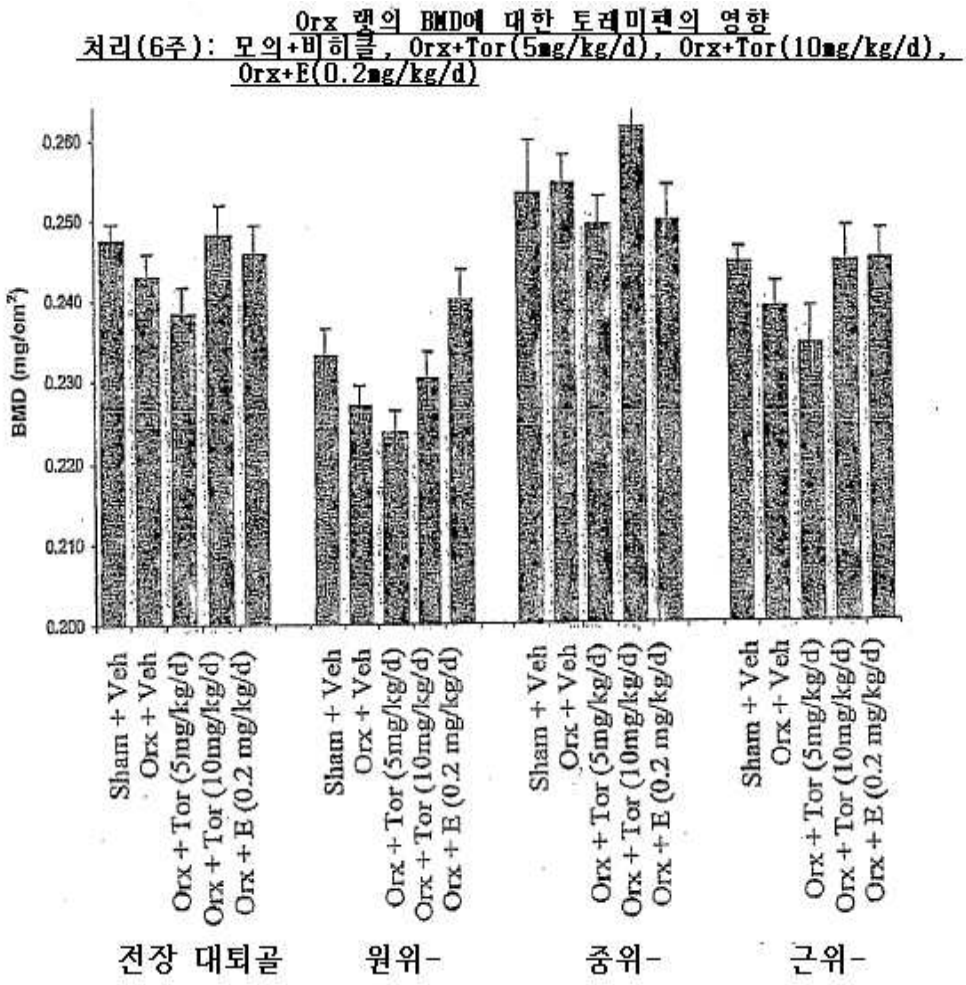
도면2a



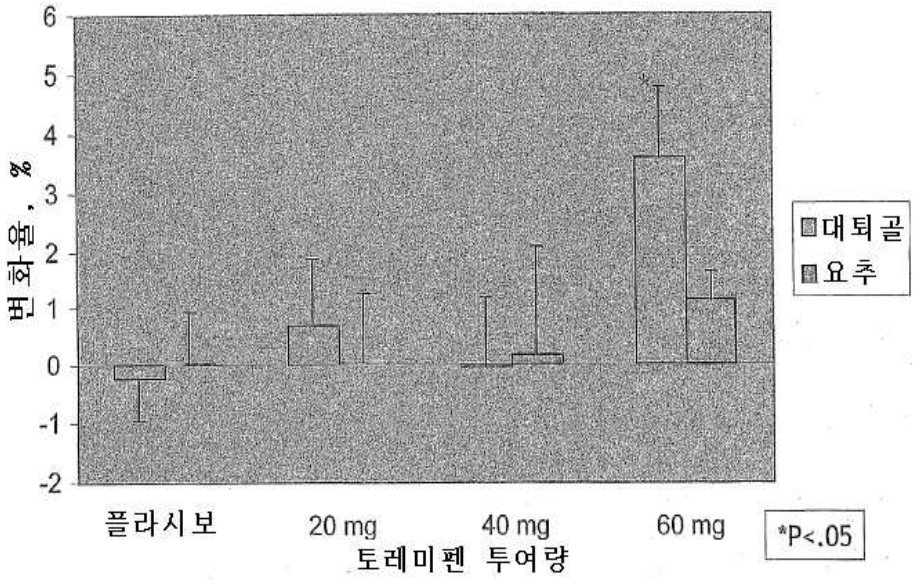
도면2b


랫 혈청중의 RatLap에 대한
토레미펜의 영향
치료군 %, d-0
처리 기간(일)
Sham
Cx
Cx-E
Cx-T5
Cx-T10
0
20
40
60
80
100
120
140
160
0
10
28
42

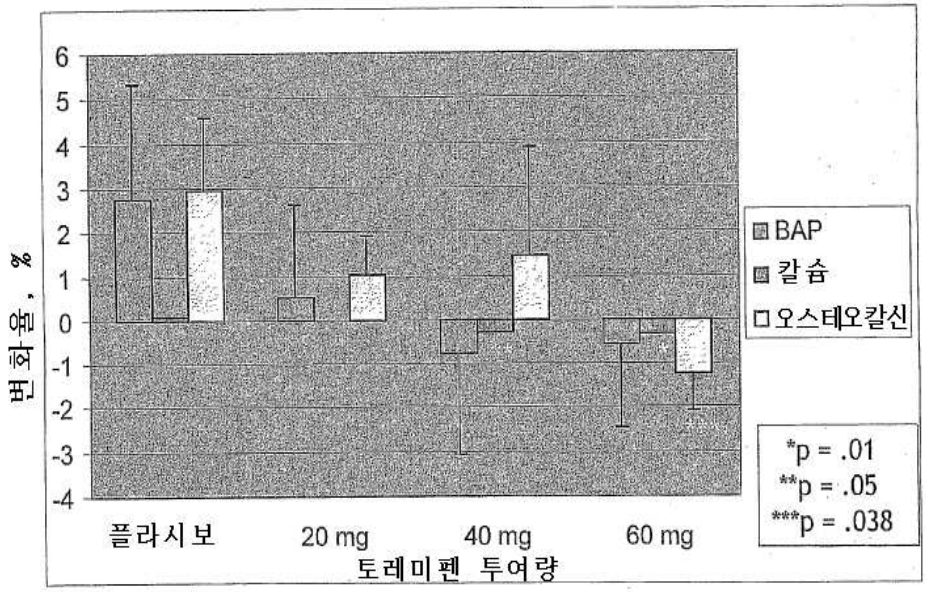
도면3


Orx 랫의 BMD에 대한 토레미펜의 영향
처리(6주): 모의+비히클, Orx+Tor(5mg/kg/d), Orx+Tor(10mg/kg/d),
Orx+E(0.2mg/kg/d)
BMD (mg/cm²)
0.200
0.210
0.220
0.230
0.240
0.250
0.260
Sham + Veh
Orx + Veh
Orx + Tor (5mg/kg/d)
Orx + Tor (10mg/kg/d)
Orx + E (0.2 mg/kg/d)
전장 대퇴골
원위-
중위-
근위-

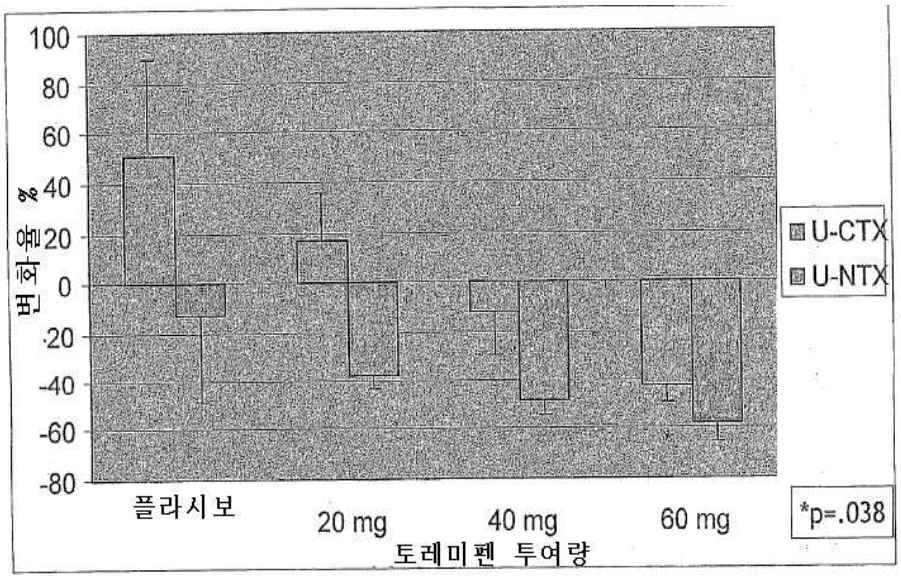
도면4


6
5
4
3
2
1
0
-1
-2
변화율, %
대퇴골
요추
플라시보
20 mg
40 mg
60 mg
토레미펜 투여량
*P<.05

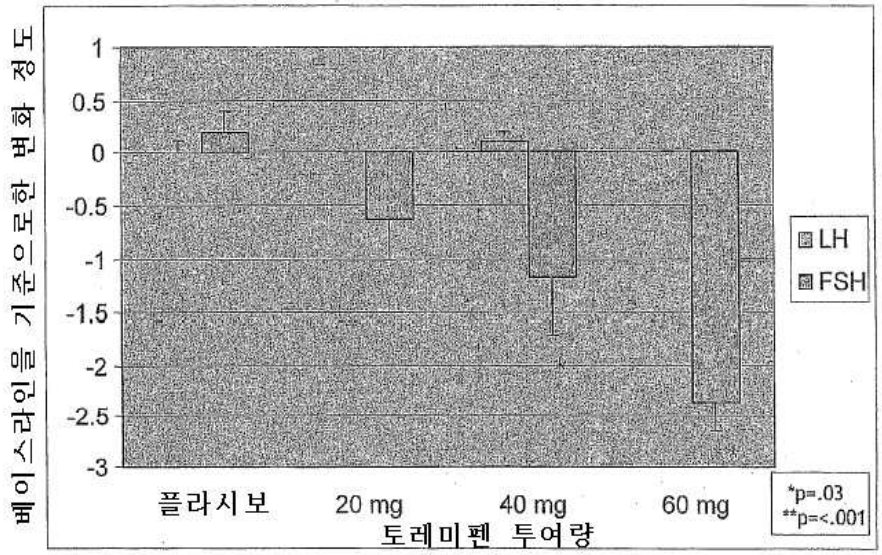
도면5


6
5
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
-4
변화율, %
BAP
칼슘
오스테오칼신
*p = .01
**p = .05
***p = .038
플라시보
20 mg
40 mg
60 mg
토레미펜 투여량

도면6


100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
변화율 %
U-CTX
U-NTX
플라시보
20 mg
40 mg
60 mg
토레미펜 투여량
*p=.038

도면7


1
0.5
0
-0.5
-1
-1.5
-2
-2.5
-3
베이스라인을 기준으로한 변화 정도
LH
FSH
플라시보
20 mg
40 mg
60 mg
토레미펜 투여량
*p=.03
**p=<.001