

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 38/09

(11) 공개번호 특2001-0043014
(43) 공개일자 2001년05월25일

(21) 출원번호	10-2000-7011870	(87) 국제공개번호	WO 1999/55358
(22) 출원일자	2000년10월25일	(87) 국제공개일자	1999년11월04일
번역문제출일자	2000년10월25일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1999/09081		
(86) 국제출원출원일자	1999년04월27일		
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 사이프러스 독일 덴마크 스 페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모 나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 중국 일본 대한민국 뉴질랜드 싱가포르 미국		
(30) 우선권주장	제09/067,140호 1998년04월27일 미국(US)		
(71) 출원인	프래시스 파마슈티컬즈 인코포레이티드 조셉 엠. 림버 미국 메사추세츠 02139 캠브리지 원 햄프셔 스트리트		
(72) 발명자	가닉, 마크비 미국메사추세츠02146브루클린더들리스트리트140		
(74) 대리인	황광현		

심사청구 : 없음

(54) 일과성 열감 및 여성유방증의 치료방법

요약

본 발명은 피검자의 일과성 열감 또는 여성유방증을 억제하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법에 있어서, 피검자의 일과성 열감이나 여성유방증을 억제하기 위하여 치료를 필요로 하는 피검자에게 LHRH 길항물질을 투여함을 특징으로 한다. 바람직한 특정 실시형태에 있어서, 본 발명은 폐경기-관련 일과성 열감 치료를 필요로 하는 피검자의 일과성 열감을 억제하기 위하여 LHRH 길항물질을 투여하는, 폐경기-관련 일과성 열감의 억제방법을 제공한다.

색인어

일과성 열감, 여성유방증, 폐경기-관련 일과성 열감, LHRH 길항물질, PPI-149

영세서

배경기술

폐경기의 여성들은 난소 기능 부전에서 기인하는 에스트로겐 박탈로 인한 여러 증상을 빈번히 경험하게 된다. 폐경기를 맞은 여성 중 85 %까지의 여성에서 가장 일반적으로 나타나는 특징적인 증상은 갑작스런 열감과 발한 등을 일으키는, "일과성 열감(hot flash)"이라는 발작성 장애이다. 또한 혈관운동의 일과성 열감은 유방암 치료에 사용하는 항-에스트로겐 약물인 타목시펜과 관련하여 가장 빈번하게 발생하는 부작용이다. 일과성 열감의 원인으로서는 호르몬과 관련이 없는 경우가 일반적이진 않지만 존재하지 않는 것은 아니다. 그 중 한 예가 알콜 탈수소효소의 결핍이나 부족이다. 이러한 효소가 결핍된 사람은 특히 알콜 섭취시에 얼굴이 빨개지는 경향이 있다. 그외에 일과성 열감의 흔하지 않은 원인으로 카르시노이드 증후군이나 크롬친화성 세포종이 있다.

일과성 열감의 가장 일반적인 치료방법은 에스트로겐을 경구 투여하거나 피내 투여 혹은 이식하는 것이지만, 여성 중 일부는 에스트로겐 치료를 받지 못하는 경우가 있다. 또한 호르몬에 대해 민감한 암(예, 유방암)을 앓고 있는 환자에 대해서 에스트로겐 치료를 사용하는 것은 바람직하지 않다. 그외의 방법으로 치료 효과가 다르긴 하지만 스테로이드, 알파-아드레날린성 작용약 및 베타-차단제 등의 일과성 열감 치료방법들이 연구되어 왔다. 아세트산 메제스트롤 및 메드록시프로제스테론과 같은 프로제스틴은 각각 25 - 85 % 및 75 - 100 % 씩 일과성 열감을 회복시키는 것으로 밝혀졌지만, 장기간에 걸쳐 효과가 있는 지에 관하여는 연구된 바 없다. 혈전색전증, 부종, 체중 증가, 지질 변화 및 심혈관 질환으로 인한 사망과 같은 부작용 때문에 이러한 치료법을 회피할 수도 있다.

중추 활성이나 아드레날린 활성 중 어느 것도 일과성 열감의 발생에 관여하지는 않는 것으로 여겨진다. 따라서, 에피네프린 방출 억제제도 일과성 열감 완화에 사용되지 않았다.

경피 투여용 CLONIDINE™은 타목시펜에서 기인하는 일과성 열감의 빈도와 정도를 감소시키기는 하지만, 경구 투여용 클로니딘에 대한 결과는 다르다. 클로니딘 치료와 관련된 부작용은 졸음, 변비, 기립성 저혈압, 구강 건조, 두통, 구역, 피로 및 성욕 감퇴 등이 있다. 메틸도파는 일과성 열감을 30 % 감소시키는 것으로 밝혀졌으나, 피로, 쇠약, 어지럼증 및 구역 등의 부작용이 있었다. 나프록센 베타-차단제, VERALIPRIDE™ 및 NAXOLONE™의 용도에 관하여 보고한 문헌 또한 존재한다.

여성유방증은 남성의 유방 조직이 과다발육되는 것으로, 사춘기, 노화와 같은 생리학적 원인이거나 약물, 암, 간부전, 신부전, 호르몬 불균형과 같은 병리학적 원인이 있을 수 있다. 병인론에 있어서, 여성유방증의 가장 큰 원인은 에스트로겐 : 테스토스테론 비의 증가이다. 외과적 처치(유방절제술)가 다소 비싸긴 하지만 일반적인 치료방법이다. 최근에는, 치료방법으로 지방절제술도 사용된다. 타목시펜과 DANAZOL™은 중년 남성의 여성유방증을 약 70 % 완화시키는 것으로 밝혀졌다(Parker LN 등의 Metabolism, 1986, 35 : 705 - 8, Jones DJ 등의 Ann Roy Coll Surg, 1990, 72 : 286 - 8 참조). CLOMIPHENE™은 이용할 수 없으며 역효과를 갖는 것으로 밝혀졌다(Ploudre PV 등의 Am. J. Dis. Child., 1983, 137 : 1080 - 2). 따라서, 역효과를 내지 않으면서도 효과적인, 일과성 열감 또는 여성유방증 환자의 치료방법에 대한 개발이 요구된다.

발명의 요약

본 발명은 일과성 열감 또는 여성유방증을 앓고 있는 피검자를 치료하는 효과적인 억제방법에 관한 것이다. 일반적으로, 본 발명의 치료방법은 일과성 열감 또는 여성유방증을 앓고 있거나 그것으로 인해 위험한 상태에 이른 피검자에게 LHRH 길항물질을 투여함으로써 피검자에 대한 일과성 열감 또는 여성유방증을 억제하는 것이다.

따라서, 본 발명의 한 양상은 피검자에 대해 일과성 열감을 억제하기 위해 피검자에게 LHRH 길항물질을 투여함으로써 일과성 열감을 억제하는 방법에 관한 것이다. 그외의 실시형태에 있어서, 본 발명은 일과성 열감에 대한 치료가 필요한 피검자를 우선 선별한 다음 피검자의 일과성 열감을 치료하기 위해 LHRH 길항물질을 투여하는, 일과성 열감의 치료방법을 제공한다. 일과성 열감에 대한 치료가 필요한 피검자는 현재 일과성 열감을 앓고 있거나 이러한 일과성 열감으로 인해 위험 상태에 빠진 피검자를 말한다. 특히 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 폐경기과 관련된 일과성 열감 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법에서는, 폐경기-관련 일과성 열감 치료를 필요로 하는 피검자를 선별한 다음 피검자의 폐경기-관련 일과성 열감을 치료하기 위해 LHRH 길항물질을 투여한다. 폐경기-관련 일과성 열감 치료를 필요로 하는 환자는 현재 폐경기-관련 일과성 열감을 앓고 있거나 그것으로 인해 위험 상태에 빠진 환자이다. 폐경기-관련 일과성 열감 치료 외에도, 본 발명의 방법은 전립선암 치료, 아세트산 타목시펜 치료, 알콜 탈수소효소 결핍 또는 카르시노이드 증후군/크롬친화성 세포종에 의한 일과성 열감과 같이, 다른 질환이나 치료로부터 발생하는 일과성 열감 치료에 사용할 수 있다.

본 발명의 다른 양상은 여성유방증을 억제하기 위해 피검자에게 LHRH 길항물질을 투여함으로써 피검자의 여성유방증을 억제하는 방법을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 우선 여성유방증 치료를 필요로 하는 피검자를 선별한 다음 피검자에게 LHRH 길항물질을 투여하는 것을 포함하는 여성유방증 환자의 치료방법을 제공한다. 여성유방증 치료를 필요로 하는 환자는 현재 여성유방증을 앓고 있거나 그것으로 인해 위험 상태에 빠진 환자를 말한다. 바람직한 실시형태에 있어서, 환자의 여성유방증은 호르몬 불균형에 의해 발생한다.

LHRH-R 수용체 활성을 효율적으로 억제하는 모든 LHRH 길항물질을 본 발명의 방법에 사용할 수 있다. 그러나, 특히 바람직한 LHRH 길항물질은 다음 구조를 갖는다 : Ac-D-Nal¹, 4-Cl-D-Phe², D-Pal³, N-Me-Tyr⁵, D-Asn⁶, Lys(iPr)⁸, D-Ala¹⁰-LHRH(본원에서는 PPI-149 라 명명함).

본 발명의 바람직한 실시형태에 있어서, 피검자는 포유동물이며, 가장 바람직하게는 인체이다.

다른 바람직한 실시형태에 있어서, LHRH 길항물질은 비경구 경로를 통해 환자에게 투여하며, 바람직하게는 주사, 가장 바람직하게는 근육내 또는 피하/피내 주사를 통해 투여한다.

또다른 바람직한 실시형태에 있어서, LHRH 길항물질은 제약학적으로 용인가능한 제제형을 피검자에게 투여하는 것이다. 제약학적으로 용인가능한 제제형은 분산제일 것이다. 예를들어, 제제형은 지질계(예, 리포솜 제제형) 또는 중합체계(예, 고분자 미소립자)이다. 특히 바람직한 실시형태에 있어서, 제제형은 불용성 복합체내에 LHRH 길항물질과 음이온성 담체 거대분자(예, 카르복시메틸셀룰로스)를 포함한다.

바람직한 실시형태에 있어서, LHRH 길항물질은 예를들어 약 15 - 300 µg/kg/일, 15 - 200 µg/kg/일 또는 15 - 100 µg/kg/일의 투여량으로 투여된다. LHRH 길항물질은 피검자의 조직 내로 LHRH 길항물질이 서서히 방출될 수 있도록 하는 제제형이나 삼투 펌프내 제제형과 같은 서방성 제제형을 이용하여 연속적으로 투여한다. 피검자의 지속적인 치료를 위해, 적어도 1 개월간, 바람직하게는 3 개월 이상, 더욱 바람직하게는 6 개월 이상 피검자에게 LHRH 길항물질을 투여할 것이다. 그 이상의 기간에 대한 지속적인 치료 효과를 얻으려면 서방성 제제형을 재투여해야 한다. 예를들어, 1 개월간 LHRH 길항물질을 수송하는 서방성 제제형을 이용하여 수 개월(예, 6 개월)간의 지속적인 치료 효과를 얻으려면 매 달 재투여하면 된다. 마찬가지로, 1 주일간 LHRH 길항물질을 수송하는 서방성 제제형을 이용하여 수 주간의 지속적인 치료 효과를 얻으려면 매 주 재투여하면 된다. 본원(예를들어, 실시예 3 참조)에서 제공되는 서방성 제제형은 최소한 약 1 개월간은 LHRH 길항물질을 수송하

므로 장기간 치료 효과를 얻기 위해서 매 달 재투여하면 된다.

LHRH 길항물질은 단독으로 또는 최소한 하나의 다른 치료제와 함께 피검자에게 투여할 수 있다. 다른 치료제의 예로는 LHRH 작용약, 항-안드로겐, 항-에스트로겐 및 성-스테로이드 생합성 저해제가 포함되며 이것은 LHRH 길항물질과 함께 투여한다.

또다른 실시형태에 있어서, LHRH 길항물질은 에스트로겐이나 테스토스테론과 같은 성 호르몬과 함께 투여한다. 예를들어, 에스트로겐 대체 치료는 종종 폐경기와 관련된 특정 증상을 완화시키기 위해 폐경기 중에 (및 후에) 사용되므로 본 발명의 실시형태 중 하나에서 에스트로겐 (및/또는 프로게스테론과 같은 그외의 관련된 여성 호르몬) 및 LHRH 길항물질 둘다로 피검자를 치료한다. 에스트로겐 (및/또는 그와 관련된 여성 호르몬)과 함께 LHRH 길항물질을 사용하면 호르몬을 단독으로 사용할 때보다 적은 양의 호르몬을 이용할 수 있다. 이와 유사한 연합 치료를 테스토스테론 (및/또는 이와 관련된 남성 호르몬) 투여시에도 이용할 수 있다.

본 발명의 또다른 특징과 장점은 하기 상세한 설명 및 청구의 범위에서 보다 명백하게 나타날 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 피검자의 일과성 열감 또는 여성유방증 억제방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 일반적으로 피검자의 일과성 열감 또는 여성유방증을 억제하기 위해 피검자에게 LHRH 길항물질을 투여함을 특징으로 한다. 특정 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 일과성 열감 및 여성유방증 치료를 필요로 하는 피검자를 선별하여 일과성 열감 또는 여성유방증을 치료하기 위해 LHRH 를 투여함을 포함한다. 본 발명의 일과성 열감 치료방법은 예를들어 폐경, 아세트산 타목시펜 치료, 전립선암 치료, 알코올 탈수소효소 결핍 또는 카르시노이드 증후군/크롬친화성 세포종으로 인해 발생하는 일과성 열감 치료에 이용할 수 있다. 여성유방증을 치료하기 위한 본 발명의 방법은 호르몬 불균형 등으로 인한 여성유방증 치료에 사용할 수 있다. 일과성 열감의 병태생리에 관해서는 정확히 알려져 있지 않지만, 시상하부에 위치하는 체온조절중추의 셋 포인트 변화와 관계가 있을 것이다. 일과성 열감을 앓고 있는 여성에게서 채취한 혈액 시료에 대하여, 일과성 열감의 발병이 시상하부에서의 성선자극호르몬유리호르몬(GnRH) 방출과 그에 따른 황체형성호르몬(LH) 맥과 관계가 있는지를 기록하였다. 이러한 LH 양의 증가는 체온조절중추의 셋 포인트 감소를 유도하는 것으로 여겨진다. 평형을 이루기 위해 일과성 열감이 발생한다. 이러한 메카니즘으로 한정하려는 것은 아니지만, 일과성 열감을 억제하는 본 발명의 LHRH 길항물질의 능력은 적어도 부분적으로는 체온조절중추의 셋 포인트를 감소시키는 LH 맥의 저해로 인한 것이다.

본원에 사용한 용어 "LHRH 길항물질"은 황체형성호르몬 방출을 억제하기 위하여 황체형성호르몬유리호르몬 수용체를 저해하는 화합물을 말한다. 용어 "LHRH 길항물질"은 LH 의 방출을 억제하기 위해 LHRH-R 을 저해하는 화합물을 이르는 용어인 "LHRH-R 길항물질"과 혼용가능하다. LHRH 길항물질은 예를들어 다음 문헌들에 기재되어 있다 : 미국 특허 5,470,947 (Folkers 등); 미국 특허 5,843,901 (Roeske 등); 미국 특허 5,413,990 (Haviv); 미국 특허 5,300,492 (Haviv); 미국 특허 5,371,070 (Koerber 등); 미국 특허 5,296,468 (Hoeger 등); 미국 특허 5,171,835 (Janaky 등); 미국 특허 5,003,011 (Coy 등); 미국 특허 4,431,635 (Coy); 미국 특허 4,992,421 (De 등); 미국 특허 4,851,385 (Roeske); 미국 특허 4,801,577 (Nestor, Jr. 등); 및 미국 특허 4,689,396 (Roeske 등).

예를들어, 본 발명의 방법에 이용할 수 있는 바람직한 LHRH-R 길항물질은 다음 구조 또는 제약학적으로 용인가능한 그의 염을 갖는 펩티드를 포함한다 :

A-B-C-D-E-F-G-H-I-J

여기에서

A 는 pyro-Glu, Ac-D-Nal, Ac-D-Qal, Ac-Sar 또는 Ac-D-Pal 이고;

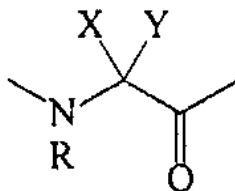
B 는 His 또는 4-Cl-D-Phe 이며;

C 는 Trp, D-Pal, D-Nal, L-Nal-D-Pal(N-O) 또는 D-Trp 이고;

D 는 Ser 이며;

E 는 N-Me-Ala, Tyr, N-Me-Tyr, Ser, Lys(iPr), 4-Cl-Phe, His, Asn, Met, Ala, Arg 또는 Ile 이고;

F 는



**(이때, R 및 X는 각각 H 또는 알킬이고 ;
Y는 쌍극성 부분을 포함한다.)**

G 는 Leu 또는 Trp 이고;

H 는 Lys(iPr), Gln, Met 또는 Arg 이며;

I 는 Pro 이고;

J 는 Gly-NH₂ 또는 D-Ala-NH₂ 이다.

바람직한 실시형태에 있어서, Y는 일리드류, 3차 아민 산화물, 니트릴 산화물, 피리딘-N-산화물 및 피리딘류 양쪽성 이온류 중에서 선택한다. 특히 바람직한 실시형태에 있어서, Y는 일리드, 피리딘-N-산화물 또는 피리딘류 양쪽성 이온이다. 바람직한 실시형태에 있어서, 펩티드는 다음 구조를 갖는다 :

Ac-D-Nal-4-Cl-Phe-D-Pal-Ser-Tyr-D-Pal(N-O)-Leu-Lys(iPr)-Pro-D-Ala-NH₂.

다른 바람직한 실시형태에 있어서, 펩티드는 다음 구조 또는 제약학적으로 용인가능한 그의 염을 포함한다 :

Ac-D-Nal-4-Cl-D-Phe-D-Pal-Ser-Tyr-D-Pal(CH₂COO⁻)-Leu-Lys(iPr)-Pro-Ala-NH₂.

다른 양상에 있어서, 본 발명의 방법에 사용된 LHRH-R 길항물질은 다음 구조 또는 제약학적으로 용인가능한 그의 염을 갖는 펩티드를 포함한다 ;

A-B-C-D-E-F-G-H-I-J

여기에서, F와 H 중 적어도 하나가 Q라는 가정하에,

A는 pyro-Glu, Ac-D-Nal, Ac-D-Qal, Ac-Sar 또는 Ac-D-Pal 이고;

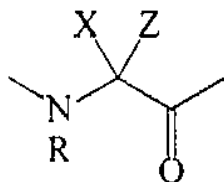
B는 His 또는 4-Cl-D-Phe 이며;

C는 Trp, D-Pal, D-Nal, L-Nal-D-Pal(N-O) 또는 D-Trp 이고;

D는 Ser 이며;

E는 N-Me-Ala, Tyr, N-Me-Tyr, Ser, Lys(iPr), 4-Cl-Phe, His, Asn, Met, Ala, Arg 또는 Ile 이고;

F는 D-Arg, D-Lys(iPr), D-Pal(iPr), D-Cit 또는 Q로서, 이중 Q는 다음 구조를 가지고;



**(이때, R 및 X는 각각 H 또는 알킬이고 ; 양이온
부분이 N-메틸 피리디늄이 아니라는 가정하에,
Z는 양이온성 피리디늄 부분 및 술포늄 부분
중에서 선택한 양이온 부분을 포함한다.)**

G 는 Leu 또는 Trp 이고;

H 는 Lys(iPr), Gln, Met, Arg 또는 Q 이며;

I 는 Pro 이고;

J 는 Gly-NH₂ 또는 D-Ala-NH₂ 이다.

바람직한 실시형태에 있어서, F 는 Q 이고, Z 는 양이온성 피리디늄 부분이다. 바람직한 실시형태에 있어서, Z 는 N-벤질 피리디늄 부분이다. 다른 바람직한 실시형태에 있어서, F 는 Q 이고 Z 는 술포늄 부분이다. 또다른 바람직한 실시형태에 있어서, H 는 Q 이고, Z 는 술포늄 부분이다. 특히 바람직한 실시형태에 있어서, 펩티드는 다음의 구조 또는 제약학적으로 용인가능한 그의 염을 갖는 펩티드를 포함한다:

Ac-Sar-4-Cl-D-Phe-D-Nal-Ser-Tyr-D-Pal(Bzl)-Leu-Lys(iPr)-Pro-Ala-NH₂.

특히 바람직한 다른 실시형태에 있어서, 펩티드는 다음의 구조 또는 제약학적으로 용인가능한 그의 염을 포함한다:

Ac-D-Nal-4-Cl-D-Phe-D-Trp-Ser-Tyr-D-Met(S⁺Me)-Leu-Arg-Pro-Ala-NH₂.

특히 바람직한 실시형태에 있어서, 펩티드는 다음의 구조 또는 제약학적으로 용인가능한 그의 염을 포함한다:

Ac-D-Nal-4-Cl-D-Phe-D-Pal-Ser-Tyr-D-Arg-Leu-Met(S⁺Me)-Pro-Ala-NH₂.

다른 양상에 있어서, 본 발명의 방법에 사용된 LHRH-R 길항물질은 다음 구조 또는 제약학적으로 용인가능한 그의 염을 갖는 펩티드를 포함한다:

A-B-C-D-E-F-G-H-I-J

여기에서,

A 는 p-Glu, Ac-D-Nal, Ac-D-Qal, Ac-Sar 또는 Ac-D-Pal 이고;

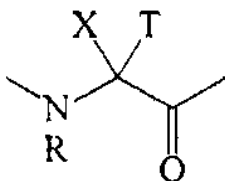
B 는 His 또는 4-Cl-D-Phe 이며;

C 는 Trp, D-Pal, D-Nal, L-Nal-D-Pal(N-O) 또는 D-Trp 이고;

D 는 Ser 이며;

E 는 N-Me-Ala, Tyr, N-Me-Tyr, Ser, Lys(iPr), 4-Cl-Phe, His, Asn, Met, Ala, Arg 또는 Ile 이고;

F 는



(이때, R 및 X 는 각각 H 또는 알킬이고;

T 는 수용체 - 변형 부분을 포함한다.)

G 는 Leu 또는 Trp 이고;

H 는 Lys(iPr), Gln, Met 또는 Arg 이며;

I 는 Pro 이고;

J 는 Gly-NH₂ 또는 D-Ala-NH₂ 이다.

바람직한 실시형태에 있어서, T 는 일리드류, 술포늄 부분, α-할로카르보닐류, 황산염, 술포산염, 할로겐화알킬 및 할로겐화벤질 중에서 선택한다. 특히 바람직한 실시형태의 T 는 α-할로카르보닐이다.

또다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법에 사용된 LHRH-R 길항물질은 다음 구조 또는 제약학적으로 용인가능한 그의 염을 갖는 펩티드를 포함한다:

A-B-C-D-E-F-G-H-I-J

여기에서

A 는 pyro-Glu, Ac-D-Nal, Ac-D-Qal, Ac-Sar 또는 Ac-D-Pal 이고;

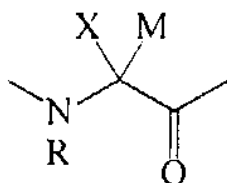
B 는 His 또는 4-Cl-D-Phe 이며;

C 는 Trp, D-Pal, D-Nal, L-Nal-D-Pal(N-O) 또는 D-Trp 이고;

D 는 Ser 이며;

E 는 N-Me-Ala, Tyr, N-Me-Tyr, Ser, Lys(iPr), 4-Cl-Phe, His, Asn, Met, Ala, Arg 또는 Ile 이고;

F 는



**(이때, R 및 X 는 각각 H 또는 알킬이고,
M 은 N-아실 친수성 부분을 포함한다.)**

G 는 Leu 또는 Trp 이고;

H 는 Lys(iPr), Gln, Met 또는 Arg 이며;

I 는 Pro 이고;

J 는 Gly-NH₂ 또는 D-Ala-NH₂ 이다.

또다른 양상에 있어서, 본 발명의 방법에 사용된 LHRH-R 길항물질은 다음 구조 또는 제약학적으로 용인가능한 그의 염을 갖는 펩티드를 포함한다:

A-B-C-D-E-F-G-H-I-J

여기에서

A 는 pyro-Glu, Ac-D-Nal, Ac-D-Qal, Ac-Sar 또는 Ac-D-Pal 이고;

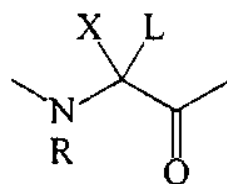
B 는 His 또는 4-Cl-D-Phe 이며;

C 는 Trp, D-Pal, D-Nal, L-Nal-D-Pal(N-O) 또는 D-Trp 이고;

D 는 Ser 이며;

E 는 N-Me-Ala, Tyr, N-Me-Tyr, Ser, Lys(iPr), 4-Cl-Phe, His, Asn, Met, Ala, Arg 또는 Ile 이고;

F 는



**(이때, R 및 X 는 각각 H 또는 알킬
이고 ; L 은 극성 소부분을 포함한다.)**

G 는 Leu 또는 Trp 이고;

H 는 Lys(iPr), Gln, Met 또는 Arg 이며;

I 는 Pro 이고;

J 는 Gly-NH₂ 또는 D-Ala-NH₂ 이다.

바람직한 실시형태에 있어서, L 은 D-Cit, D-Asn, D-Gln 및 D-Thr 중에서 선택한다.

바람직한 LHRH 길항물질은 우수한 LHRH 길항 활성 및 낮은 히스타민-방출 활성(예를들어, 시험관내 히스타민 방출 검정 표준의 히스타민 방출 ED₅₀ 이 적어도 3 µg/ml, 바람직하게는 적어

도 5 $\mu\text{g/ml}$ 및 더욱 바람직하게는 적어도 10 $\mu\text{g/ml}$)을 가지며 수용성을 나타내는 것들이다. LH 방출을 저해하는 LHRH 후보 길항물질의 효과는 예를들어 Corbin 및 Beattie, Endocrine Res. Commun. 2:1 (1975) 문헌에 기술되어 있는 동물 모델로 검정하였다. 이 검정에서, 후보 화합물의 LHRH 길항 활성은 랫에서 화합물의 항-배란 활성(AOA)을 측정함으로써 분석한다. 바람직하게, 히스타민-방출 활성은 미국 특허 번호 제 4,851,385 호 (Roeske)에 기술된 방법으로 검정하였다. 낮은 히스타민-방출 활성을 가지며 수용성인 바람직한 LHRH 길항물질은 그 전체를 본원에서 인용한 PCT 공개 번호 제 W096/40757 호에 기술되어 있는 화합물을 포함한다. 특히 바람직한 LHRH 길항물질은 다음 구조를 갖는다:

Ac-D-Nal¹, 4-Cl-D-Phe², D-Pal³, N-Me-Tyr⁵, D-Asn⁶, Lys(iPr)⁸, D-Ala¹⁰-LHRH (PPI-149 로 명명하며, 미국 특허 제 5,843,901 호에 기술되어 있음).

선택적으로, 본 발명의 방법은 LHRH 길항 활성을 갖는 것으로 공지되어 있는 모든 화합물을 사용할 수 있다. 이러한 LHRH 길항물질은 일반적으로 안티드, Nal-Glu (구조 : Ac-D-Nal(2)¹, 4-Cl-D-Phe², D-Pal³, Arg⁵, D-Glu⁶ (AA), D-Ala¹⁰-LHRH) 및 SB-75 (CETRORELIXTM) 으로도 알려져, 구조 : Ac-D-Nal¹, 4-Cl-D-Phe², D-Pal³, D-Cit⁶, D-Ala¹⁰-LHRH)을 포함하지만 이것으로 한정되지 않는 LHRH 데카펩티드 유사체이다. 본 발명의 방법에 사용할 수 있는 LHRH 길항물질의 또다른 예는 다음 구조를 갖는다 : Ac-D-Nal¹, 4-Cl-D-Phe², D-Pal³, N-Me-Tyr⁵, D-Lys(N-엠킬론-니코티노일)⁶, Lys(iPr)⁸, D-Ala¹⁰-LHRH (유럽 특허 제 400 065 B 호).

본원에 사용된 용어 "억제하는" ("일과성 열감을 억제하는" 또는 "여성유방증을 억제하는" 과 같이 사용됨)은 일과성 열감 또는 여성유방증을 완화시키거나 개선시킴을 의미한다. 용어 "억제하는"은 부분적인 억제와 전적인 억제 둘다를 내포한다.

본원에 사용된 용어 "치료하는"은 증상을 완화시키거나 특정 질병을 예방할 목적으로 환자에 대해 특이 치료 섭생법을 실시함을 의미한다.

본원에 사용된 용어 "피검자"는 일과성 열감 및/또는 여성유방증에 민감한 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인체를 포함한다. 바람직한 실시형태에서 피검자는 영장류이다. 보다 바람직한 실시형태에서 영장류는 인체이다. 피검자의 다른 예로는 개, 고양이, 염소 및 소가 포함된다.

용어 "일과성 열감"은 갑작스런 체온 상승과 그에 수반되는 발한이 특징인 체온의 발작성 장애를 이르는 용어이다.

본원에 사용된 용어 "항-에스트로겐"은 에스트로겐의 방출이나 작용을 길항하는 화합물을 말한다. 항-에스트로겐은 타목시펜 및 트리옥시펜, 토레미펜, 드롤록시펜과 같은 유도체로 본 분야에 공지되어 있으며, 통상적으로 입수가능하다(예를들어, 타목시펜은 ICI 파마슈티컬스의 제품으로서 상표명이 NOLVADEXTM 임).

본원에 사용된 용어 "항-안드로겐"은 안드로겐의 방출이나 작용을 길항하는 화합물을 말한다. 항-안드로겐은 예를들어 미국 특허 제 4,386,080 호에서와 같이 본 분야에 공지되어 있으며, 세어링 아크티엔게젤샤프트의 제품인 ANDORCURTM 과 같이 통상적으로 입수가능하다. 또한 스테로이드성 항-안드로겐과 비스테로이드성 항-안드로겐을 포함한다. 비스테로이드성 안드로겐의 특정 예로는 플루타미드(4'-니트로-3'-트리플루오로메틸 이소부티라닐리드 ; 세어링-플라우의 상품인 EULEXINTM 으로 입수가능함), 비칼루타미드 및 니루타미드가 포함된다.

본원에 사용된 용어 "LHRH 작용약"은 황체형성호르몬이 유리되도록 황체형성호르몬유리호르몬 수용체를 자극하는 화합물(예를들어, LHRH 활성을 갖는 화합물)을 말한다. LHRH 작용약은 천연 LHRH ("초작용약"이라 명명)보다 우수한 LH-유리 활성을 갖는다. 다수의 LHRH 작용약 및 초작용약이 본 분야에 공지되어 있다. 통상적으로 입수가능한 LHRH 작용약은 류프롤리드(애버트/티에이피의 LUPRONTM), 고세레린(제네카의 ZOLADEXTM), 부세레린(헥스트에서 제조), 트립토폰(입센/보푸르의 데카펩티드, D-Trp-6-LHRH 및 DEBIOPHARMTM), 나파레린(신텍스의 SYNARELTM), 루트레린(위에트에서 제조), 시스토레린(헥스트에서 제조), 고나도레린(에어스트에서 제조) 및 히스트레린(오르토에서 제조)을 포함한다.

용어 "성-스테로이드 생합성 저해제"는 부신 성-스테로이드 생합성 저해제(예, 아미노글루테티미드) 및 고환 성-스테로이드 생합성 저해제(예, 케토코나졸) 또는 그것의 배합물을 포함한다.

제약학적으로 용인가능한 제제형

본 발명의 방법에 있어서, LHRH 길항물질은 일반적으로 제약학적으로 용인가능한 제제형으로 투여된다. 제약학적으로 용인가능한 본 발명의 제제형은 일반적으로 LHRH 길항물질 및 제약학적으로 용인가능한 담체를 함유하며, 거대분자 복합체, 나노캡슐, 미소구체 또는 비드 형태의 합성 중합체나 천연 중합체를 포함하는 제약학적으로 투여가능한 제제형 및 수중유에멀전을 포함하는 지질계 제제형을 포함한다.

특히 바람직한 실시형태에 있어서, 제약학적 제제형은 불용성 복합체내 LHRH 길항물질(바람직하게, Ac-D-Nal¹, 4-Cl-D-Phe², D-Pal³, N-Me-Tyr⁵, D-Asn⁶, Lys(iPr)⁸, D-Ala¹⁰-LHRH 구조를 가짐)과 담체 거대분자를 포함하며, 바람직하게는 미국 출원 번호 제 08/762,747 호 및 대응 출원인 PCT 출원 번호 제 PCT/US97/22881 호(두 문헌 모두 그 전체를 본원에서 참고문헌으로 인용함)에 기술된 카르복시메틸셀룰로스와 같은 음이온성 중합체를 포함한다. 요약하면, LHRH 길항물

질과 당체 거대분자의 복합체는 실질적으로 불용성인 복합체가 형성되는 조건하에서(예를들어, LHRH 길항물질과 당체 거대분자 수용액을 복합체가 침전될 때까지 혼합함) LHRH 길항물질과 당체 거대분자를 혼합함으로써 형성된다. 이 복합체는 고체 형태(예를들어, 이고, 과립, 분말이나 동결건조물)일 수 있으며, 이 복합체의 분말 형태는 안정한 현탁액이나 반고체 분산을 이루기에 충분한 정도로 미세하게 분쇄한다. 복합체는 생체내로 투여하기 전에 감마 조사 또는 전자 빔 조사 등으로 멸균할 수 있다. 복합체에 이용하기에 바람직한 당체 거대분자는 음이온성 폴리알콜 유도체 또는 그 단편 및 그의 염(예, 나트륨염)과 같은 음이온성 중합체이다. 폴리알콜을 유도할 수 있는 음이온성 부분은 예를들어 카르복시산기, 인산기 또는 황산기를 포함한다. 특히 바람직한 음이온성 중합체는 음이온성 다당류 유도체 또는 그 단편 및 그의 염(예, 나트륨염)이다. 당체 거대분자는 일분자 중(예를들어, 한 종류의 중합체) 또는 둘 이상의 서로 다른 분자 중(예를들어, 두 종류의 중합체 혼합물)을 포함한다. 특정 음이온성 중합체의 예로는 카르복시 메틸셀룰로스, 알긴, 알긴산염, 음이온성 아세트산 중합체, 음이온성 아크릴 중합체, 크산탐 고무, 글리콜산 나트륨 전분 및 그것의 단편, 유도체와 제약학적으로 용인가능한 염은 물론, 음이온성 카라기난 유도체, 음이온성 폴리갈락투론산 유도체 및 황산화 폴리스티렌 유도체와 술폰산화 폴리스티렌 유도체가 포함된다. 바람직한 음이온성 중합체는 카르복시메틸셀룰로스 나트륨염이다. 특정 실시형태에 있어서, 거대분자인 카르복시메틸셀룰로스 나트륨과 LHRH 길항물질인 PPI-149 는 0.2:1 (당체 거대분자 : 펩티드 화합물)의 비로 혼합된다. 그외의 여러 실시형태에 있어서, 당체 거대분자와 펩티드 화합물의 비는 예를들어 0.5:1, 0.4:1, 0.3:1, 0.25:1, 0.15:1 또는 0.1:1 이다. 바람직한 실시형태에 있어서, LHRH 길항물질과 당체 거대분자의 고체 이온성 복합체내 펩티드 함량은 중량으로 57 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 79 % 또는 그 이상이다. LHRH 길항물질과 당체 거대분자를 함유하는 이러한 제제형은 투여시에 피검자의 조직 내로 LHRH 길항물질을 지속적으로 수송하는 부가적인 이점을 갖는다.

다른 실시형태에 있어서, 제약학적으로 용인가능한 제제형은 중합체성 기질을 포함한다. 용어 "중합체" 또는 "중합체성"은 본 분야에 공지되어 있으며, 반복적인 모노머 단위로 이루어진 구조적 외부구조를 갖는다. 이 용어는 또한 천연 또는 자연발생적인 공중합체 및 동종 중합체를 포함한다. 직쇄상 중합체, 가지상 중합체 및 교차-결합 중합체 또한 여기에 포함된다. 예를들어, 본 발명에 사용된 제약학적으로 용인가능한 제제형을 제조하기에 적합한 중합체성 물질은 알부민, 알긴산염, 셀룰로스 유도체, 콜라겐, 피브린, 겔라틴, 다당류와 같은 자연적으로 유도된 중합체 뿐만 아니라 폴리에스테르(PLA, PLGA), 폴리에틸렌 글리콜, 폴록사머, 폴리무수물, 플루로닉스와 같은 합성 중합체를 포함한다. 이들 중합체는 생적합성이며 분해시 독성 부산물이 생성되는 일 없이 생분해될 뿐만 아니라 중합체의 동력학적 특성을 조작함으로써 LHRH 길항물질의 유리 방식과 기간을 변형시키는 능력을 갖는다. 본원에 사용한 용어 "생분해가능한"은 중합체가 피검자의 체내에서 효소 작용이나 가수분해 작용 및/또는 그와 유사한 메카니즘에 의해 정해진 시간 외에 분해됨을 의미한다. 본원에 사용한 용어 "생적합성"은 중합체가 독성이나 유해성을 갖지 않으면서 면역 거부반응도 일으키지 않음으로써 생조직이나 생체에 적합함을 의미한다.

중합체는 본 분야에 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다(Sandler, S.R.; Karo, W. Polymer Syntheses: Harcourt Brace: Boston, 1994; Shalaby, W.; Ikada, Y.; Langer, R.; Williams, J. Polymers of Biological and Biomedical Significance (ACS Symposium Series 540; American Chemical Society: Washington, DC, 1994 참조). 중합체는 가요적으로 고안되며, 생활성 결가지 간의 거리 및 중합체 골격과 기 사이의 링커 길이는 조절가능하다. 그외의 적합한 중합체 및 그것의 제조방법은 미국 특허 제 5,455,044 호 및 제 5,576,018 호에 기술되어 있다.

중합체성 제제형은 예를들어 미국 특허 제 4,883,666 호에 기재되어 있는 액화 중합체내 활성 성분(예를들어, LHRH 길항물질)의 분산 또는 Odian G., Principles of Polymerization and ring opening polymerization, 2nd ed., John Wiley & Sons, New York, 1981 에 기재되어 있는 벌크중합, 계면중합 및 고리중합 등의 방법으로 제조될 수 있다. 제제형의 성질 및 특성은 반응 온도, 중합체와 LHRH 길항물질의 농도, 사용하는 용매 형태, 반응 시간과 같은 파라미터를 변화시키면서 조절한다.

LHRH 길항물질은 하나 또는 그 이상의 제약학적으로 용인가능한 중합체로 캡슐화되어 본원에서 서로 혼용가능한 용어인 마이크로캡슐, 미소구체 및 미소립자를 이룬다. 마이크로캡슐, 미소구체 및 미소립자는 통상적으로 직경이 2 mm 또는 그 이하, 보통은 500 마이크로 또는 그 이하인 구형 입자로 구성된 자유 유동 성분체이다. 직경이 1 마이크로 미만인 입자를 나노캡슐, 나노입자 또는 나노구체(nanospheres)라 명명한다. 대부분의 경우에, 마이크로캡슐과 나노캡슐, 미소구체와 나노구체 또는 미소립자와 나노입자 간의 차이는 크기로서, 일반적으로 설명 차이가 있다 하더라도 두 내부 구조 간의 차이는 거의 없다.

또다른 실시형태에 있어서, 제약학적으로 용인가능한 제제형은 지질계 제제형을 포함한다. 공지된 모든 지질계 약물 수송계를 본 발명에 사용할 수 있다. 예를들어, 다소포 리포솜(MVL), 다층판 리포솜(다층판 소포 또는 "MLV"로도 공지됨) 및 작은 단층판 리포솜(단층판 소포 또는 "SUV"로도 공지됨) 및 큰 단층판 리포솜(큰 단층판 소포 또는 "LUV"로도 공지됨)을 포함하는 단층판 리포솜 모두 캡슐화된 LHRH 길항물질을 지속적으로 방출시킬 수 있는 한 사용할 수 있다. 한 실시형태에 있어서, 지질계 제제형은 다소포 리포솜계일 수 있다. 조절 방출가능한 다소포 리포솜 약물 수송계의 제조방법은 제 W0 9513796 호 및 제 W0 9703652 호에 기술되어 있다.

합성 막 소포로 이루어진 조성물은 일반적으로 인지질 배합물과 스테로이드, 특히 콜레스테롤 배합물이다. 그외의 인지질이나 지질도 사용할 수 있다. 합성 막 소포 생산에 유용한 지질의 예로는 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜콜린, 포스파티딜세린, 포스파티딜에탄올아

민, 스프링고지질, 세레브로시드, 강글리오시드가 포함된다. 에그 포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜콜린, 디올레오일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜글리세롤 및 디올레오일포스파티딜글리세롤 등의 인지질이 사용하기에 바람직하다.

LHRH 길항물질을 함유하는 지질계 소포 제조시, LHRH 길항물질의 캡슐화 효율, LHRH 길항물질의 불안정성, LHRH 길항물질과 지질의 비율, 투과성, 제조시의 불안정성 및 제제형의 제약학적 용인성과 같은 변수들을 고려해야 한다(Szoka 등의 Annual Reviews of Biophysics and Bioengineering, 9 : 467, 1980 ; Deamer 등의 in Liposomes, Marcel Dekker, New York, 1983, 27; 및 Hope 등의 Chem. Phys. Lipids, 40:89, 1986 참조).

그외의 제제형은 조절 방출 조성물("지속적 방출 조성물" 이라고도 함)을 포함하며, 류프롤리드(상표명 Lupron[®]) 투여에 관하여는 본 분야에 공지되어 있다. 예를들어 마이크로캡슐 형태는 미국 특허 제 4,652,441 호 및 제 4,917,893 호에, 주사가 가능한 제제형은 미국 특허 제 4,849,228 호에, 마이크로캡슐이나 주사가 가능한 제제형의 제조에 유용한 락트산-글리콜산 공중합체는 미국 특허 제 4,677,191 호 및 제 4,728,721 호에 기술되어 있다. 특히 바람직한 지속적 방출 제제형은 불용성 복합체내 LHRH 길항물질과 음이온성 담체 거대분자를 포함한다(상기에 기술한 문헌 외에 미국 출원 번호 제 08/762,747 호 및 PCT 출원 번호 제 PCT/US97/22881 호에 기술되어 있다).

LHRH 길항물질 및 제약학적으로 용인가능한 담체 이외에, 본 발명의 방법에 사용된 제약학적으로 용인가능한 제제형은 부가적으로 제약학적으로 용인가능한 시약 및/또는 부형제를 함유할 것이다. 본원에 사용된 용어 "제약학적으로 용인가능한 시약 및/또는 부형제"는 용매, 분산 배지, 피복제, 항균제, 항진균제, 등장제(예를들어, 설탕, 만니톨, 소르비톨 등의 다가알콜 또는 염화나트륨) 및 흡수 지연제(예를들어, 모노스테아르산염 및 겔라틴)와 생리학적으로 적합한 유사물을 모두 포함한다. 부형제는 제약학적으로 용인가능한 안정제와 붕괴제를 포함한다. 레시틴과 같은 피복제를 이용하거나, 분산의 경우 필요한 입자 크기를 유지시키고 계면활성제를 이용함으로써 적당한 유동성을 유지할 수 있다. 통상적인 모든 배지나 약물이 활성 화합물(예, LHRH 길항물질)과 적합하지 않은 경우를 제외하고는, 본 발명의 제약학적 조성물에서의 활성 화합물의 용해도 제공된다.

제약학적으로 용인가능한 제제형의 투여

LHRH 길항물질은 필요에 따라 피검자에게 투여되며 삼투 펌프, 이식물 또는 경피 패치의 제제형과 같은 지속적-방출 제제형을 이용하여 지속적으로 투여하는 것이 바람직하는데, 이러한 제제형은 LHRH 길항물질과 음이온성 담체 거대분자로 이루어진 불용성 복합체, 서방성 중합체(예, 폴리-락티드 중합체, 폴리-글리콜리드 중합체 및 폴리-락티드/폴리-글리콜리드 공중합체)를 포함한다. 지속적 방출 제제형은 피검자에게서 약물이 끊임없이 방출되기에 적합한 경로, 즉 피하 주사나 이식으로 투여한다. 제약학적으로 용인가능한 제제형은 용이하게 수성 부형제에 현탁되며, 통상적인 주사 바늘이나 주입 펌프를 이용하여 주입된다. 주입시키기 전에, 제제형은 미국 특허 제 436,742 호에 기술되어 있는 감마 조사 또는 전자빔 멸균에 의해 멸균한다. LHRH 길항물질 제제형을 주입할 수 있도록 하기 위해 액체 용액, 바람직하게는 항크스액이나 링거액 등과 같이 생리학적으로 적합한 완충액에 제형화한다. 또한, LHRH 길항물질 제제형은 고체형태, 예를들어 동결건조형으로 제형화되며 사용 직전에 용해시키거나 현탁시킨다. LHRH 길항물질의 주입은 예를들어 대형한제 형태 또는 주입 펌프 등을 이용한 지속적인 주입을 통해 이루어진다.

LHRH 길항물질이 적합하게 제형화되면, 예를들어 불활성 희석액이나 동화가 가능한 식용 담체와 함께 경구투여될 수 있다. LHRH 길항물질(및 그외의 성분)은 딱딱한 외부 겔라틴 캡슐이나 부드러운 외부 겔라틴 캡슐로 싸거나, 정제로 압축시키거나 또는 피검자의 음식에 직접 혼합시킬 수도 있다. LHRH 길항물질을 치료 목적으로 경구투여할 경우, 부형제와 함께 투여되며 섭취할 수 있는 정제, 구강정, 운대, 캡슐, 일릭서, 현탁액, 시럽, 오볼라아토 및 그 유사 형태로 투여될 수 있다. 조성물과 제제 내에 존재하는 LHRH 길항물질의 백분율은 경우에 따라 달라진다. 치료학적으로 유용한 조성물 내에 존재하는 LHRH 길항물질의 양으로 적당한 투여량을 계산할 수 있다.

그외의 비경구 투여 방법으로 LHRH 길항물질을 투여하기 위하여는 그것의 불활성화를 막는 물질로 화합물을 코팅하거나 그 물질과 함께 공동으로 투여해야 한다.

본 발명의 방법 중 한 실시형태는 LHRH 길항물질(일반적으로 제약학적 제제형)을 단독으로 피검자에게 투여하는 것이다. 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 하나 또는 그 이상의 다른 치료제와 함께 LHRH 길항물질을 투여함을 포함한다. LHRH 길항물질 치료와 병행하는 다른 치료제의 예로는 항-에스트로겐(예를들어, 에스트로겐-의존성 암이나 여성유방증 치료에 사용됨), 항-안드로겐, 성-스테로이드 생합성에 관여하는 LHRH 작용약 또는 저해제가 포함된다. 부신 성-스테로이드 생합성 저해제를 사용할 경우, 정상적인 글루코코르티코이드 양을 유지하기에 충분한 양의 히드로코르티손을 환자에게 동시에 투여하는 것이 바람직하다.

투여 기간 및 투여량

본 발명의 또다른 실시형태에 있어서, 제약학적으로 용인가능한 제제형은 피검자에게 지속적으로 수송되는, 예를들어 "서방성" LHRH 길항물질을 제공한다. 바람직하게, 제약학적으로 용인가능한 제제형을 피검자에게 투여한 후에 적어도 1 주일, 보다 바람직하게는 적어도 2 주일 또는 적어도 1 개월간 지속적으로 LHRH 길항물질을 수송시킨다. 여러 실시형태에 있어서, 피검자는 적어도 1 개월, 3 개월 또는 6 개월간 LHRH 길항물질 치료를 받을 수 있다.

본원에 사용된 용어 "지속적인 수송"은 투여 후 일정 기간에 걸쳐 생체내에서 LHRH 길항물질의 끊임없이 수송시킴을 의미한다. LHRH 길항물질의 지속적인 수송은 예를들어 일정 기간 동안 LHRH 길항물질의 치료 효과가 지속되는 것으로 알 수 있다(이를테면, LHRH 길항물질이 지속적으로 수송되면 일정 기간에 걸쳐 일과성 열감이나 여성유방증이 억제된다). 택일적으로, LHRH 길항물질이 지속적으로 수송되는 지의 여부는 생체내에서 일정 기간의 LHRH 길항물질 존재 여부를 검출함으로써 확인할 수 있다.

본 발명의 방법에 사용되는 제약학적 제제형은 치료학적 유효량의 LHRH 길항물질을 함유한다. "치료학적 유효량"은 원하는 결과를 얻는 데 필요한 시간과 투여량에서의 유효량을 말한다. LHRH 길항물질의 치료학적 유효량은 질병의 상태, 피검자의 연령, 체중과 같은 변수 및 피검자에게서 원하는 반응을 유도하는 LHRH 길항물질(단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료제와 연합)의 능력에 따라 달라진다. 투여량 섭생은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 조절된다. 또한 치료학적 유효량은 LHRH 길항물질의 치료학적 효과가 독성 또는 유해성으로 인한 결과보다 훨씬 클 때의 양을 말한다. LHRH 길항물질의 치료학적 유효량 범위는 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 10 mg/kg, 바람직하게는 약 0.01 - 5 mg/kg 이며, 이 범위로 한정되는 것은 아니다. 바람직한 실시형태에서, LHRH 길항물질의 투여량은 약 15 - 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, 더욱 바람직하게는 약 15 - 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, 보다 바람직하게는 약 15 - 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 바람직한 투여량은 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 또는 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 투여량이 치료되는 증상의 심각성에 따라 달라진다는 사실도 주목된다. 또한 모든 각각의 환자에 있어서, 특정 투여량 섭생법은 개개인의 요구와 LHRH 길항물질 투여자 또는 관리자의 전문적인 판단에 따라 일정 기간 동안 이루어지며, 본원에 기술한 투여량 범위는 단지 예를 기술한 것으로, 본 발명이 청구하고자 하는 양상이나 그 실시를 제한하려는 것은 아닌 것으로 인지된다.

투여량 섭생법은 최적 치료 반응이 유도되도록 조절한다. 예를들어, 하나의 대형환제를 투여하거나 수 회로 나누어 일정 기간 동안 투여하거나 또는 치료의 절박성을 고려하여 점차적으로 감소시키거나 증가시킬 수 있다. 투여에 용이하도록 단위 투여형으로 비경구 조성물을 제형화하거나 균일한 투여량으로 비경구 조성물을 제형화하는 것이 바람직하다. 본원에 사용된 "단위 투여형"이란 치료되는 포유동물 피검자에게 1 회씩 투여할 수 있는 단위로 분리해 놓음을 의미한다; LHRH 길항물질의 예결된 양을 함유하는 각 단위는 필요한 제약학적 담체와 함께 바람직한 치료 효과를 갖도록 계산한다. 본 발명의 단위 투여형에 관한 특정사항은 (a) 사용된 특정 LHRH 길항물질과 특정 치료 효과의 특성 및 (b) 피검자의 일과성 열감 또는 여성유방증을 치료하기 위해 이러한 LHRH 길항물질의 혼합에 관한 본 분야의 태생적 제한에 의해 좌우된다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 보다 상세히 설명할 것이며, 이에 의해 제한되지는 않는다. 본 출원에 인용된 모든 인용문헌, 특히 출원서와 공개 특허 출원서의 내용을 본원에서 인용하였다.

실시예

실시예 1

본 실시예에서는 방사선 치료나 근치 전립선절제술 또는 그외의 국부 치료 후에 전립선 특이 항원(PSA)의 양이 증가된 환자 또는 D1 기나 D2 기 전이 전립선암 환자를 일정 기간 동안 지속적으로(예, 14 일 또는 28 일) 30 mg/kg/일 또는 50 mg/kg/일의 투여량으로 LHRH 길항물질 PPI-149 로 치료하였다. 다른 환자들은 LHRH 길항물질 류프롤리드 또는 PPI-149 와 류프롤리드 둘다로 치료하였다.

환자들은 치료 기간 중에 일과성 열감의 발생 등을 포함하여 남성성징 호르몬의 양 변화와 관련된 증상이 나타났는 지에 관하여 내분비-관련 설문서를 작성하였다(그외의 증상에는 피로, 성욕감퇴, 성기능감소, 소고환증, 체모 변화 또는 앞아짐, 근육 질량의 감소, 근육 긴장 감소, 체중 증가 또는 감소, 잦은 소변, 요의빈삭, 요곤란 및 야뇨증이 포함된다). PPI-149 로 단독으로 치료하거나, 류프롤리드를 단독으로 또는 PPI-149 를 류프롤리드와 함께 연합하여 치료한 환자에 대한 일과성 열감 발생 결과를 하기 표에 요약하였다:

치료 섭생법	일과성 열감의 발생
PPI-149 단독	0/8
류프롤리드 단독	
PPI-149 + 류프롤리드	3/8

이 데이터는, LHRH 길항물질인 PPI-149 단독으로 치료한 환자에서 일과성 열감이 발생하지 않는 반면에 LHRH 작용약인 류프롤리드로 치료한 환자의 반 이상에게서 일과성 열감이 발생하였음을 밝히고 있다. 메카니즘에 의해 한정하려는 것은 아니지만, 일과성 열감의 발생은 적어도 부분적으로는 황체형성호르몬(LH) 및/또는 난포자극호르몬(FSH)의 순환량의 변화에서 기인하며, 따라서 LHRH 길항물질(LHRH 작용약)의 사용과 관련하여 LH 및/또는 FSH 양의 소폭 증가 없이 LHRH 수용체 활성을 억제함은 그것이 임상학적으로 어떤 시점에서 발생하는 지에 관계없이(예를들어, 일과성 열감이 발생한 여성이 폐경기에 있는지 폐경후에 있는지 또는 그외의 다른 환자 집단인지에 관계없이) LH 및/또는 FSH 양의 변화를 막거나 억제하기 위해 사

용할 수 있다.

실시에 2

실시에 1 에 기술한 바와 같은 LHRH 길항물질 PPI-149 로 치료중이며, 방사선 치료, 근치 전립선절제술 또는 그외의 국부 치료 후에 전립선 특이 항원(PSA)의 양이 증가된 환자 또는 D1 기나 D2 기 전이 전립선암 환자에 대하여 여성유방증 발생 여부를 조사하였다. 이 결과를 LHRH 작용약 류프롤리드로 치료한 환자로부터 수득한 데이터와 비교하였다. 그 결과, PPI-149 로 치료한 환자가 류프롤리드 저류물로 치료한 환자에 비해 비교적 가벼운 여성유방증을 경험함을 알 수 있었다.

실시에 3

지속적으로 방출되는 LHRH 길항물질 제제형을 제조하기 위해, 6.25 mg/ml 의 PPI-149 를 물에 용해시켜 100 ml 의 LHRH 길항물질 PPI-149 용액을 제조하였다. USP 카르복시메틸셀룰로스 나트륨(CMC)(점도가 낮음, 허큘리스 케미칼 컴파니에서 구입)의 동일한 시료(최소 100 ml)를 0.125 % w/v 로 제조하여 용해될 때까지 혼합한다. PPI-149 및 CMC 용액의 동일 부분을 동일하게 혼합하여[CMC : 펩티드의 비가 0.2:1 (w/w)] 고체 물질을 수득하였다. 고체 물질을 방새 교반한 다음 0.45 마이크론 나일론 필터에 여과시켜 수집하였다. PPI-149 화합물의 적어도 95 % 가 고체 복합체로 전환되었음을 HPLC 로 확인하였으며, 그 여액을 용액으로부터 제거하였다. 회수된 백색 플레이트를 물로 2 회 세척한 다음, 바이알에 옮겨 진공건조시킨다. 72 시간동안 건조시킨 후에, 633 mg 의 백색 분말을 수득하였다. 고체 물질을 모르타르와 막자로 잘게 부순다. 기본적인 분석법으로 복합체내 57 % 의 펩티드가 함유되어 있음을 확인하였다.

실시에 4

본 실시예에 있어서, 방사선 치료, 근치 전립선절제술 또는 그외의 국부 치료 후 전립선 특이 항원(PSA)의 양이 증가된 환자 또는 D1 기나 D2 기 전이 전립선암 환자에 대해 일정 기간(예, 4 주, 8 주 또는 85 일) 동안 지속적으로 50 mg 또는 50 - 100 mg 의 투여량으로 LHRH 길항물질 PPI-149 치료를 실시하였다. 다른 환자들은 항-안드로겐과 함께 또는 단독으로 LHRH 작용약 류프롤리드 (LUPRON™) 치료를 실시하였다.

치료 과정 중에, 환자들은 일과성 열감의 발생 빈도, 심각성 및 기간 등에 대한 증상에 관하여 설문지를 작성하였다. 4 주간 PPI-149 를 단독으로 투여하거나, 또는 항-안드로겐과 함께 류프롤리드를 투여한 환자의 일과성 열감 발생에 관한 결과를 하기 표 1 에 요약하였다:

[표 1]

일과성 열감의 발생

일과성 열감 발생 빈도/주	0	1-4	5->10	p
류프롤리드 ± 항-안드로겐 (n=31)	43%	33%	26%	.048
PPI-149 (n=199)	61%	19%	20%	.048

4 주간 PPI-149 를 단독으로 투여하거나, 또는 항-안드로겐과 함께 류프롤리드를 투여한 환자의 일과성 열감의 심각성에 관한 결과를 하기 표 II 에 요약하였다:

[표 II]

일과성 열감의 심각성

일과성 열감의 심각성	0	경도-중도	중도-심각	p
류프롤리드 ± 항-안드로겐 (n=31)	42%	55%	3%	.003
PPI-149 (n=199)	62%	38%	0%	.003

4 주간 PPI-149 를 단독으로 투여하거나, 또는 항-안드로겐과 함께 류프롤리드를 투여한 환자의 일과성 열감 기간에 관한 결과를 하기 표 III 에 요약하였다:

[표 III]

일과성 열감의 기간

일과성 열감의 기간	0 분	0-2 분	≥5 분	p
류프롤리드 ± 항-안드로겐 (n=31)	42%	32%	26%	.003
PPI-149 (n=199)	61%	31%	8%	.003

이러한 데이터는, 처음 4 주간의 치료 도중에 LHRH 길항물질 PPI-149 단독으로 치료한 환자가 류프롤리드와 항-안드로겐으로 치료한 환자보다 일과성 열감 발생 빈도가 낮음을 입증한다. 또한, PPI-149 단독으로 치료한 환자에서 발생하는 일과성 열감이 류프롤리드와 항-안드로겐으로 치료한 일과성 열감 환자보다 훨씬 경미하였으며, 지속 기간도 짧았다.

등가물

본 분야의 숙련자들은 본원에 기술된 본 발명의 특정 실시형태에 대한 다수의 등가물을 일상적인 실험을 통하여 확인하거나 인지할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 발명의 청구범위에 포함된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일과성 열감을 억제하기 위하여 LHRH 길항물질을 피검자에게 투여함을 포함하는, 피검자에게서 일과성 열감을 억제하는 방법.

청구항 2

다음 단계를 포함하는 일과성 열감 치료방법:

(a) 일과성 열감 치료를 필요로 하는 피검자를 선별하여;

(b) LHRH 길항물질을 피검자에게 투여함으로써 일과성 열감을 치료한다.

청구항 3

다음 단계를 포함하는 폐경기-관련 일과성 열감 치료방법:

(a) 폐경기-관련 일과성 열감 치료를 필요로 하는 피검자를 선별하여;

(b) LHRH 길항물질을 피검자에게 투여함으로써 폐경기-관련 일과성 열감을 치료한다.

청구항 4

제 1, 2, 3 항 중 어느 한 항에 있어서, LHRH 길항물질은 다음 구조를 가짐을 특징으로 하는 방법: Ac-D-Nal¹, 4-Cl-D-Phe², D-Pal³, N-Me-Tyr⁵, D-Asn⁶, Lys(iPr)⁸, D-Ala¹⁰-LHRH.

청구항 5

제 1, 2, 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 피검자는 인체임을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 일과성 열감은 폐경에 의한 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 일과성 열감은 아세트산 타목시펜 치료에 의한 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 일과성 열감은 전립선암 치료에 의한 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 일과성 열감은 알콜 탈수소효소 결핍에 의한 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 일과성 열감은 카르시노이드 증후군/크롬친화성 세포종에 의한 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제 1, 2, 3 항 중 어느 한 항에 있어서, LHRH 길항물질은 비경구 경로를 통해 피검자에게 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제 1, 2, 3 항 중 어느 한 항에 있어서, LHRH 길항물질은 근육내, 피내 또는 피하 주사에 의해 피검자에게 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제 1, 2, 3 항 중 어느 한 항에 있어서, LHRH 길항물질은 제약학적으로 용인가능한 제제형으로 피검자에게 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 제약학적으로 용인가능한 제제형은 지질계 제제형임을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제 13 항에 있어서, 제약학적으로 용인가능한 제제형은 중합체성 기질을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제 13 항에 있어서, 제약학적으로 용인가능한 제제형은 불용성 복합체내 LHRH 길항물질 및 음이온성 담체 거대분자를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제 1, 2, 3 항 중 어느 한 항에 있어서, LHRH 길항물질은 약 15 - 300 $\mu\text{g/kg/일}$ 의 투여량으로 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제 1, 2, 3 항 중 어느 한 항에 있어서, LHRH 길항물질은 약 15 - 200 $\mu\text{g/kg/일}$ 의 투여량으로

투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제 1, 2, 3 항 중 어느 한 항에 있어서, LHRH 길항물질은 약 15 - 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 의 투여량으로 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제 1, 2, 3 항 중 어느 한 항에 있어서, LHRH 길항물질은 지속적으로 방출되는 제제형을 이용하여 연속적으로 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제 1, 2, 3 항 중 어느 한 항에 있어서, LHRH 길항물질은 적어도 하나의 다른 치료제와 함께 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

피검자의 여성유방증을 억제하기 위하여 LHRH 길항물질을 피검자에게 투여함을 포함하는 여성유방증 억제 방법.

청구항 23

다음 단계를 포함하는 피검자의 여성유방증 치료방법:

- (a) 여성유방증 치료를 필요로하는 피검자를 선별하여;
- (b) LHRH 길항물질을 피검자에게 투여함으로써 여성유방증을 치료한다.

청구항 24

제 22 항 또는 제 23 항에 있어서, 여성유방증은 호르몬 불균형에 의한 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제 22 항 또는 제 23 항에 있어서, LHRH 길항물질은 다음 구조를 가짐을 특징으로 하는 방법:

Ac-D-Nal^1 , 4-Cl-D-Phe^2 , D-Pal^3 , N-Me-Tyr^5 , D-Asn^6 , Lys(iPr)^8 , D-Ala^{10} -LHRH.

청구항 26

제 22 항 또는 제 23 항에 있어서, LHRH 길항물질은 다음 구조를 가짐을 특징으로 하는 방법:

Ac-D-Nal^1 , 4-Cl-D-Phe^2 , D-Pal^3 , Tyr^5 , D-Asn^6 , Lys(iPr)^8 , D-Ala^{10} -LHRH.