



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년03월11일

(11) 등록번호 10-1602802

(24) 등록일자 2016년03월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/56 (2006.01) **A61P 17/00** (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7025191

(22) 출원일자(국제) 2009년04월09일

심사청구일자 2014년04월08일

(85) 번역문제출일자 2010년11월09일

(65) 공개번호 10-2011-0014147

(43) 공개일자 2011년02월10일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/040102

(87) 국제공개번호 WO 2009/126825

국제공개일자 2009년10월15일

(30) 우선권주장

61/123,622 2008년04월09일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Oestrogen protection against Acute digitalis
otoxicity in dogs, Nature, 4781,
1117-1118(1961.06.17.)

US20080293683 A1

US6057439 A

US20010041699 A1

(73) 특허권자

페린 파마슈티칼즈, 인코포레이티드

미국 캘리포니아 로스 알토스 슈트 223 엘 카미노
리얼 4962(우:94022-1456)

(72) 발명자

몬티, 루이스

미국 94040 캘리포니아 마운틴 뷰 바바라 애브뉴
1014

(74) 대리인

특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 **고열 홍조에 대한 스테로이드 치료**

(57) 요약

본 발명의 구체예는 치료학적 유효 용량의 스테로이드제를 서골비 투여함으로써 고열 홍조를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 고열 홍조는 환자의 폐경후 또는 거세의 결과일 수 있다. 많은 구체예에서, 고열 홍조를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법은 에스트렌 화합물, 예컨대, 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 스테로이드제를 환자에게 서골비 투여함으로써 제공된다. 다른 구체예에서, 스테로이드제를 함유하는 약제학적 조성물이 고열 홍조를 앓고 있는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 구체예는 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 스테로이드제를 서골비 투여하여 고열 홍조를 치료함으로써 고열 홍조를 앓고 있는 남성 거세자, 및 폐경후 여성 및 갱년기후 남성을 치료하는 방법을 포함한다.

명세서

청구범위

청구항 1

유효량의 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온 및 비강으로 허용되는 부형제를 포함하는, 치료를 요하는 폐경기 여성의 고열 홍조(hot flush)를 치료하기 위한 약제 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 여성이 폐경 전후(perimenopausal)의 여성인 약제 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 여성이 폐경 후(postmenopausal)의 여성인 약제 조성물.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 고열 홍조의 개시 시에 투여되는 약제 조성물.

청구항 5

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 일일 스케줄로 투여되는 약제 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서, 고열 홍조의 집단 생체 리듬과 상호관련된 빈도로 투여되는 약제 조성물.

청구항 7

제 5항에 있어서, 치료받는 폐경기 여성에 대해 고열 홍조의 생체 리듬과 상호관련된 빈도로 투여되는 약제 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온의 수용액을 포함하는 비강 스프레이인 약제 조성물.

청구항 9

제 8항에 있어서, 비강 스프레이가 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온, 2용적%의 프로필렌 글리콜 및 2용적%의 에탄올의 수용액을 포함하는 약제 조성물.

청구항 10

제 8항 또는 제 9항에 있어서, 비강 스프레이 중의 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온 함량이 투여 당 200 내지 3000 나노그램인 약제 조성물.

청구항 11

제 10항에 있어서, 비강 스프레이 중의 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온 함량이 투여 당 400 내지 1600 나노그램인 약제 조성물.

청구항 12

16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온 및 비강으로 허용되는 부형제를 함유하고, 비강 경로로 유효량의 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온을 전달하도록 구성된, 치료를 요하는 폐경기 여성의 고열 홍조를 치료하기 위한 장치.

청구항 13

제 12항에 있어서, 장치가 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온의 수용액을 함유하는 계량 스프레이 펌프(metered spray pump)인 장치.

청구항 14

제 13항에 있어서, 펌프가 스프레이 당 800ng의 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온을 투여하는 장치.

청구항 15

제 14항에 있어서, 스프레이의 용량이 50 μ l인 장치.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

발명의 분야

[0002]

본 발명은 일반적으로는 고열 홍조(hot flash)의 치료에 관한 것이며, 더욱 특히, 환자에게 스테로이드제를 서골비(vomer nasally) 기관으로 투여함으로써 고열 홍조를 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003]

관련 분야에 대한 설명

[0004]

고열 홍조

[0005]

고열 홍조는 여성 및 남성의 적색 안면 홍조 및 발한을 수반할 수 있는 일시적인 열 지각작용이다. 고열 홍조

의 원인은 순환계의 변화에 관련될 수 있다. 고열 홍조는 피부 표면 근처의 혈관이 팽창하여 냉각되는 때에 발생하며, 이는 안면에 적색의 홍조를 생성시킨다. 환자는 또한 땀을 흘려서 체온이 떨어질 수 있다. 또한, 일부 환자는 심박수가 급속히 증가하거나 오한을 경험한다. 발한을 수반하는 고열 홍조는 또한 밤에 발생할 수 있다. 이들은 야간발한이라 일컬어지며, 수면을 방해할 수 있다. 고열 홍조는 환자의 안면과 목에서의 고열 홍조와 시각적 적색의 발생이다.

[0006]

고열 홍조는 폐경기 여성의 가장 일반적인 증상일 수 있다. 고열 홍조의 발생이 에스트로겐 소퇴(estrogen withdrawal)와 동시에 발생하지만, 이는 그 현상을 완전히 설명하지는 못하는데, 그 이유는 에스트로겐 수준이 증상이 있는 여성과 증상이 없는 여성 사이에 차이가 없기 때문이다. 황체 형성 호르몬(Luteinizing hormone: LH) 펄스는 고열 홍조를 생성시키지 못할 뿐만 아니라 체내 아편성 물질(endogenous opiate)을 변화시키지 못한다. 최근의 연구는 고열 홍조가 증상이 있는 폐경후 여성의 온도 중립지역(thermoneutral zone)내에서 작용하는 심부체온(core body temperature ("Tc"))에서의 작은 상승에 의해서 촉발됨을 제시하고 있다. 이러한 구체화는 클로니딘과 일부 완화 과정이 고열 홍조를 완화시킨다는 관찰에 의해서 지지된 주장, 즉, 상승된 노르아드레날린 활성화에 기인될 수 있다. 고열 홍조는 T_c 상승에 의해서 촉발될 수 있기 때문에, T_c 를 감소시키는 과정, 예컨대, 주위 온도를 저하시키는 것이 유익하다. 상세한 기전은 공지되지 않았지만, 에스트로겐은 T_c 발한 역치를 증가시킴으로써 고열 홍조를 완화시킨다. 최근의 연구는 일부 수면 장애가 환자가 잠자는 동안의 고열 홍조에 기인할 수 있음을 제시하고 있다.

[0007]

몇 가지 건강 연구에서는 검사된 여성의 75%가 평균 4년의 증상을 지닌 폐경 전후 및 폐경후 사이의 기간에 고열 홍조를 지니는 것으로 보고됨을 나타내고 있다. 고열 홍조는 일반적으로 약 1분 내지 약 5분 지속되며, 작은 비율이 약 6분 또는 그 이상 지속된다. 고열 홍조의 경험은 일반적으로는 강한 열, 발한, 홍조, 오한 및 차고 축축함(clamminess)의 지각으로서 기재된다. 발한은 안면, 목 및 가슴에서 가장 빈번하게 보고되고 있으며, 미골에서는 아주 드물다.

[0008]

피부 온도 상승 및 혈류의 증가에 의해서 입증된 말초 혈관확장이 많은 신체 부위에서 고열 홍조 동안 발생한다. 손가락, 볼, 이마, 상완(upper arm), 가슴, 복부, 등, 장딴지, 및 넓적다리에서의 피부 온도가 고열 홍조 동안 상승한다. 또한, 손가락, 혼, 장딴지 및 전완(forearm)에서의 혈류가 고열 홍조 동안 증가할 수 있다. 이러한 변화는 전형적으로는 고보된 고열 홍조의 개시 최초 수초 이내에 발생한다. 발한 및 피부 컨덕턴스(conductance)(전기적 발한 측정)가 또한 고열 홍조 동안 증가한다.

[0009]

자율신경계(autonomic nervous system)의 톤(tone)의 변화는 고열 홍조의 개시에 원인이 된다. 자율신경계의 교감신경 톤(sympathetic tone)의 증가(또는 감소된 부교감신경 톤) 동안 분비되는 노르에피네프린(Norepinephrine: NE)은 α_2 -아드레날린 수용체를 통해서 부분적으로 작용하는 열조절에 주요한 역할을 한다. 실험 동물의 시신경 교차 전 시상하부(preoptic hypothalamus)내로 주입되는 경우, NE는 말초 혈관확장 및 열 손실을 유발시킨 다음, 체온을 떨어뜨린다. 추가로, 생식샘 스테로이드는 중추 NE 활성을 조절한다. 이러한 이론은 선택성 α_2 -아드레날린 효능제 클로니딘이 고열 홍조 빈도를 현저하게 감소시킴을 보이는 임상 연구에 의해서 지지된다.

[0010]

증가된 골격근 톤에 의해서 유도된 증가된 떨림은 신체 열의 생성에 기여한다. 골격근의 근전도(electromyogram: EMG)를 이용하여 측정된 떨림의 역치(threshold for shivering)는 증상이 없는 폐경후 여성에서 보다 증상이 있는 폐경후 여성에서 더 낮다. 감소된 골격근 톤을 유발하는 일부 이완 과정은 고열 홍조를 감소시키는 것을 도울 수 있다.

[0011]

고열 홍조의 생체 리듬의 분석(24-시간 주기 사인 파에 고정)은, 약 3 시간까지 증상이 있는 환자에서의 T_c 의 생체리듬을 지연시키는, 오후 약 6:30에서 피크를 보이는 고열 홍조의 생체리듬($p < 0.02$)을 입증하였다. 고열 홍조의 대부분은 T_c 의 상승, 통계적 유의 효과($p < 0.05$)에 의해서 전조된다. 고열 홍조는 모든 무-고열 홍조 기간($36.70 \pm 0.005^\circ\text{C}$)에 비해서 T_c ($36.82 \pm 0.04^\circ\text{C}$)의 현저하게 ($p < 0.02$) 더 높은 수준에서 시작한다. 이들 데이터는 상승된 T_c 가 고열 홍조 촉발 기전의 일부로서 작용한다는 가설과 일치한다.

[0012]

고열 홍조는 자연적 또는 수술에 의한 폐경에서의 에스트로겐 소퇴를 겪는 대부분의 여성에서 발생되기 때문에, 에스트로겐이 이들의 개시에 관련된다는 것은 의문의 여지가 거의 없다. 이는 에스트로겐 투여가 고열 홍조를 거의 제거한다는 사실에 의해서 지지된다. 그러나, 에스트로겐 소퇴 단독은 이러한 증상의 병인을 설명하지 못하며, 그 이유는 고열 홍조 발생과 에스트로겐의 혈장, 요, 또는 질내 수준 사이에 상관관계가 없을 뿐만 아니

라 증상이 있는 여성과 증상이 없는 여성 사이에 혈장 수준에서 차이가 없기 때문이다. 게다가, 클로니딘은 순환 에스트로겐 수준을 변화시키지 않으면서 고열 홍조 빈도를 감소시키며, 사춘기전 여아는 에스트로겐 수준이 낮지만, 고열 홍조를 나타내지 않는다. 따라서, 에스트로겐 소위는 고열 홍조의 발생을 설명하는데 필수적이지만 충분하지는 못하다. LH의 너하수체 펄스와 온도 변화에 일시적인 대응관계가 있다. 그러한, LH 펄스는 고열 홍조에 대한 근원이 아니다.

[0013] 따라서, 증가된 교감 아드레날린 생성 톤(sympathoadrenergic tone)(또는 감소된 부교감 톤), 증가된 체온, 감소된 피부 전기활성(electrodermal activity) 및 증가된 골격근 톤이 증상이 있는 폐경 여성에서의 고열 홍조를 유도한다.

[0014] 남자도 또한 실질적인 거세 또는 화학적 거세를 통해서 안드로겐이 부족한 때에 고열 홍조를 경험할 수 있다. 실질적인 거세는 적어도 하나의 고환 또는 둘 모두의 고환을 사고 또는 수술에 의한 상실, 예컨대, 고환암, 전립선암, 또는 전이성 전립선암의 치료에 의한 상실이다. 남성은 성 전환 과정 동안 실질적인 거세를 받을 수 있다.

[0015] 화학적 거세는 항안드로겐 화합물 또는 황체 형성 호르몬 방출 호르몬 길항제 화합물의 투여에 의해서 유도될 수 있다. 화학적 거세는 전립선암 또는 전이성 전립선암의 치료 동안 발생될 수 있으며, 다른 의학적 상태에서는 드물다. 일부 예에서, 화학적 거세가 남성의 성적 능력을 지원자에게서 감소시키는데, 예를 들어, 특정의 성 범죄자의 처리에서, 이용될 수 있다.

[0016] 과거 고열 홍조에 대한 치료

[0017] 에스트로겐 대체 치료법. 폐경 동안 낮은 에스트로겐 수준은 경구 용량형, 비강 스프레이 및 최근의 패치를 이용한 저-용량 경피 투여를 이용하는 17β -에스트라디올의 전신투여에 의해서 처리되고 있다. 그러나, 에스트로겐 대체 치료법은 유방암, 관상동맥 심 질환(coronary heart disease: CHD), 혈전색전증(thromboembolism), 뇌졸중(stroke), 및 프로게스테론과 함께 투여되는 경우의 치매에 대한 위험을 증가시키고, 단독으로 투여되는 경우의 CHD 위험이 감소되지 않음으로 인한 뇌졸중의 위험을 증가시키는 것으로 보고되고 있다. 이들 치료에 대한 변경된 위험-이점 비를 고려하여, 이들은 현재 더 적은 용량으로 투여되고 있다.

[0018] 최근의 여러 연구에에서는 고열 홍조의 치료에서의 특정의 항우울제에 대한 효능이 보고되어 있다. 파록세틴(Paroxetine), 선택적인 세로토닌-재흡수 억제제(selective serotonin-reuptake inhibitor ("SSRI"))가 하루 2 내지 3회 고열 홍조를 나타내는 165명의 여성에서 고열 홍조 복합 스코어를 62%(12.5mg/일(day)) 및 65%(25.0mg/일(day))까지 감소시키는 것으로 나타났다. 위약 반응율은 37.8%였다. 플루옥세틴(Fluoxetine)은 고열 홍조를 치료하는데 사용되는 또 다른 SSRI이다. 81 명의 유방암 생존자에 대한 연구에서, 교차 분석은 위약 조건에 비해서 약 20%의 고열 홍조 빈도의 감소를 나타냈다. 벤라팍신(Venlafaxine), 즉 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제가 또한 고열 홍조를 치료하는데 효능을 나타냈다. 229명의 여성에 대한 연구에서, 벤라팍신은 위약에 대한 27%와 비교하여 75 mg/일 및 150 mg/일에서 기준선으로부터 60%까지 및 37.5 mg/일에서 37%까지 고열 홍조 스코어를 감소시켰다. 이들 항우울제의 부작용은 구역질, 건조 구강(dry mouth), 기면증, 식욕 감퇴, 및 불면증을 포함한다. 부작용 및 늦은 활성 개시 외에, 항우울제는 치료 효과를 보기까지 몇 주의 지속된 투여를 필요로 한다.

[0019] 클로니딘은 T₁ 발한 역치를 증가시킴으로써 고열 홍조를 완화시킨다. 두 번의 작은 위약-조절 연구에서는 경구 클로니딘이 고열 홍조 빈도를 46%까지 감소시키며, 경피 클로니딘은 이를 80%까지 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 타목시펜을 투여한 유방암 생존자의 두 번의 더 큰 연구에서는 더 작았지만, 위약에 비해서 경구 및 경피 클로니딘의 경우에는 고열 홍조 빈도의 현저한 감소를 나타냈다. 그러나, 클로니딘은 느린 작용의 개시 및 고혈압, 건조 구강 및 진정작용을 포함한 부작용을 지닌다.

[0020] 가바펜틴(gabapentin)은 전압개폐 칼슘채널(voltage-gated calcium channel)의 $\alpha_2\delta$ 서브유닛에 결합되는 항경련제(anticonvulsant)이며, 이는 일부 환자에서 고열 홍조를 완화시키는 것으로 우연히 밝혀졌다. 59명의 제어된 여성 연구에서 위약의 경우 29%에 대해서 45%의 고열 홍조 빈도를 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 가바펜틴의 부작용은 현기증과 말초부종을 포함한다.

[0021] 이소플라본 또는 파이트오에스트로겐은 에스트로겐성을 보유하고, 대두 제품 및 레드 클로버(red clover)에서 발견된다. 블랙 코호시(Black cohosh)는 고열 홍조를 치료하는데 사용되는 또 다른 식물-유래 물질이다. 22명의 조절된 연구에 대한 최근의 검토는 대두에 대한 12명에 대한 연구 및 다른 식물 유래 화합물에 대한 10명에 대

한 연구가 위약에 비해서 고열 홍조를 일관되게 개선시키지 않는 것으로 밝혀졌다.

[0022] 비-약제 처리는 T_c 및 주위 온도를 감소시키는 과정을 포함하며, 예컨대, 옷을 층층이 착용하고, 팬(fan) 또는 공조기를 이용하고, 체중을 감소시키고, 금연하고, 긴장을 완화(relaxation)함을 포함한다.

[0023] 서골비 기관(Vomer nasal Organ) 및 보메로페린(Vomeropherin)

[0024] 서골비 기관("VNO"; "자콥슨 기관(Jacobson's organ)"으로도 알려짐)은 사람을 포함한 대부분의 척추 동물에서 발견되는 양측 화학감각 기관(bilateral chemosensory organ)이다. 포유동물에서, 이러한 기관은 콧구멍(비중격(nasal septum)의 아래 가장자리에서 발견되는 한 쌍의 블라인드 관형 결주머니(blind tubular diverticula)로서)를 통해서 접근될 수 있으며, 대부분의 종에서의 페로몬 수용과 연관되어 있다. 팔라티널(palatinal) 위에 위치한, 서골비 기관의 신경상피의 액손은 서골비 신경을 형성하고, 뇌의 시상하부와 변연 편도체(limbic amygdala)에 대해 직접 입력된다. 말초신경 뉴런의 원위 액손은 또한 VNO에서, 이러한 신경은 화학 감각 수용체로서 작용한다. 이러한 신경은 시상하부와 직접적인 시냅스 연결로 연결되어 있다.

[0025] 서골비 기관 부위에 전달된 사람 페로몬은 국소 수용체에 결합하고, 생리학적 및 거동적 변화를 유도하는 뇌에 도달하는 신경 신호를 촉발시킨다. VNO에서 수용체에 결합할 수 있는 물질인, 보메로페린이라 일컬어지는 사람 페로몬의 합성 유사체는 VNO에 풍매(airborne) 전달되는 경우에 강력한 생리학적, 약리학적 및 거동적 변화를 유도할 수 있다. 이러한 정보는 보메로페린이 뇌 부위(시상하부, 변연계, 띠이랑(cingulate gyrus), 시상전핵(anterior thalamus), 및 전전두엽(prefrontal cortex))를 선택적으로 활성화시킴을 나타내는 기능 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging) 및 양전자방출단층촬영기(positron emission tomography)를 이용하는 인간 지원자에서의 여러번의 연구에 의해서 지지되며, 그러한 뇌부위에서는, 생리학적, 약리학적 및 거동적 효과가 통합된다.

발명의 내용

[0026] 발명의 요약

[0027] 본 발명의 구체예는 치료학적 유효 용량의 스테로이드제를 서골비 투여함으로써 고열 홍조를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 고열 홍조는 환자가 겪는 폐경후 또는 거세의 결과일 수 있다. 많은 구체예에서, 고열 홍조를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법은 에스트렌 화합물, 예컨대, 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시 에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 스테로이드제를 서골비 투여함으로써 제공된다. 다른 구체예에서, 스테로이드제를 함유하는 약제학적 조성물이 고열 홍조를 앓고 있는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 구체예는 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시 에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 스테로이드제를 서골비 투여하여 고열 홍조를 치료함으로써 월경후 또는 거세에 기인한 고열 홍조를 앓고 있는 여성 또는 남성을 치료하는 방법을 포함한다.

[0028] 한 가지 구체예에서, 고열 홍조를 앓고 있는 남성 거세자를 치료하는 방법이 제공되며, 그러한 방법은 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시 에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 치료학적 유효 용량의 스테로이드제를 남성 거세자에게 공비 투여함을 포함한다. 스테로이드제는 고열 홍조의 개시시에 남성 거세자에게 투여되거나, 대안적으로는 일일 스케줄로 남성 거세자에게 투여될 수 있다. 일부 예로, 스테로이드제는 일일 스케줄 동안 일일 2 내지 8회 투여될 수 있으며, 다른 예로, 일일 스케줄 동안 일일 3 내지 5회, 예컨대, 4회 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료학적 유효 용량의 스테로이드제는 100 ng (나노그램) 내지 약 4,000 ng, 바람직하게는, 약 200 ng 내지 약 3,000 ng, 더욱 바람직하게는, 약 400 ng 내지 약 1,600 ng의 범위내, 예를 들어, 약 800 ng의 농도 또는 양으로 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시 에스트르-4-엔-3-온을 함유한다.

[0029] 일부 구체예에서, 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시 에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 스테로이드제는 남성 거세자의 서골비 기관(vomer nasal organ)에 국소 투여될 수 있다. 한 가지 구체예에서, 서골비 기관은 투여 동안 스테로이드제를 함유하는 비강 스프레이 또는 비강 분말 스프레이에 노출될 수 있다. 비강 스프레이는 스테로이드제 및 물을 함유하며, 하나 이상의 부형제를 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 프로필렌 글리콜, 에탄올, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 또 다른 예로, 비강 분말 스프레이는 스테로이드제의 에어로졸 미립자를 함유할 수 있다. 다른 예로, 서골비 기관은 투여 동안 스테로이드제를 함유하는 크림, 젤, 또는 연고에 노출될 수 있다. 스테로이드제는 시간-방출제(time-release agent), 서방제(slow-release agent), 또는 제어-방출제(controlled-release agent)(예, pH 또는 온도 의존)로 추가로 코팅될 수 있다.

[0030] 일부 구체예에서, 남성 거세자는 실제 거세되어 적어도 하나의 고환이 수술적 거세 또는 사고에 의한 거세 동안 남성 거세자로부터 제거된다. 일반적으로, 남성 거세자는 실제 거세 동안 수술에 의해서 사고에 의해서 두 고환

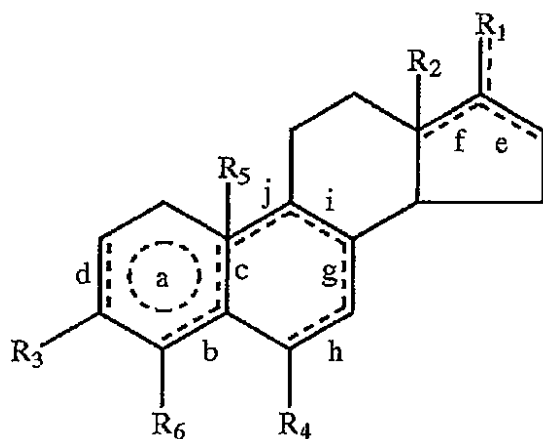
모두가 제거된다. 한 가지 구체예에서, 남성 거세자는 암 치료가 수행되었던 거세자이다. 즉, 남성 거세자는 현재 암 환자일 수 있거나 이전에 암 환자일 수 있다. 암 치료는 고환암, 전립선암, 또는 전이성 전립선암에 대한 치료일 수 있으며, 실제 거세제가 암 치료 동안 투여될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 남성 거세는 성전환일 수 있으며 거세제는 수술적인 성 전환 또는 성 변화 과정 동안 투여된다.

[0031] 다른 구체예에서, 남성 거세자는 화학적 거세를 지니며, 이는 일시적인 거세 또는 영구적인 거세일 수 있다. 일부 예로, 남성 거세자는 처리 동안 하나 이상의 항안드로겐 화합물이 투여될 수 있다. 항안드로겐 화합물은 바이칼루타미드(bicalutamide), 사이프로테론(cyproterone), 플루타미드(flutamide), 닐루타미드(nilutamide), 이들의 유도체, 이들의 염, 또는 이들의 조합물일 수 있다. 다른 예로, 남성 거세자는 처리 동안 하나 이상의 황체 형성 호르몬 분비 호르몬 길항제 화합물이 투여될 수 있다. 황체 형성 호르몬 분비 호르몬 길항제 화합물은 부세렐린, 고세렐린, 류프롤리드(leuprolide), 트립토텐린(triptorelin), 이들의 유도체, 이들의 염 또는 이들의 조합물일 수 있다. 다른 예로, 화학적으로 거세된 남자는 암 치료제, 예컨대, 전립선암, 대사성 전립선암, 또는 뇌암을 위해서, 암 치료제가 투여될 수 있다.

[0032] 한 가지 예로, 남성 거세자는 암치료 동안 또는 그 후에 일시적으로 거세될 수 있다. 대안적으로, 남성 거세자는 암 치료 동안 또는 후에 영구적으로 거세될 수 있다. 일부 경우에, 남성 거세자는 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 스테로이드제를 투여함으로써 치료될 수 있는 고열 홍조를 앓고 있으며 성적 능력을 감소시키기 위한 치료 동안 화학적으로 거세되었을 수 있다.

[0033] 다른 구체예에서, 환자의 비강 경로내로 치료학적 유효량의 스테로이드제를 투여함을 포함하는, 고열 홍조를 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 방법이 제공되며, 여기서, 스테로이드제는 환자의 비내 신경 상피 세포의 표면상의 수용체에 특이하게 결합하여 고열 홍조를 완화시키고, 비내 신경 상피 세포는 후각 상피세포가 아닌 조직의 일부이다. 특정의 예에서, 남성 거세자의 비내 경로내에 치료학적 유효량의 스테로이드제를 투여함을 포함하는, 고열 홍조를 앓고 있는 남성 거세자를 치료하는 방법이 제공되며, 여기서, 스테로이드제는 남성 거세자의 신경 상피 세포의 표면상의 수용체에 특이적으로 결합되어 고열 홍조를 완화시킨다.

[0034] 한 가지 구체예에서, 고열 홍조를 치료하는 스테로이드제는 하기 화학식을 지니는 에스트렌 화합물이다:



[0035]
[0036] 상기 식에서,

[0037] R₁은 하나의 수소 원자, 두 개의 수소 원자, 메틸, 메틸렌, 하나의 할로젠 원자 및 두 개의 할로젠 원자로부터 선택될 수 있고;

[0038] R₂는 부재하거나, 수소 및 메틸로부터 선택될 수 있고;

[0039] R₃은 옥소, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 아실옥시, 벤조일, 사이피오닐, 글루쿠로니드, 및 설포닐을 선택될 수 있고;

[0040] R₄는 수소, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 아실옥시, 및 할로로부터 선택될 수 있고;

[0041] R₅는 부재하거나, 수소, 히드록시, 저급 알콕시, 및 저급 아실옥시로부터 선택될 수 있고;

- [0042] R_6 은 수소 또는 할로젠이고;
- [0043] "a" 스테로이드의 고리 A의 임의의 방향족 불포화를 나타내거나, "b", "c", 및 "d"는 각각 임의의 이중결합이고;
- [0044] "e", "f", "g", "h", "i", 및 "j"는 각각 임의의 이중결합이고;
- [0045] "e"는 또한 C_{16} 및 C_{17} 과 함께 에폭시 고리를 형성할 수 있다.
- [0046] 한 가지 예로, "a"는 존재할 수 있고, "g", "h", 또는 "i"는 임의로 이중결합일 수 있다. 추가로, "h" 및 "i"는 둘 모두 이중결합일 수 있다. 또 다른 예로, "b"는 이중결합일 수 있다. 또 다른 예로, "j"는 이중결합일 수 있다. 또 다른 예로, "c"는 둘 모두 이중결합일 수 있다. 또 다른 예로, "c" 및 "d"는 이중결합일 수 있다. 또 다른 예로, R_2 는 메틸일 수 있고, "e"는 이중결합일 수 있다.
- [0047] 일부 예로, 에스트렌 화합물은 에스트라-4,16-디엔-3-온; 에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-올; 에스트라-4,16-디엔-3 α -올; 에스트라-4,9(10),16-트리엔-3-온; 에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-올-6-온; 3-메톡실-에스트라-2,5(10),16-트리엔; 에스트라-5(10),16-디엔-3 α -올; 및 에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3,6 α -디올로부터 선택될 수 있다. 다른 예로, R_2 는 메틸일 수 있고, 임의로, 에스트렌 화합물은 에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3-올; 에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-올; 및 에스트라-1,3,5(10),17-테트라엔 3-올로부터 선택될 수 있다. 또 다른 예로, R_1 은 메틸렌일 수 있고, 임의로, 에스트렌 화합물은 17-메틸렌-에스트라-1,3,5(10),6,8(9)헥사엔-3-올일 수 있다.
- [0048] 다른 예로, R_1 은 메틸렌 또는 수소 원자일 수 있고, R_2 는 메틸이다. 추가의 예로, "f"는 이중결합일 수 있고, R_2 는 메틸이다. 에스트렌 화합물의 일부 특정의 예는 1,3,5(10),16-에스트라테트라엔-3-올-메틸 에테르; 1,3,5(10),16-에스트라테트라엔-3-올; 1,3,5(10),16-에스트라테트라엔-3-일 아세테이트; 및 1,3,5(10),16-에스트라테트라엔-3-일 프로피오네이트로부터 선택될 수 있다. 한 가지 예로, 에스트렌 화합물은 1,3,5(10),16-에스트라테트라엔-3-올일 수 있다. 또 다른 예로, 에스트렌 화합물은 에스트라-4,16-디엔-10 β -올-3-온일 수 있다. 추가의 예로, "e"는 C_{16} 및 C_{17} 과 에폭시 고리를 형성하고, 임의로, 에스트렌 화합물은 16 α ,17 α -에폭시-에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3-올일 수 있거나, 16 α ,17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온일 수 있다.
- [0049] 다른 구체예에서, 치료학적 유효 용량의 16 α ,17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온 함유 스테로이드제를 남성 환자에게 서골비 투여함을 포함하는, 약 50ng/dL 또는 그 미만의 테스토스테론 수준을 지니며 고열 홍조를 앓고 있는 남성 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 예로, 남성 환자의 테스토스테론 수준은 약 20ng/dL 또는 그 미만일 수 있다.
- [0050] 스테로이드제는 고열 홍조의 개시시에 남성 환자에 투여하거나, 임의로, 일일 스케줄로 남성 환자에 투여할 수 있다. 일부 예로, 스테로이드제는 일일 스케줄 동안 일일 2 내지 8회 투여될 수 있고, 다른 예로, 일일 스케줄 동안 일일 3 내지 5회, 예컨대, 일일 4회 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료학적 유효 용량의 스테로이드제는 16 α ,17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온을 약 100 ng 내지 약 4,000 ng, 바람직하게는, 약 200 ng 내지 약 3,000 ng, 더욱 바람직하게는, 약 400 ng 내지 약 1,600 ng의 범위내, 예를 들어, 약 800 ng의 농도 또는 양으로 함유한다. 다른 구체예에서, 남성 환자는 상기 기재된 바와 같은 실제 거세 또는 화학적 거세를 한 남성일 수 있다.
- [0051] 다른 구체예에서, 치료학적 유효 용량의 에스트렌 화합물 함유 스테로이드제(예, 16 α ,17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온)를 환자에게 서골비 투여함을 포함하는, 폐경후 동안 고열 홍조를 앓고 있는 환자에게 투여하는 방법이 제공된다. 고열 홍조를 앓고 있는 환자에 의해서 경험하게 되는 폐경은 약물 유도된 폐경, 수술적으로 유도된 폐경, 또는 자연 발생 폐경일 수 있다. 스테로이드제로 치료되는 환자는 여성 또는 남성일 수 있다.
- [0052] 일부 예로, 약물 유도된 폐경에 기인한 고열 홍조를 앓고 있는 여성 환자는 스테로이드제를 투여함으로써 치료될 수 있다. 다른 예로, 약물 유도된 고열 홍조를 앓고 있는 남성 환자는 상기 기재된 바와 같이 스테로이드제를 투여함으로써 치료될 수 있다. 약물 유도된 고열 홍조는 항안드로겐 화합물을 안드로겐 의존 치료를 진행중인 남성 환자에 투여함으로써 약물 유도될 수 있다.
- [0053] 다른 예로, 수술적으로 유도된 폐경으로 인한 고열 홍조를 앓고 있는 여성 환자가 스테로이드제를 투여함으로써

치료될 수 있다. 일부 예로, 여성 환자는 적어도 하나의 여성 생식 기관, 예컨대, 자궁, 난소, 난관, 및/또는 다른 여성 생식 기관의 일부 또는 전체를 제거하기 위한 수술을 받았을 수 있거나 이들이 달리 단순히 결여되었을 수 있다. 여성 환자는 수술, 예컨대, 자궁 절제술을 받았을 수 있다. 그러한 수술은 일반적으로 고열 홍조를 유발하는 호르몬 수준에서의 상당한 변화를 여성 환자에게 남긴다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 상세한 설명

[0055] 본 발명의 구체예는 치료학적 유효 용량의 스테로이드제를 서골비 투여함으로써 고열 홍조를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 고열 홍조를 앓고 있는 환자는 폐경후 여성 및 갱년기후 남성, 및 자궁, 난관, 및/또는 다른 여성 생식 기관의 제거, 예컨대, 자궁적출술을 받은 여성 및 남성 거세자를 포함한다.

[0056] 일부 구체예에서, 고열 홍조를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법은 에스트렌 화합물, 예컨대, 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 스테로이드제를 서골비 투여함으로써 제공된다. 다른 구체예에서, 스테로이드제를 함유하는 약제학적 조성물이 고열 홍조를 앓고 있는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 구체예는 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온 함유 스테로이드제를 서골비 투여하여 고열 홍조를 치료함으로써 폐경후 또는 거세로 인한 고열 홍조를 앓고 있는 여성 또는 남성 환자를 치료하는 방법을 포함한다.

[0057] 한 가지 구체예에서, 남성 거세자에게 치료학적 유효 용량의 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온 함유 스테로이드제를 서골비 투여함을 포함하는, 고열 홍조를 앓고 있는 남성 거세자 또는 다른 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 스테로이드제는 고열 홍조의 개시시에 남성 거세자 또는 다른 환자에게 투여될 수 있거나, 대안적으로, 일일 스케줄로 남성 거세자에게 투여될 수 있다. 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온 함유 스테로이드제는, 치료학적 유효 용량을 남성 거세자 또는 다른 환자에게 서골비 투여한 직후에, 약 30초 내지 약 3분 범위의 시간과 같이 신속하게, 고열 홍조를 완화시키거나 예방하는 작용을 신속하게 개시시킨다.

[0058] 일부 예로, 스테로이드제는 일일 스케줄 동안 일일 2 내지 8회 환자에게 투여될 수 있고, 다른 예로, 일일 스케줄 동안 일일 3 내지 5회, 예컨대, 일일 4회 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료학적 유효 용량의 스테로이드제는 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온을 약 100 ng (나노그램) 내지 약 4,000 ng, 바람직하게는, 약 200 ng 내지 약 3,000 ng, 더욱 바람직하게는, 약 400 ng 내지 약 1,600 ng의 범위내, 예를 들어, 약 800 ng의 농도 또는 양으로 함유한다.

[0059] 일부 구체예에서, 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온 함유 스테로이드제는 남성 거세자 또는 다른 환자에게 국소 투여될 수 있다. 한 가지 구체예에서, 서골비 기관은 투여 동안 스테로이드제를 함유하는 비강 스프레이 또는 비강 분말에 노출될 수 있다. 비강 스프레이는 스테로이드제 및 물을 함유하고, 하나 이상의 부형제를 추가로 함유할 수 있다. 부형제는 프로필렌 글리콜, 에탄올, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 또 다른 예로, 비내 분말 스프레이는 스테로이드제의 에어로졸 미립자를 함유할 수 있다. 다른 예로, 서골비 기관은 투여 동안 스테로이드제를 함유하는 크림, 젤, 또는 연고에 노출될 수 있다. 스테로이드제는 시간-방출제, 서방출제, 또는 제어-방출제로 추가로 코팅될 수 있다.

[0060] 일부 구체예에서, 남성 거세자는 실제 거세되어, 하나 이상의 고환이 수술적 거세 또는 사고에 의한 거세에 의해서 남성 거세자로부터 제거된다. 일반적으로, 남성 거세자는 실제 거세에 의해서 둘 모두의 고환이 수술 또는 사고에 의해서 제거된다. 한 가지 구체예에서, 남성 거세자는 암 치료가 수행되었을 수 있다. 즉, 남성 거세자는 현재 암 환자이거나, 이전에 암 환자일 수 있다. 암 치료는 고환암, 전립선암, 또는 전이성 전립선암에 대해서 치료되었을 수 있고, 거세가 암 치료에 의해 수행되었을 수 있다. 또 다른 구체예에서, 남성 거세자는 거세된 성전환자일 수 있고, 거세가 수술에 의한 성 전환 또는 성별 변화 과정에 의해 수행되었을 수 있다.

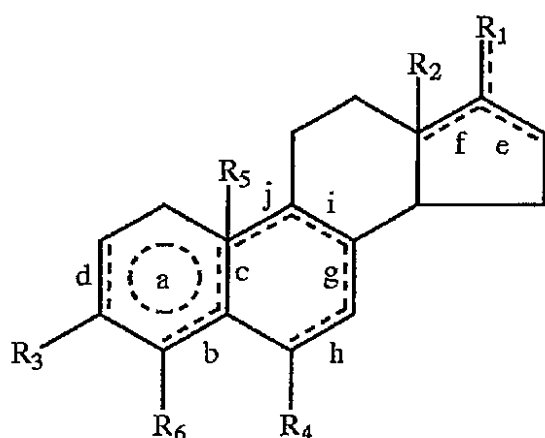
[0061] 다른 구체예에서, 남성 거세자는 화학적으로 거세되며, 이는 일시적인 거세 또는 영구적 거세일 수 있다. 일부 예로, 남성 거세자는 치료 동안 하나 이상의 항안드로겐 화합물이 투여되었을 수 있다. 항안드로겐 화합물은 바이칼루타미드, 사이프로테론, 플루타미드, 닐루타미드, 이들의 유도체, 이들의 염, 또는 이들의 조성물일 수 있다. 다른 예로, 남성 거세자는 치료 동안 하나 이상의 황체 형성 호르몬 분비 호르몬 길항제 화합물이 투여되었을 수 있다. 황체 형성 호르몬 분비 호르몬 길항제 화합물은 부세렐린, 고세렐린, 류프롤리드, 트립토텔린, 이들의 유도체, 이들의 염, 또는 이들의 조합물일 수 있다. 다른 예로, 남성 거세자는 암 치료제,

예컨대, 전립선암, 전이성 전립선암, 또는 뇌암의 경우에 암 치료제가 투여되었을 수 있다.

[0062] 한 가지 예로, 남성 거세자는 암 치료 동안 또는 그 후에 일시적으로 거세될 수 있다. 대안적으로, 남성 거세자는 암 치료 동안 또는 그 후에 영구적으로 거세될 수 있다. 일부 예에서, 남성 거세자는 성적 능력을 감소시키기 위해서 치료 동안 화학적으로 거세되었을 수 있고, 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온 함유 스테로이드제를 투여함으로써 치료될 있는 고열 홍조를 앓을 수 있다.

[0063] 다른 구체예에서, 환자의 비강 경로내에 치료학적 유효량의 스테로이드제를 투여함을 포함하는, 고열 홍조를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법이 제공되며, 여기서, 스테로이드제는 환자의 비내 신경 상피 세포의 표면상의 수용체에 특이적으로 결합하여 고열 홍조를 완화시키고, 비내 신경 상피 세포는 후각 상피가 아닌 조직의 일부이다. 특정의 예에서, 남성 거세자의 비강 경로내에 치료학적 유효량의 스테로이드제를 투여함을 포함하는, 고열 홍조를 앓고 있는 남성 거세자를 치료하는 방법이 제공되며, 스테로이드제는 남성 거세자의 비강 신경 상피 세포의 표면상의 수용체에 특이적으로 결합되어 고열 홍조를 완화시킨다.

[0064] 한 가지 구체예에서, 고열 홍조를 치료하는 스테로이드제는 하기 화학식을 지니는 에스트렌 화합물이다:



[0065]

[0066] 상기 식에서,

[0067] R₁은 하나의 수소 원자, 두 개의 수소 원자, 메틸, 메틸렌, 하나의 할로겐 원자, 두 개의 할로겐 원자로부터 선택될 수 있고;

[0068] R₂는 부재하거나, 수소 및 메틸로부터 선택될 수 있고;

[0069] R₃은 옥소, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 아실옥시, 벤조일, 사이피오닐, 글루쿠로니드, 및 설포닐로부터 선택될 수 있고;

[0070] R₄는 수소, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 아실옥시, 및 할로로부터 선택될 수 있고;

[0071] R₅는 부재하거나, 수소, 히드록시, 저급 알콕시, 및 저급 아실옥시로부터 선택될 수 있고;

[0072] R₆은 수소 또는 할로겐이고;

[0073] "a"는 스테로이드의 고리 A의 임의의 방향족 불포화를 나타내거나, "b", "c", 및 "d"는 각각 임의의 이중결합이고;

[0074] "e", "f", "g", "h", "i", 및 "j"는 각각 임의의 이중결합이고;

[0075] "e"는 또한 C₁₆ 및 C₁₇과 함께 에폭시를 형성할 수 있다.

[0076] 한 가지 예로, "a"는 존재할 수 있고, "g", "h", 또는 "i"는 임의적으로 이중결합일 수 있다. 추가로, "h" 및 "i"는 둘 모두가 이중결합일 수 있다. 또 다른 예로, "b"는 이중결합일 수 있다. 또 다른 예로, "j"는 이중결합일 수 있다. 또 다른 예로, "c"는 둘 모두 이중결합일 수 있다. 또 다른 예로, "c" 및 "d"는 이중결합일 수

있다. 또 다른 예로, R_2 는 메틸일 수 있고, "e"는 이중결합일 수 있다.

[0077] 일부 예로, 에스트렌 화합물은 에스트라-4,16-디엔-3-온; 에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-올; 에스트라-4,16-디엔-3 α -올; 에스트라-4,9(10),16-트리엔-3-온; 에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-올-6-온; 3-메톡실-에스트라-2,5(10),16-트리엔; 에스트라-5(10),16-디엔-3 α -올; 및 에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3,6 α -디올로부터 선택될 수 있다. 다른 예로, R_2 는 메틸일 수 있고, 임의적으로, 에스트렌 화합물은 에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3-올; 에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-올; 및 에스트라-1,3,5(10),17-테트라엔-3-올로부터 선택될 수 있다. 또 다른 예로, R_1 는 메틸렌일 수 있고, 임의적으로, 에스트렌 화합물은 17-메틸렌-에스트라-1,3,5(10),6,8(9)헥사엔-3-올일 수 있다.

[0078] 다른 예로, R_1 는 메틸렌 또는 하나의 수소 원자일 수 있고, R_2 는 메틸이다. 추가의 예로, "f"는 이중결합일 수 있고, R_2 는 메틸이다. 에스트렌 화합물의 일부 특정의 예는 1,3,5(10),16-에스트라테트라엔-3-올-메틸 에테르; 1,3,5(10),16-에스트라테트라엔-3-올; 1,3,5(10),16-에스트라테트라엔-3-일 아세테이트; 및 1,3,5(10),16-에스트라테트라엔-3-일 프로피오네이트로부터 선택될 수 있다. 한 가지 예로, 에스트렌 화합물은 1,3,5(10),16-에스트라테트라엔-3-올일 수 있다. 또 다른 예로, 에스트렌 화합물은 에스트라-4,16-디엔-10 β -올-3-온일 수 있다. 추가의 예로, "e"는 C_{16} 및 C_{17} 과 함께 에폭시 고리를 형성하고, 임의적으로, 에스트렌 화합물은 16 α ,17 α -에폭시-에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3-올일 수 있거나, 16 α ,17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온일 수 있다.

[0079] 다른 구체예에서, 남성 환자에게 치료학적 유효 용량의 16 α ,17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온 함유 스테로이드제를 서골비 투여함을 포함하는, 고열 홍조를 앓고 있으며 약 50ng/dL 또는 그 미만의 테스토스테론 수준을 지니는 남성 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 예로, 남성 환자의 테스토스테론 수준은 약 20ng/dL 또는 그 미만일 수 있다.

[0080] 스테로이드제는 고열 홍조의 개시시에 남성 환자에게 투여되거나, 대안적으로, 일일 스케줄로 남성 환자에게 투여될 수 있다. 일부 예로, 스테로이드제는 일일 스케줄로 일일 2 내지 8회 투여될 수 있고, 다른 예로, 일일 스케줄 동안 일일 3 내지 5회, 예컨대, 일일 4회 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료학적 유효 용량의 스테로이드제는 16 α ,17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온을 약 100 ng 내지 약 4,000 ng, 바람직하게는, 약 200 ng 내지 약 3,000 ng, 더욱 바람직하게는, 약 400 ng 내지 약 1,600 ng의 범위내, 예를 들어, 약 800 ng의 농도로 함유한다. 다른 구체예에서, 남성 환자는 상기 기재된 바와 같은 실제 거세 또는 화학적 거세를 받은 남성 거세자일 수 있다.

[0081] 다른 구체예에서, 환자에게 치료학적 유효 용량의 16 α ,17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온 함유 스테로이드제를 서골비 투여함을 포함하는, 폐경후 동안 고열 홍조를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 고열 홍조를 앓고 있는 환자가 경험하는 폐경후는 약물 유도된 폐경후, 수술적으로 유도된 폐경후, 또는 자연 발생 폐경후일 수 있다. 스테로이드제로 치료하고자 하는 환자는 여성 또는 남성일 수 있다.

[0082] 일부 예로, 약물 유도된 갱년기후에 기인한 고열 홍조를 앓고 있는 남성 환자는 스테로이드제를 투여함으로써 치료될 수 있다. 다른 예로, 약물 유도된 고열 홍조를 앓고 있는 남성 환자는 본원에서 기재된 스테로이드제를 투여함으로써 치료될 수 있다. 약물 유도된 고열 홍조는 안드로겐-의존성 치료를 진행중인 남성 환자에게 항안드로겐 화합물을 투여함으로써 약물 유도될 수 있다.

[0083] 다른 예로, 수술 유도된 폐경후에 기인한 고열 홍조를 앓고 있는 여성 환자는 스테로이드제를 투여함으로써 치료될 수 있다. 일부 예로, 여성 환자는, 예컨대, 자궁절제술 동안과 같이, 자궁, 난소, 난관, 및/또는 그 밖의 여성 생식 기관에 제거되는 수술이 시술되었을 수 있다. 그러한 수술은 일반적으로는 여성 환자에게 고열 홍조를 유도하는 호르몬 수준의 상당한 변화를 남긴다.

[0084] 일부 구체예에서, 16 α ,17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온 함유 스테로이드제는 고열 홍조의 집단 생체 리듬과 상호관련된 빈도로 투여될 수 있다. 다른 구체예에서, 16 α ,17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온 함유 스테로이드제는 남성 거세자의 고열 홍조의 생체 리듬과 상호연관된 빈도로 투여될 수 있다.

[0085] "고열 홍조"는, 폐경후 환자 및 남성 거세자에서 나타나는, 홍조(flushing)와 발한에 임의적으로 수반되며, 또한 빈맥과 오한이 임의적으로 수반되는 열의 일시적인 지각을 포함한다. 상기 용어는 또한 "고열 홍조" 및 "야간 발한"을 포함한다.

[0086] "폐경전후 여성"은 완전히는 아닌 생리의 부분적 중단을 경험한 사춘기후 여성이다. "폐경후 여성"은 생리의 완전한 중단을 경험한 사춘기후 여성이다. "폐경 여성"은 폐경전후 여성 및 폐경후 여성 둘 모두를 포함한다. 이들 여성의 폐경은 자연적(예컨대, 연령에 의한) 또는 수술적(예컨대, 양쪽 난소의 제거에 의한)일 수 있거나, 화학치료(예컨대, 에스트로겐 길항제, 예를 들어, 풀베스트란트(fulvestrant), 탈록시펜, 타목시펜 및 토레미핀(toremifene)에 의한 치료에 의해서)에 의해서 유도될 수 있다.

[0087] "거세자", 남성 거세자, 또는 "거세된 남성"은 실제 거세 또는 화학적 거세를 경험하는 사춘기후 남성을 포함한다. 화학적 거세는 하나 이상의 항안드로겐 화합물, 예컨대, 바이칼루타민, 사이프로테론, 플루타미드, 닐루타미드, 이들의 염, 이들의 유도체, 또는 이들의 조합물을 투여함을 포함할 수 있다. 화학적 거세는 또한 하나 이상의 황체 형성 호르몬 분비 호르몬 길항제 화합물, 예컨대, 부세렐린, 고세렐린, 류프롤리드, 트립토렐린, 이들의 염, 이들의 유사체, 또는 이들의 조합물을 투여함을 포함할 수 있다.

[0088] 일반적으로, 정상 성인 남성은 50 ng/dL 초과와 테스토스테론 수준 또는 농도를 지닐 것이다. 낮은 테스토스테론 농도를 지니는 남성 거세자, 또는 다른 남성 환자는 약 50 ng/dL 또는 그 미만, 예를 들어, 약 35 ng/dL 또는 그 미만, 약 20 ng/dL 또는 그 미만, 또는 약 10 ng/dL 또는 그 미만의 테스토스테론 수준 또는 농도를 지닐 수 있다. 이들 낮은 테스토스테론 농도를 지니는 남성 거세자, 갱년기후 남성, 및 다른 남성 환자는 고열 홍조를 경험한다. 따라서, 본원의 한 가지 구체예에서, 약 50 ng/dL 또는 그 미만의 테스토스테론 수준 또는 농도를 지니며 고열 홍조를 앓고 있는 남성 환자는 치료학적 유효 용량의 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온 함유 스테로이드제를 서골비 투여함으로써 치료된다.

[0089] "서골비 투여" 또는 "서골비를 통한 투여"는 인간 서골비 기관에 대한 투여이다. 임상 세팅에서, 이러한 투여는 서골비 기관에 대한 기본적으로는 단독으로 스테로이드제를 투여하도록 특별히 설계된 프로브의 사용에 의해서 달성될 수 있다. 스테로이드제를 서골비 투여하기에 유용한 프로브는 본원에서 참조로 통합되는 공동 양도된 미국특허 제5,303,703호에 기재되어 있다. 그러나, 더욱 일반적으로는, 서골비 투여는 스테로이드제를 일반적으로는 서골비 기관으로 유도하는 방식의 비내 투여를 포함한다. 한 가지 예로, 프로브는 고열 홍조를 완화시키기 위한 에스트렌 화합물, 예컨대, 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 스테로이드제를 서골비 투여하는데 사용될 수 있다.

[0090] "치료학적 유효량"은, 고열 홍조를 앓고 있는 환자의 서골비 기관에 투여되는 경우에, 그러한 고열 홍조의 치료를 수행하기에 충분한 스테로이드제의 양이다. 한 가지 구체예에서, 치료학적 유효량의 스테로이드제는 고열 홍조를 완화시키기 위한 에스트렌 화합물, 예컨대, 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온을 함유한다.

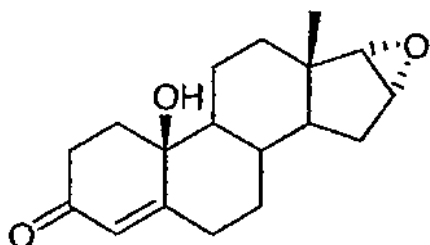
[0091] 고열 홍조의 "처리" 또는 "치료"는

[0092] (1) 고열 홍조 발생의 억제,

[0093] (2) 고열 홍조가 발생된 경우의 고열 홍조 완화, 및

[0094] (3) 고열 홍조 증상의 완화중 하나 이상을 포함한다.

[0095] 에스트렌 화합물 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온의 제조는 본원에서 참조로 통합되는 공동 양도된 미국특허 제6,057,439호에 기재되어 있다. 스테로이드 화합물 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온은 하기 화학식을 지닌다:



[0096]

[0097] 래트, 마우스, 토끼 및 개에서의 단일(100 μ g/래트, 400 μ g/토끼, 600 μ g/개 이하) 및 반복된 (50 μ g/래트/일(day), 300 μ g/개/일(day) 이하) 비내 용량 및 단일(래트, 마우스, 토끼에서의 2.5 mg/kg 이하) 및 반복된 (래트 및 토끼에서의 2.5 mg/kg/일(day) 이하) 정맥내 용량의 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온에 의한 급성 및 다용량(28일) 독성 연구는 화합물이 관찰된 실험적 또는 병인적 파라메타에 대한 치사 또는

부작용 임상 징후 없이 시험된 모든 종에서 관용되었음을 입증하였다.

[0098] 유전 독성 시험은 아메스 역 돌연변이 검정(Ames reverse mutation assay) 및 생체내 골수 소핵(bone marrow micronucleus) 시험으로 검사되는 경우 화합물의 돌연변이 또는 염색체과괴 잠재성의 증거가 없는 것으로 밝혀졌다. 임신한 토끼에서의 생식 독성 연구는 기관 발생 동안 2.5 mg/kg/일(day) 이하로 투여된 정맥내 용량에서 화합물에 기인될 수 있는 어미 또는 새끼 파라메타에 대한 부작용이 없는 것으로 밝혀졌다. 화합물에 의한 임상 전 약동학적 연구는 100 µg/랫, 400 µg/토끼, 600 µg/개(dog) 이하의 반복된 또는 단일의 점증적 비내 용량에 의해서 화합물이 투여되는 경우에 아주 낮은 전신 노출을 입증하였다. 2.5 mg/kg 이하의 단일의 반복된 정맥내 용량으로 랫, 토끼 또는 개에게 투여되는 경우에, 화합물의 혈장 농도는 일반적으로는 용량-비례적이었으며, 신속하게 감소되었다.

[0099] 가임 연령의 14명의 여성 그룹에서, 투여당 500 ng의 16α,17α-에폭시-10β-히드록시에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 비강 스프레이의 비내 투여(2% 프로필렌 글리콜 및 2% 에탄올에 의한 10 µg/mL 16α,17α-에폭시-10β-히드록시에스트르-4-엔-3-온의 50µl의 수용액의 발로이스 비내 스프레이 펌프(Valois intranasal spray pump)에 의한 투여)는 호흡수, 근전도적 활성(electromyographic activity), 피부 전기 활성(electrodermal activity) (피부 전도성), 및 중심 체온의 통계적 유의 수준 감소; 및 미주신경 톤(vagal tone)의 통계적 유의수준 증가 및 비히클에 의한 심박수에서의 통계적 유의수준 미증가(not statistically significant increase)를 유발시켰다.

[0100] 가임 연령 여성에서의 또 다른 시험에서, 1,600 ng의 16α,17α-에폭시-10β-히드록시에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 비강 스프레이의 비내 투여(2% 프로필렌 글리콜 및 2% 에탄올에 의한 16 µg/mL 16α,17α-에폭시-10β-히드록시에스트르-4-엔-3-온의 50µl의 수용액의 발로이스 비내 스프레이 펌프에 의한 코구멍당 1회 투여)는 9±2.5 분 동안 지속되는 1±0.23℃의 중심체온에서의 신속한(0.5 내지 4분 잠재) 감소를 유발시켰다. 이는 또한 투여 약 5분 이내에 교감신경 아드레날린 생성계(sympathoadrenergic system)의 톤을 감소시켰으며(생리적 동성 부정맥(physiologic sinus arrhythmia)을 측정함으로써 검정됨), 효과는 약 15분 내지 약 20분 범위의 기간 동안 지속되었다. 중심 체온의 저하를 포함한 이들 결과는 열성 홍조를 치료하는데 있어서 16α,17α-에폭시-10β-히드록시에스트르-4-엔-3-온 의 서골비 투여의 효능을 입증하고 있다.

[0101] **제형 및 투여**

[0102] 16α,17α-에폭시-10β-히드록시에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 스테로이드제는 적합한 경로에 의해서 서골비 투여될 수 있다. 투여의 경로는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 국소 적용(예, 피부, 바람직하게는, 비내 크림 또는 젤의 적용), 비강 스프레이, 및 비강 분말 스프레이 등을 포함한다. 약제학적 제형은 일반적으로는 점막 또는 경피 제형을 통해서 약물을 투여하도록 설계된 제형일 것이다.

[0103] 이들 제형을 위한 적합한 전달 장치는 알레르기 및 천식을 위한 스테로이드 및 자궁 내막증을 위한 LHRH 길항제 나파렐린의 비내 전달에 일반적으로 사용되는 계량-용량 비강 스프레이 펌프이다. 그러한 펌프는 발로이스 파르마, 코포레이션(Valois Pharma, Corporation)을 포함한 다수의 제조자에 의해서 제조되고 있다. 액체 용량은 제형이 과도한 역류 없이 부비동(nasal sinuse)내로 효과적으로 전달하거나 코로부터 드리핑(dripping)되게 제공되며, 50µl의 용량이 적절한 것으로 밝혀졌지만, 그 초과 또는 그 미만의 용량이 또한 만족할 만한 것이다.

[0104] 한 가지 구체예에서, 16α,17α-에폭시-10β-히드록시에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 치료학적 유효 용량의 스테로이드제는 약 100 ng 내지 약 4,000 ng, 바람직하게는, 약 200 ng 내지 약 3,000 ng, 더욱 바람직하게는, 약 400 ng 내지 약 1,600 ng, 예를 들어, 약 800 ng일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 16α,17α-에폭시-10β-히드록시에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 치료학적 유효 용량의 스테로이드제를 함유한다. 약제학적 조성물은 스테로이드제 약 100 ng 내지 약 4,000 ng, 바람직하게는, 약 200 ng 내지 약 3,000 ng, 더욱 바람직하게는, 약 400 ng 내지 약 1,600 ng 범위내, 예를 들어, 약 800 ng의 일정 농도의 스테로이드제를 함유할 수 있다. 약제학적 조성물은 비강 스프레이 제형, 비강 분말 스프레이 제형, 크림, 젤, 연고, 현탁액 또는 용액일 수 있다.

[0105] 한 가지 구체예에서, 서골비 기관은 투여 동안 스테로이드제를 함유하는 비강 스프레이 또는 비강 분말 스프레이에 노출되어 고열 홍조를 방지하거나 완화시킬 수 있다. 한 가지 예로, 비강 스프레이 제형은 스테로이드제(예를 들어, 16α,17α-에폭시-10β-히드록시에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 스테로이드제)와 물을 함유할 수 있다. 또 다른 예로, 비강 스프레이 제형은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 함유할 수 있다. 부형제는 글리콜 에테르, 알코올 또는 글리콜 에테르와 알코올의 혼합물일 수 있다. 예를 들어, 부형제는

프로필렌 글리콜, 에탄올, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 비강 스프레이 제형의 액체 혼합물은 약 1 % 내지 약 10%, 바람직하게는, 약 2% 내지 약 6%, 더욱 바람직하게는, 약 3% 내지 약 5% 범위내, 예를 들어, 약 4%의 부형제 용적 농도를 지닐 수 있다. 비강 스프레이 제형의 액체 혼합물은 약 0.5% 내지 약 5%, 바람직하게는, 약 1 % 내지 약 3%, 더욱 바람직하게는, 약 1.5% 내지 약 2.5%의 범위내, 예를 들어, 약 2%의 프로필렌 글리콜 용적 농도, 및 약 0.5% 내지 약 5%, 바람직하게는, 약 1 % 내지 약 3%, 더욱 바람직하게는, 약 1.5% 내지 약 2.5% 범위내, 예를 들어, 약 2%의 에탄올의 용적 농도를 지닐 수 있다. 한 가지 예로, 비강 스프레이는 약 96 용적% 물, 약 2용적% 프로필렌 글리콜 및 약 2용적% 에탄올을 함유하는 액체 혼합물내에 스테로이드제를 함유할 수 있다. 비강 스프레이 제형은 또한 보존제, 예컨대, 벤즈알코늄 클로라이드를 함유할 수 있다. 비강 스프레이 제형의 액체 혼합물은 약 0.1 % 내지 약 0.001% 범위내, 예를 들어, 약 0.01 %의 중량/용적 농도의 보존제를 지닐 수 있다. 스테로이드제는 액체 혼합물내에 용해 또는 현탁될 수 있다.

[0106] 또 다른 예로, 비강 분말 스프레이는 스테로이드제 (예를 들어, 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 스테로이드제)의 에어로졸 미립자를 함유할 수 있다. 스테로이드제의 에어로졸 미립자는 가압된 가스 공급, 예컨대, 아산화질소, 질소, 이산화탄소, 다양한 하이드로플루오로카본, 또는 이들의 혼합물에 의해 투여될 수 있다.

[0107] 다른 예로, 서골비 기관은 투여 동안 스테로이드제 (예를 들어, 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온을 함유하는 스테로이드제)를 함유하는 크림, 젤, 또는 연고에 노출되어 고열 홍조를 방지하거나 완화시킬 수 있다. 스테로이드제는, 예컨대, 특정의 pH 또는 온도에서 스테로이드제를 방출시킴에 의한 시간-방출제, 서방출제, 또는 제어-방출제로 추가로 코팅될 수 있다.

[0108] 수 퍼센트 이하의 이러한 용량이 실질적으로 서골비 기관에 도달하고, 그에 따라서, 서골비 기관에 기본적으로는 단독으로 투여되는 경우에 치료학적 유효량이 아마도 20-배 낮을 것임이 예상된다. 비내 또는 직접적인 서골비 둘 모두를 통한 이러한 용량은 서골비 기관을 통해서 중재되는 것들과 다른 전신 효과를 유발시킬 어떠한 수준 보다 아주 낮다.

[0109] 서골비 투여된 16 α , 17 α -에폭시-10 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온의 신속한 개시 때문에, 화합물은, 필요에 따라서, 예를 들어, 고열 홍조 개시의 개별적 감지시에 즉각적으로 투여되어 고열 홍조의 증상을 완화 및 경감시킬 수 있음이 예상된다. 화합물은 하루 전체에 걸쳐서 예정된 양상으로, 예컨대, 약 2 회/일 내지 8 회/일, 예를 들어, 약 3회/일 내지 5회/일, 예컨대, 4회/일로 투여되어 고열 홍조의 발생을 방지할 수 있음이 예상된다. 그러한 예정된 투여는 일정한 스케줄, 예를 들어 오전 8시, 정오, 오후 4시 및 오후 8시(4회/일 투여의 경우), 투여의 회수가 시험되는 환자 또는 증상 집단에서의 고열 홍조의 생체리듬과 상호 관련되는 불규칙적인 스케줄로의 투여일 수 있다. 따라서, 예를 들어, 투여는 오전 9시, 오후 3시, 오후 5시, 및 오후 7시(또한, 4회/일의 경우)이어서, 고열 홍조의 발생 빈도가 가장 높은 때에 가장 많이 투여할 수 있다. 물론, 예정된 투여가 이용되는 경우에도, 고열 홍조가 아직 있다면 필요에 따라서 화합물을 투여하는 것이 가능하다.

[0110] 상기 설명이 본 발명의 구체예에 관련되어 있지만, 본 발명의 다른 및 추가의 구체예가 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 고안될 수 있으며, 본 발명의 범위는 첨부된 특허청구범위에 의해서 결정된다.