



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0051689
(43) 공개일자 2020년05월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/138 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 47/06 (2017.01)
A61K 47/08 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/14 (2017.01)
A61K 47/20 (2017.01) A61P 15/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0014 (2013.01)
A61K 31/138 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7009528
- (22) 출원일자(국제) 2018년09월10일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년04월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/050197
- (87) 국제공개번호 WO 2019/051370
국제공개일자 2019년03월14일
- (30) 우선권주장
62/556,799 2017년09월11일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
아토사 테라퓨틱스, 인크.
미국 98104 워싱턴주 시애틀 스프링 스트리트 107
- (72) 발명자
웨이 스티븐 씨.
미국 98104 워싱턴주 시애틀 스프링 스트리트 107
쿠시와하 아바드헤쉬 에스.
미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 아파트먼트
166 토레이 블러프 드라이브 12710
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

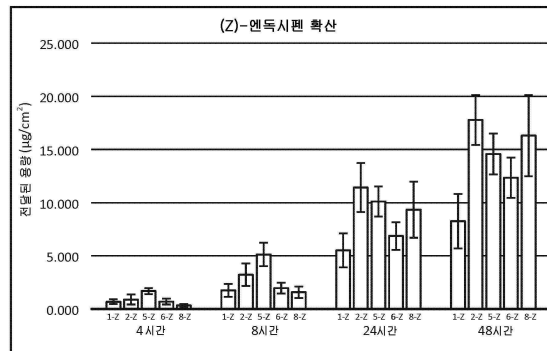
전체 청구항 수 : 총 55 항

(54) 발명의 명칭 국소 조성물 및 치료 방법

(57) 요약

본 개시는 엔독시펜, 및 이의 염 및 용매화물을 포함하는 신규한 국소 조성물 및 상기 조성물의 제조 방법을 개시한다. 엔독시펜을 포함하는 안정적인 국소 조성물을 제조하기 위해 특정 화합물이 배합되었다. 본 개시는 또한 호르몬 의존성 유방 및 호르몬 의존성 생식관 질환의 치료 방법을 제공한다.

대표도 - 도2d



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/06 (2013.01)
A61K 47/08 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/14 (2013.01)
A61K 47/20 (2013.01)
A61P 15/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

키사크 에드워드 티.

미국 92101 캘리포니아주 샌디에고 아파트먼트 406
케트너 블라바드 1202

뉴샘 존 엠.

미국 92037 캘리포니아주 라호야 포워드 스트리트
528

(30) 우선권주장

62/556,884	2017년09월11일	미국(US)
62/556,920	2017년09월11일	미국(US)
62/624,787	2018년01월31일	미국(US)
62/693,885	2018년07월03일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

투여를 필요로 하는 피험체에게 투여하기 위한 국소 조성물로서, 상기 조성물은

- a. 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물;
- b. 제1 화합물; 및
- c. 제2 화합물

을 포함하고;

제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 국소 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 DMSO, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함하는 국소 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함하는 국소 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 화합물 및 제2 화합물의 총 농도는 국소 조성물의 최대 약 95%, 최대 약 90%, 최대 약 85%, 최대 약 80%, 최대 약 75%, 최대 약 70%, 최대 약 65%, 최대 약 60%, 최대 약 55%, 최대 약 50%, 최대 약 45%, 최대 약 40%, 최대 약 35%, 최대 약 30%, 최대 약 25%, 최대 약 20%, 최대 약 15%, 최대 약 10%, 또는 최대 약 5% w/w인 국소 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 화합물 및 제2 화합물의 총 농도는 조성물의 10% 내지 90% w/w 범위인 국소 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 화합물의 총 농도는 국소 조성물의 10% 내지 90%(w/w) 범위이고; 제2 화합물의 총 농도는 국소 조성물의 5% 내지 80%(w/w) 범위인 국소 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:9 내지 9:1 범위인 국소 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:4 내지 4:1 범위인 국소 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:2 내지 2:1 범위인 국소 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 약 1:1인 국소 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물은 (a) 최종 조성물 중 총 엔독시펜에 대하여 적어도 40%의 (Z)-엔독시펜 유리 염기(w/w); 또는 (b) 99:1 내지 1:99, 90:10 내지 10:90, 85:15 내지 15:85, 80:20 내지 20:80, 75:25 내지 25:75, 70:30 내지 30:70, 65:35 내지 35:65, 60:40 내지 40:60, 55:45 내지 45:55 및 약 50:50 범위의 Z:E 비의 (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜을 포함하는 국소 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 0.01% 내지 20%(w/w)의 엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 엔독시펜 염은 엔독시펜 글루코네이트, 엔독시펜 HCl 또는 엔독시펜 시트레이트, 또는 이의 용매화물인 국소 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

a. 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물;

b. 제1 화합물; 및

c. 제2 화합물

을 포함하며;

제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 팜유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 국소 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

a. 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물;

b. 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및

c. DMSO, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 팜유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드

리드, 카프틸산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함하는 제2 화합물

을 포함하는 국소 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하고;
- b. 제1 화합물은 DMSO를 포함하며;
- c. 제2 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프틸산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프틸산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함하는 국소 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물 0.01% 내지 10%(w/w);
- b. 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르 10% 내지 90%(w/w)를 포함하는 제1 화합물;
- c. DMSO, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프틸산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프틸산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제 5% 내지 80%(w/w)를 포함하는 제2 화합물

을 포함하는 국소 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물;
- b. 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물;
- c. 이소프로판올 및 광유를 포함하는 제2 화합물

을 포함하는 국소 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물;
- b. 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물;
- c. 이소프로판올 및 카프틸산/카프르산 글리세리드를 포함하는 제2 화합물

을 포함하는 국소 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물;
- b. 10% 내지 90%(w/w)의 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물;
- c. 5% 내지 30%(w/w)의 이소프로판올; 10% 내지 80%(w/w)의 카프틸산/카프르산 트리글리세리드 또는 광유, 또는

들다를 포함하는 제2 화합물
을 포함하는 국소 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물;
 - b. 10% 내지 90%(w/w)의 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물;
 - c. 5% 내지 30%(w/w)의 이소프로판올; 25% 내지 45%(w/w)의 카프틸산/카프르산 트리글리세리드; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 광유를 포함하는 제2 화합물
- 을 포함하는 국소 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물;
 - b. 15% 내지 45%(w/w)의 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물;
 - c. 5% 내지 15%(w/w)의 이소프로판올; 25% 내지 45%(w/w)의 카프틸산/카프르산 트리글리세리드; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 광유를 포함하는 제2 화합물
- 을 포함하는 국소 조성물.

청구항 24

표 4의 샘플 번호 1 내지 8 및 샘플 번호 11 내지 14 중 어느 하나를 포함하는 국소 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용되는 부형제를 더 포함하는 국소 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 증점제, 침투 향상제, 에몰리언트, 계면 활성제, 산화 방지제, 항균제, 피부 관리 활성제, 제어 방출제, 또는 이들의 조합을 더 포함하는 국소 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제를 더 포함하는 국소 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 제2 치료제는 비칼루타미드, 엔잘루타미드, 아비라테론 아세테이트, 종양학 약물, 예컨대 항신생물제, 예컨대 카페시타빈(Xeloda), 카보플라틴(Paraplatin), 시스플라틴(Platinol), 시클로포스파미드(Neosar), 도세탁셀(Docefrez, Taxotere), 독소루비신(Adriamycin), 폐길화 리포솜 독소루비신(Doxil), 에피루비신(Ellence), 플루오로우라실(5-FU, Adrucil), 겐시타빈(Gemzar), 메토티렉세이트(다수의 브랜드명), 파클리탁셀(Taxol), 단백질 결합 파클리탁셀(Abraxane), 비노렐빈(Navelbine), 에리볼린(Halaven), 익사베필론(Ixempra), 고세렐린 아세테이트, 트라스투주맵, 아도-트라스투주맵(ado-trastuzumab), 베마시주맵, 에버몰리무스, 체크포인트 억제제[예컨대 렘브롤리주맵(Keytruda™), 니볼루맵(Opdivo™), 아테졸리주맵(Tecentriq™), 더발루맵(Imfinzi™) 및 아벨루맵(Bavencio™)] 및 ABC 결합 카세트 리포터(ABC-binding cassette reporter)의 억제제, 예컨대 BCRP 억제제 및 P-gp 억제제로 이루어진 군에서 선택되는 국소 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 조성물은 함수량이 1% 미만이거나, 또는 상기 조성물은 유전율이 50 미만이거나, 또는 둘다인 국소 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 18 개월 동안 주위 온도에서 안정한 국소 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물이 0.01 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg 및 200 mg의 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물의 단위 용량으로 제제화되는 국소 조성물.

청구항 32

호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관(reproductive tract) 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따른 국소 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환은 양성 유방 질환, 증식증, 이형성(atypia), 비정형 유관 증식증(atypical ductal hyperplasia), 비정형 소엽 증식증(atypical lobular hyperplasia), 증가된 유방 밀도, 여성형 유방, 맥쿤-올브라이트 증후군, 성조숙증, DCIS, LCIS, 유방암, 자궁내막암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 질암 또는 외음부암인 치료 방법.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 피험체는 전립선암을 가지며; 피험체는 화학요법을 개시했거나 또는 개시하려고 하는 치료 방법.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환을 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체는 타목시펜 불응성 또는 타목시펜 내성인 치료 방법.

청구항 36

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물을 0.01 mg 내지 200 mg 범위의 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물의 단위 용량으로 피험체에게 투여하는 치료 방법.

청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물을 0.01 mg 내지 100 mg 범위의 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물의 단위 용량으로 피험체에게 투여하는 치료 방법.

청구항 38

제32항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물을 2.0 mg, 6 mg 및 10 mg의 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물의 용량으로 피험체에게 투여하는 치료 방법.

청구항 39

제32항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물을 유방당 1.0 mg, 3.0 mg 및 5 mg의 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물의 용량으로 피험체에게 투여하는 치료 방법.

청구항 40

제32항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 조성물을 1 일 1 회, 1 일 2 회, 1 일 3 회, 1 일 4 회, 격일로, 주 2 회, 매주, 2 주 1 회, 1 개월에 2 회, 매달, 분기별로, 6 개월에 1 회, 또는 매년 투여하는 치료 방법.

청구항 41

제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물의 투여는, 피험체의 혈장 엔독시펜을 ≤ 30 nM의 항정 상태 수준으로 유지시키는 치료 방법.

청구항 42

제32항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 조성물을 단독으로 또는 제2 치료제와 조합하여 피험체에게 투여하는 치료 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 제2 치료제는 비칼루타미드, 엔잘루타미드, 아비라테론 아세테이트, 종양학 약물, 예컨대 항신생물제, 예컨대 카페시타빈(Xeloda), 카보플라틴(Paraplatin), 시스플라틴(Platinol), 시클로포스파미드(Neosar), 도세탁셀(Docefrez, Taxotere), 독소루비신(Adriamycin), 폐길화 리포솜 독소루비신(Doxil), 에피루비신(Ellence), 플루오로우라실(5-FU, Adrucil), 겐시타빈(Gemzar), 메토티렉세이트(다수의 브랜드명), 파클리탁셀(Taxol), 단백질 결합 파클리탁셀(Abraxane), 비노렐빈(Navelbine), 에리볼린(Halaven), 익사베필론(Ixempra), 고세렐린 아세테이트, 트라스투주맵, 아도-트라스투주맵, 베바시주맵, 에버롤리무스, 체크포인트 억제제[예컨대 켈브롤리주맵(Keytruda™), 니볼루맵(Opdivo™), 아테졸리주맵(Tecentriq™), 더발루맵(Imfinzi™), 아벨루맵(Bavencio™)] 및 ABC 결합 카세트 리포터의 억제제, 예컨대 BCRP 억제제 및 P-gp 억제제로 이루어진 군에서 선택되는 치료 방법.

청구항 44

제32항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물을 1차 요법, 선행보조요법(neo-adjuvant therapy) 또는 보조 요법으로서 투여하는 치료 방법.

청구항 45

국소 조성물의 제조 방법으로서,

- a. 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물;
- b. 제1 화합물; 및
- c. 제2 화합물

을 배합하는 것을 포함하고;

제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 팜유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되며;

국소 조성물이 투명 균질한 용액으로 배합될 때까지, 국소 조성물을 교반하는 제조 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 국소 조성물은 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기 또는 이의 염을 포함하며; 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:9 내지 9:1, 1:4 내지 4:1, 1:3 내지 3:1, 1:2 내지 2:1, 및 약 1:1 범위인 제조 방법.

청구항 47

제45항 또는 제46항에 있어서, 국소 조성물은 적어도 18 개월 동안 안정한 제조 방법.

청구항 48

제45항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물을 부형제와 더 배합하는 제조 방법.

청구항 49

제45항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 부형제는 증점제, 침투 향상제, 에몰리언트, 계면 활성제, 산화 방지제, 항균제, 피부 관리 활성제, 제어 방출제, 또는 이들의 조합인 제조 방법.

청구항 50

호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 피험체에서의, 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환의 치료 또는 예방을 위한 키트로서, (a) 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 조성물; (b) 조성물을 수용하는 밀봉 용기; 및 (c) 조성물의 사용을 위한 지시서를 포함하는 키트.

청구항 51

제50항에 있어서, 조성물을 투여하기 위한 수단을 더 포함하는 키트.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서, 비칼루타미드, 엔잘루타미드, 아비라테론 아세테이트, 종양학 약물, 예컨대 항신 생물제, 예컨대 카페시타빈(Xeloda), 카보플라틴(Paraplatin), 시스플라틴(Platinol), 시클로포스파미드(Neosar), 도세탁셀(Docefrez, Taxotere), 독소루비신(Adriamycin), 폐길화 리포솜 독소루비신(Doxil), 에피루비신(Ellence), 플루오로우라실(5-FU, Adrucil), 겐시타빈(Gemzar), 메토티렉세이트(다수의 브랜드명), 파클리탁셀(Taxol), 단백질 결합 파클리탁셀(Abraxane), 비노렐빈(Navelbine), 에리블린(Halaven), 익사베필론(Ixempra), 고세렐린 아세테이트, 트라스투주맵, 아도-트라스투주맵, 베바시주맵, 에버롤리무스, 체크포인트 억제제[예컨대 켈브롤리주맵(Keytruda™), 니볼루맵(Opdivo™), 아테졸리주맵(Tecentriq™), 더발루맵(Imfinzi™), 아벨루맵(Bavencio™)] 및 ABC 결합 카세트 리포터의 억제제, 예컨대 BCRP 억제제 및 P-gp 억제제로 이루어진 군에서 선택되는 제2 치료제를 더 포함하는 키트.

청구항 53

호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 사용이, 제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 따른 키트에 제공된 조성물을 키트에 제공된 지시서에 따라 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 54

호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료를 위한, 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 국소 조성물의 용도로서, 사용이

- a. 피험체에게 타목시펜을 포함하는 제1 조성물을 투여하는 단계;
- b. 피험체로부터 얻어진 시험 샘플 내 피험체의 타목시펜-대사산물 프로파일을 결정하거나 또는 결정 완료하는 단계;
- c. 피험체의 혈장 엔독시펜 수준이, 기준 타목시펜-대사산물 프로파일 중 혈장 엔독시펜의 수준에 비교하여 피험체의 타목시펜-대사산물 프로파일을 기준으로 하여 낮은지 여부를 결정하거나 또는 결정 완료하는 단계; 및
- d. 국소 조성물을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 용도.

청구항 55

제54항에 있어서, 국소 조성물의 투여 후, 피험체의 혈장 엔독시펜 수준이 ≤ 30 nM의 항정 수준으로 유지되는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본원은 2017년 9월 11일에 출원된 미국 특허 출원 번호 62/556,884; 2017년 9월 11일에 출원된 미국 특허 출원 번호 62/556,920; 2017년 9월 11일에 출원된 미국 특허 출원 번호 62/556,799; 2018년 1월 31일에 출원된 미국 특허 출원 번호 62/624,787; 및 2018년 7월 3일에 출원된 미국 62/693,885의 이익을 청구하며; 이들 각각의 개시 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 유방암은 단연 여성에게 가장 흔한 형태의 암이며, 인간의 암 사망의 두번째 주요 원인이다. 유방암 진단 및 치료의 발전에도 불구하고, 이 질병의 유병률은 1940년 이후 매년 약 1%의 비율로 꾸준히 증가하고 있다. 오늘날, 북미에 사는 여성이 평생 유방암에 걸릴 가능성은 8명 중 1명이다. 유방암 이외에도 많은 여성들에게 영향을 미치는 다른 유방 질환에는 양성, 그러나 전암성 병변, 예컨대 유관 증식증, 소엽 증식, 비정형 유관 증식증 및 비정형 소엽 증식증이 포함된다.

[0004] 유방암 치료를 위한 현재의 모범 사례는 유방조영술로 유방암을 진단한 다음, 환자를 수술, 방사선 요법 및 화학 요법으로 치료하는 것이다. 유방조영술의 현재의 광범위한 사용은 유방암의 검출을 향상시켰다. 유방암은 여성보다 남성의 경우 약 100 배 덜 일반적이지만, 남성의 유방암 사망 위험은 1,000명 중 약 1명이다. 약 2,470 개의 새로운 침습성 유방암 사례가 남성에서 진단될 것이며, 약 460명의 남성이 유방암으로 사망할 것이다. American Cancer Society는 2017년에 255,180개의 새로운 유방암 사례가 남녀 모두에서 진단될 것이며 41,070 명의 피험체가 유방암으로 사망할 것으로 추정한다. 그럼에도 불구하고, 유방암으로 인한 사망률은 여성 10만명당 약 21명, 남성 10만명당 0.4명으로 상대적으로 변동이 없다. 치료 옵션과 생존율이 심각하게 한정되어 있는 경우, 너무 자주, 극단적으로 진행된 단계에서 유방암이 발견되는 경우가 있다.

[0005] 유방암에는 유방 세포의 악성 종양이 포함된다. 유방암에는 여러가지 유형이 있다. 예시적인 유방암은 유관내암, 소엽내암, 침습성(또는 침윤성) 유관암, 침습성(또는 침윤성) 소엽암, 염증성 유방암, 삼중 음성 유방암, ER+ 유방암, HER2+ 유방암, 아테노이드 낭포성(또는 선암성) 암종, 저급 샘종 암종, 수질성 암종, 점액성(또는 콜로이드) 암종, 유두 암종, 관상 암종, 화생암종 및 미세유두 암종을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 단일 유방 종양은 이러한 유형의 조합이거나 침습성 및 내암의 혼합일 수 있다.

[0006] 타목시펜은 내분비 반응성 유방암, 즉, 호르몬 의존성 또는 호르몬 민감성 유방암을 가진 여성의 치료에 사용되는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제이다. 주로 타목시펜의 경구 전달을 통한 보조 요법은 혈관 운동 증상, 예컨대 홍조 및 생식관(부인과) 암과 같은 일부 피험체에서의 심각한 부작용을 갖는 것으로 알려져 있다. 환자 순응도는 타목시펜 요법에서 여전히 문제가 된다. 또한, 보조 타목시펜 치료를 받은 개인의 대다수는 약물에 반응하지 않으며, 환자의 30-50%가 이어서 질병으로 사망한다.

[0007] 타목시펜의 활성 대사산물, 엔독시펜으로의 전환 감소를 유발하고 타목시펜 효능을 감소시키고 약물에 대한 내성을 증가시키기 위해, 몇몇 시토크롬 P450(CYP) 돌연변이가 제안되었다. 지금까지, CYP2D6의 140개 이상의 대립 유전자 변이체가 기술되었으며, 이들 중 상당 부분은 암호화된 효소의 활성이 감소되거나 부재하는 것과 관련이 있다. 운반된 대립 유전자의 조합에 기초하여, 각각의 개별 피험체는 혈청 엔독시펜 수준에서의 편차를 반영하는 4가지 표현형군: 불량 대사기(PM), 중간 대사기(IM), 광범위한 대사기(EM) 및 초고속 대사기(UM) 중 하나로 분류될 수 있다. 그러나, CYP 유전자형의 변화는 무려 피험체의 50%에서 관찰되는 타목시펜 내성 및 감소된 엔독시펜 수준을 충분히 설명하지 못 한다.

[0008] 따라서, 다양한 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERD)(예컨대 탈록시펜, 토레미펜 및 타목시펜의 활성 대사물 질인 아피록시펜)(미국 특허 제7,485,623호; 제7,507,769호; 제7,704,516호; 제7,786,172호; 제7,968,532호; 및 제8,048,927호 참조), 엔독시펜(US9333190; 미국 특허 제9,220,680호; 제9,090,640호; 및 제9,200,045호; 미국 공개 번호 2009/0291134 및 US20100112041 참조) 및 그들의 유도체(미국 특허 제8,063,249호; 미국 공개 번호 2015/0080339 및 2014/0193334 참조), 폴베스트란트와 같은 선택적 에스트로겐 수용체 하향 조절제(SERD), 및 엑세메스탄, 레트로졸 및 아나스트로졸과 같은 아로마타제 억제제(AI)를 포함하는, 유방암 치료를 위한 타목시펜에 대한 여러 대안이 개발되고 있다.

- [0009] (Z)-엔독시펜은 타목시펜의 임상 효능을 담당하는 주요 활성 대사산물인 것으로 널리 인정되고 있다. 엔독시펜의 히드로클로라이드 및 시트레이트 염은 당업계에서 주로 경구 투여용으로 알려져 있으며, 현재 전이성 암에 대해 평가되고 있다(예컨대, Fauq et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010) 3036-3038; Stearns et al., J. Natl. Cancer Inst. Vol 95, No. 23, 2003; 미국 공개 번호 2009/0291134 및 2010/0112041; 임상 시험 정부 식별자 번호 NCT01273168 및 NCT02311933; Goetz et al., 2015, San Antonio Cancer Symposium; Ahmad et al., Clinical Pharmacology & Therapeutics, 88 (6) 814-817, 2010; 및 J Clin. Oncol. 30, 2012 (suppl; abstr 3089) 참조).
- [0010] 국소 엔독시펜은 타목시펜으로 관찰되는 것과 같은 전신 부작용을 줄이거나 제거하면서 국소 치료 이익을 얻을 수 있는 가능성을 제공한다. 그러나, 피부는 약물 투과에 대한 중요한 장벽이며, 수십 년에 걸친 상당한 연구에도 불구하고, 경피 또는 국소 약물 전달의 성공은 상업적으로 입수가 가능한 적은 수의 경피/국소 약물을 갖는 대부분의 친유성 약물로 상당히 한정되어 있다. 국소 또는 경피 제형과 관련된 다양한 상호작용은 약물-피부 상호작용, 약물-비히클 상호작용 및 비히클-피부 상호작용을 포함하여 국소 제형으로부터 활성 성분의 방출에 영향을 미칠 수 있다(Robert, M.S., Structure-permeability considerations in percutaneous absorption. In Prediction of Percutaneous Penetration. ed. by R. C. Scott et al., vol. 2, pp. 210-228, IBC Technical Services, London, 1991). 또한, 다양한 인자가 활성 성분, 비히클, pH 및 비히클 중 활성제의 피부에 대한 상대적 용해도를 포함하는 흡수 속도 및 침투 깊이에 영향을 미칠 수 있다(Ostrenge J. et al., Significance of vehicle composition I: relationship between topical vehicle composition, skin penetrability, and clinical efficacy, Journal of Pharmaceutical Sciences, 60: 1175-1179 (1971)). 보다 구체적으로, 투과성은 용해도, 크기 및 전하와 같은 약물 속성 뿐만 아니라, 약물 용해 속도, 확산성, 접착력 및 막 투과성을 변경하는 능력과 같은 비히클 속성에 의해서도 서로 영향을 받을 수 있다.
- [0011] 피부에 적용되는 엔독시펜 제제에 대한 사전 연구는 거의 없다(Lee et al., Cancer Chemother Pharmacol 2015, 76:1235-1246; Breast Cancer (Dove Med Press) 2011, 3:61-70; 및 Mah et. Al., Int J Pharm 2013, 441:433-440). (Z)-엔독시펜은 수성 조건에서 일반적으로 약 1:1 비의 평형으로 유지되는, 이의 불활성 및 유해한 형태인 (E)-이성체로 전환된다. Ahmad 등은 또한 엔독시펜 유리 염기 및 염의 지질 복합체를 포함하는 특정 오일 및 하이드로알콜성 겔 및 용액을 개시하지만(미국 특허 공개 제20100112041호), (Z)-엔독시펜에서 (E)-엔독시펜으로의 전환이 감소된 (Z)-엔독시펜, 및 이의 염 및 용매화물을 포함하는 새로운 국소 조성물, 및 이러한 조성물을 사용하는 호르몬 의존성 유방 및 생식관 질환의 치료 및/또는 예방 방법에 대한 의학적 요구가 여전히 충족되지 않았다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0012] 개시의 개요
- [0013] 본 개시의 목적은 엔독시펜, 및 이의 염 및 용매화물을 포함하는 신규한 국소 조성물을 제공하는 것이다.
- [0014] 본 개시의 다른 목적은 엔독시펜, 및 이의 염 및 용매화물의 국소, 경피, 경유두 및 관내 투여를 위한 신규한 국소 조성물을 제공하는 것이다.
- [0015] 본 개시의 다른 목적은 (Z)-엔독시펜, 및 이의 염 및 용매화물의 신규하고 안정한 조성물을 제공하는 것이다.
- [0016] 본 개시의 다른 목적은 낮은 전신 노출로 피부를 통해 기저 조직에 침투할 수 있는 엔독시펜, 및 이의 염 및 용매화물의 신규한 국소 조성물을 제공하는 것이다.
- [0017] 본 개시의 다른 목적은 엔독시펜, 및 이의 염 및 용매화물의 신규하고 안정한 조성물의 제조 방법을 제공하는 것이다.
- [0018] 본 개시의 다른 목적은 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0019] 따라서, 일양태에서, 본 개시는 투여를 필요로 하는 피험체에게 투여하기 위한 신규한 국소 조성물로서, 조성물이 (a) 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물; (b) 제1 화합물; 및 (c) 제2 화합물을 포함하며; 제1 화합물 및

제2 화합물은 상이하고, 각각은 디메틸 설펝시드(DMSO), 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 조성물에 관한 것이다.

- [0020] 특정 구체예에서, 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 DMSO, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함한다.
- [0021] 다른 구체예에서, 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함한다.
- [0022] 다양한 구체예에서, 제1 화합물 및 제2 화합물의 총 농도는 국소 조성물의 최대 약 95%, 최대 약 90%, 최대 약 85%, 최대 약 80%, 최대 약 75%, 최대 약 70%, 최대 약 65%, 최대 약 60%, 최대 약 55%, 최대 약 50%, 최대 약 45%, 최대 약 40%, 최대 약 35%, 최대 약 30%, 최대 약 25%, 최대 약 20%, 최대 약 15%, 최대 약 10%, 또는 최대 약 5% w/w이다.
- [0023] 다른 구체예에서, 제1 화합물 및 제2 화합물의 총 농도는 조성물의 10% 내지 90% w/w 범위이다.
- [0024] 또 다른 구체예에서, 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:9 내지 9:1 범위이다. 또 다른 구체예에서, 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:4 내지 4:1 범위이다. 추가의 구체예에서, 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:2 내지 2:1 범위이다. 다른 추가의 구체예에서, 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 약 1:1이다.
- [0025] 다른 구체예에서, 제1 화합물의 총 농도는 최종 조성물의 10% 내지 90%(w/w) 범위이고, 제2 화합물의 총 농도는 최종 조성물의 5% 내지 80%(w/w) 범위이다.
- [0026] 일부 구체예에서, 국소 조성물은 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함한다. 다른 구체예에서, 엔독시펜 염은 엔독시펜 글루코네이트, 엔독시펜 HCl 및 엔독시펜 시트레이트, 또는 이의 용매화물이다.
- [0027] 특정 구체예에서, 본 개시는 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물이 하기를 포함하는 국소 조성물에 관한 것이다: (a) 최종 조성물 중 총 엔독시펜에 대하여 적어도 40%의 (Z)-엔독시펜 유리 염기(w/w); 또는 (b) 99:1 내지 1:99, 90:10 내지 10:90, 85:15 내지 15:85, 80:20 내지 20:80, 75:25 내지 25:75, 70:30 내지 30:70, 65:35 내지 35:65, 60:40 내지 40:60, 55:45 내지 45:55, 및 약 50:50 범위의 Z:E 비의 (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜.
- [0028] 특정 구체예에서, 본 구체예의 국소 조성물은 하기를 포함한다: (a) 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; (b) 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; (c) 이소프로판올 및 광유를 포함하는 제2 화합물.
- [0029] 특정 구체예에서, 본 개시의 국소 조성물은 하기를 포함한다: (a) 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; (b) 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; (c) 이소프로판올 및 카프릴산/카프르산 글리세리드를 포함하는 제2 화합물.
- [0030] 일부 구체예에서, 본 개시의 국소 조성물은 하기를 포함한다: (a) 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; (b) 15% 내지 45%(w/w)의 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; (c) 5% 내지 30%(w/w)의 이소프로판올; 25% 내지 45%(w/w)의 카프릴산/카프르산 트리글리세리드; 및 (d) 100%(w/w)까지 충분한량의 광유를 포함하는 제2 화합물.
- [0031] 다른 구체예에서, 본 개시의 국소 조성물은 표 4의 샘플 번호 1 내지 8 및 샘플 번호 11 내지 14 중 어느 하나를 포함한다.
- [0032] 본 개시의 양태에서, 국소 조성물은 함수량이 1% 미만이거나 또는 국소 조성물은 유전율이 50 미만이거나, 또는

둘다이다.

- [0033] 다른 양태에서, 국소 조성물은 제2 치료제를 더 포함한다. 다양한 구체예에서, 제2 치료제는 비칼루타미드, 엔잘루타미드, 아비라테론 아세테이트, 중앙화 약물, 예컨대 항신생물제, 예컨대 카페시타빈(Xeloda), 카보플라틴(Paraplatin), 시스플라틴(Platinol), 시클로포스파미드(Neosar), 도세탁셀(Docefrez, Taxotere), 독소루비신(Adriamycin), 폐길화 리포솜 독소루비신(Doxil), 에피루비신(Ellence), 플루오로우라실(5-FU, Adrucil), 겐시타빈(Gemzar), 메토틱렉세이트(다수의 브랜드명), 파클리탁셀(Taxol), 단백질 결합 파클리탁셀(Abraxane), 비노렐빈(Navelbine), 에리볼린(Halaven), 익사베필론(Ixempra), 고세렐린 아세테이트, 트라스투주맵, 아도-트라스투주맵, 베바시주맵, 에버롤리무스, 체크포인트 억제제[예컨대 켈브롤리주맵(Keytruda™), 니볼루맵(Opdivo™), 아테졸리주맵(Tecentriq™), 더발루맵(Imfinzi™) 및 아벨루맵(Bavencio™)] 및 ABC 결합 카세트 리포터의 억제제, 예컨대 BCRP 억제제 및 P-gp 억제제로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0034] 일부 구체예에서, 본 개시의 국소 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제를 더 포함한다.
- [0035] 다른 양태에서, 본 개시의 국소 조성물은 증점제, 침투 향상제, 에몰리언트, 계면 활성제, 산화 방지제, 향균제, 제어 방출제, 피부 관리 활성제, 또는 이들의 조합을 더 포함한다.
- [0036] 양태에서, 본 개시는 본원에 개시된 국소 조성물의 안정성에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 국소 조성물은 적어도 18 개월 동안 주위 온도에서 안정하다.
- [0037] 일양태에서, 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물은 0.01 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg 및 200 mg의 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물의 단위 용량으로 제제화된다.
- [0038] 다른 양태에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 본원에 개시된 국소 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환은 양성 유방 질환, 증식증, 이형성, 비정형 유관 증식증, 비정형 소엽 증식증, 증가된 유방 밀도, 여성형 유방, 맥쿤-올브라이트 증후군, 성조숙증, DCIS, LCIS, 유방암, 자궁내막암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 질암 또는 외음부암이다. 일부 구체예에서, 피험체는 전립선암을 가지며; 피험체는 여성형 유방을 갖거나 또는 가질 위험이 있거나; 또는 피험체는 화학요법을 개시했거나 또는 개시하려고 한다.
- [0039] 일양태에서, 본 개시는 본원에 개시된 국소 조성물에 의해 이익을 받는 환자 집단에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환을 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체는 타목시펜 불응성 또는 타목시펜 내성인 치료 방법에 관한 것이다.
- [0040] 일부 구체예에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물을 0.01 mg 내지 200 mg 범위의 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물의 단위 용량으로 피험체에게 투여하는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0041] 다른 구체예에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물을 0.01 mg 내지 100 mg 범위의 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물의 단위 용량으로 피험체에게 투여하는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0042] 또 다른 구체예에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물을 2.0 mg, 6 mg 및 10 mg의 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물의 용량으로 피험체에게 투여하는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0043] 또 다른 구체예에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물을 유방당 1.0 mg, 3.0 mg 및 5 mg의 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물의 용량으로 피험체에게 투여하는 치료 방법에 관한 것이다.

- [0044] 다른 양태에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 조성물의 피험체에 투여가피험체의 혈장 엔독시펜을 ≤ 30 nM의 항정 상태 수준으로 유지시키는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0045] 일양태에서, 본 개시는 (a) 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물; (b) 제1 화합물; 및 (c) 제2 화합물을 배합하는 것을 포함하는 국소 조성물의 제조 방법으로서; 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되며; 조성물이 투명 균질한 용액으로 배합될 때까지 조성물을 교반하는 제조 방법을 제공한다.
- [0046] 양태에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 피험체에서의, 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환의 치료 또는 예방을 위한 키트로서, 하기를 포함하는 키트를 제공한다: (a) 엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; (b) 조성물을 수용하는 밀봉 용기; 및 (c) 조성물의 사용을 위한 지시서.
- [0047] 일양태에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 사용이 키트에 제공된 지시서에 따라 본원에 개시된 키트에 제공된 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0048] 다른 양태에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료를 위한 본원에 개시된 국소 조성물의 용도로서, 사용이 (a) 피험체에게 타목시펜을 포함하는 제1 조성물을 투여하는 단계; (b) 피험체로부터 얻어진 시험 샘플 내 피험체의 타목시펜-대사산물 프로파일을 결정하거나 결정된 상기 프로파일을 갖는 단계; (c) 피험체의 혈장 엔독시펜 수준이 기준 타목시펜-대사산물 프로파일 중 혈장 엔독시펜의 수준에 비교하여 피험체의 타목시펜-대사산물 프로파일을 기준으로 하여 낮은지 여부를 결정하거나 또는 결정 완료하는 단계; 및 (d) 국소 조성물을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하고; 조성물은 타목시펜을 포함하지 않는 용도를 제공한다. 일부 구체예에서, 국소 조성물의 투여 후, 피험체의 혈장 엔독시펜 수준은 ≤ 30 nM의 항정 수준으로 유지된다.

도면의 간단한 설명

[0049] 본 개시의 상기 양태 및 많은 수반되는 이점들은 첨부 도면들과 관련하여 하기의 상세한 설명을 참조하여 더 잘 이해되는 것처럼, 더 쉽게 이해될 것이다.

도 1은 타목시펜의 엔독시펜 및 다른 대사산물의 대사 경로를 도시한 도면이다. 4-히드록시타목시펜의 혈장 농도는 N-데스메틸 타목시펜의 혈장 농도에 비해 낮으며, 이는 시토크롬 P450 3A4(CYP3A4)에 의한 N-데스메틸 타목시펜으로의 N-데메틸화 후 시토크롬 P450 2D6(CYP2D6)에 의한 히드록실화를 통한 모약물의 대사에 대한 1차 경로를 시사한다.

도 2는 다양한 국소 조성물이 피부(표피 및 진피)층 내로 그리고 이를 가로질러 확산될 수 있는 능력이 제공되는, Franz 확산 세포 장치를 사용하여 수행된 피부 투과 연구의 결과를 도시한다. 도 2A 및 2B는 표피 및 진피 내로 그리고 피부 조직을 가로지른 기저 용액으로의 (E)-엔독시펜의 확산을 나타낸다. 도 2C 및 2D는 표피 및 진피 내로 그리고 피부 조직을 가로지른 기저 용액으로의 (Z)-엔독시펜의 확산을 도시한다.

도 3은 실시예 9에 기재된 바와 같이 위약(0 mg/유방/일), 1 mg/유방/일(총 2 mg/일), 3 mg/유방/일(6 mg/일), 또는 5 mg(10 mg/일) 국소 엔독시펜이 투여된 피험체에서의, 혈장 엔독시펜 수준이 ≥ 2 ng/mL인 혈장 샘플의 수를 보여준다. 각각의 투여군의 각 피험체로부터의 샘플을 분석하여 퀘스트 실험실에 의해 혈장 엔독시펜 수준을 결정하였다. 엔독시펜 분석물 감도 수준이 0.15 ng/mL인 타목시펜-대사산물 LCMS/MS 분석.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0050] 상세한 설명
- [0051] 본원에서 사용되는 바의 용어 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 달리 지시하지 않는 한 복수에 대한 지칭을 포함한다.
- [0052] 본원에서 사용되는 용어 "활성 약학 성분", "활성 성분", "API", "약물 물질", "활성제" 또는 "치료제"는 약학

조성물에서 약학적으로 활성인 화합물(들)을 지칭하는 데에 상호교환적으로 사용될 수 있다. 이는 실질적으로 또는 완전히 약학적으로 불활성인 부형제와 같은 조성물 중 다른 성분과 대조적이다. 본원에서 사용되는 바의 치료제는 유리 염기 및 이의 염, 전구약물 및 대사산물로서 활성 화합물을 포함한다. 본원에서 사용되는 바의 용어 "약물"은 사람 또는 다른 동물에서 질병의 진단, 치유, 완화, 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화합물을 의미하고, "약물 물질"은 API를 포함하는 완제품을 의미한다.

- [0053] 본원에서 사용되는 바의 "보조 요법"은 1차 요법을 따르고 재발의 위험이 있는 피험체에게 투여되는 요법을 지칭한다. 예컨대 타목시펜을 사용하는 유방암 또는 생식관암의 경우의 보조 전신 요법은 일반적으로 재발을 지연시키거나 생존을 연장시키거나 피험체를 치유하기 위해 1차 요법 직후에 시작된다.
- [0054] 본원에서 사용되는 바의 용어 "타목시펜"은 (Z)-2-[4-(1,2-디페닐-1-부테닐)페녹시]-N,N-디메틸에탄아민을 지칭한다. 타목시펜은 또한 E-이성체 또는 E-이성체와 Z-이성체의 조합을 지칭할 수 있다.
- [0055] 상호교환적으로 사용되는, 본원에서 사용되는 바의 용어 "4-히드록시타목시펜", "아피목시펜" 및 "4-OHT"는 4-1-[4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐]-2-페닐부트-1-에닐]페놀을 지칭한다.
- [0056] 본원에서 사용되는 바의 용어 "클로미펜"은 2-[4-(2-클로로-1,2-디페닐에테닐)페녹시]-N,N-디메틸에탄아민을 지칭한다.
- [0057] 본원에서 사용되는 바의 용어 "드롤록시펜"은 3-[(IE)-1-[4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐]-2-페닐-1-부테닐]페놀을 지칭한다.
- [0058] 본원에서 사용되는 바의 용어 "엔독시펜"은 4-히드록시-N-데스메틸-타목시펜을 지칭한다.
- [0059] 본원에서 사용되는 바의 용어 "랄록시펜"은 [6-히드록시-2-(4-히드록시페닐)벤조[b]티엔-3-일][4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]-페닐]메탄올을 지칭한다.
- [0060] 본원에서 사용되는 바의 용어 "토레미펜"은 2-[4-(1Z)-4-클로로-1,2-디페닐-1-부테닐]페녹시]-N,N-디메틸에탄아민을 지칭한다.
- [0061] 본원에서 사용되는 바의 용어 "플베스트란트"는 7a-[9-(4,4,5,5,5-펜타플루오로펜틸설피닐)노닐]오에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17β-디올(7a, 17β)-7-{9-[(4,4,5,5,5-펜타플루오로펜틸)설피닐]노닐}에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17-디올 또는 ICI 182,780을 지칭한다.
- [0062] 본원에서 사용되는 바의 용어 "아나스트로졸"은 2,2'-[5-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일메틸)-1,3-페닐렌]비스(2-메틸프로판나트릴)을 지칭한다.
- [0063] 본원 및 청구 범위에 사용되는 바의 용어 "포함하는", "함유하는" 및 "포함시키는"은 포괄적이고 개방적인 것이며, 언급되지 않은 추가의 요소, 구성 성분 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 따라서, "포함하는" 및 "포함시키는"이라는 용어는 보다 한정적인 용어 "구성되는" 및 "실질적으로 구성되는"을 포함한다.
- [0064] 본원에서 사용되는 바의 용어 "제형"은 본 개시의 화합물 또는 조성물이 환자에게 전달되는 형태를 의미한다. 제형은 이의 투여 또는 전달 경로, 예컨대 국소, 경피, 경유두 및 관내 전달(이에 한정되지 않음)에 적절한 임의의 형태의, 피험체에게 전달되는 본 개시의 화합물 또는 조성물을 지칭한다.
- [0065] 본원에서 사용되는 바의 용어 "조합 요법"은 적어도 1종의 임의의 예방제, 치료제 또는 치료와 조합된 본원에 기재된 본 발명의 조성물의 용도를 지칭한다. 조합은 본원에 개시된 본 발명의 조성물과 동일한 조성물(예컨대, 동일한 국소 제제) 또는 별도의 조성물(예컨대, 2개의 상이한 국소 제제)에 제2 치료제 또는 예방제를 포함시키는 것을 지칭할 수 있다. 별도의 조성물은 상이한 제형일 수 있다(예컨대, 하나의 국소 제제 및 다른 하나의 경구 캡슐). 조합 요법에서의 치료는 화학 요법, 방사선 요법, 수술 등과 같은 임의의 치료일 수 있다. 용어 "조합 요법" 및 "~와 조합된"의 사용은 본원에 기재된 본 발명의 조성물 및 예방제 및/또는 치료제 및/또는 치료가 이를 필요로 하는 피험체에게 투여되는 순서를 한정하지 않는다. 본 개시의 조성물은 이를 필요로 하는 피험체에게 적어도 1종의 예방제 및/또는 치료제가, 치료 전에(예컨대, 1 분, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 24 시간, 36 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 12 주, 6 개월, 9 개월 또는 1년 전), 그와 동시에 또는 그 이후에(예컨대 1 분, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 24 시간, 36 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 12 주, 6 개월, 9 개월 또는 1년 후) 투여될 수 있다.

- [0066] 본원에서 사용되는 바의 용어 "제어 방출" 및 "변형 방출"은 즉각적인(종래의) 방출을 벗어나는 방식으로의 치료제의 방출을 지칭한다. 이러한 변형 방출에는 지속 또는 연장 방출, 표적 방출, 지연 방출(지연 개시), 맥동(분획) 방출이 포함된다. 본원에서 사용되는 바의 용어 "지속 방출" 및 "연장 방출"은 상호교환적으로 사용되며, 유사한 즉시 방출형 제제에 비해 더 긴 기간 동안 기준선에 걸쳐 상승된, 영향을 받는 조직에서의 치료 활성제 또는 API의 수준을 초래하는, 유사한 즉시/종래 방출형 제제보다 장기간에 걸친, 투여된 치료학적 활성 제제의 느린 방출을 지칭한다.
- [0067] 본원에서 사용되는 바의 용어 "병태" "질환" 및 "질병"은 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0068] 본원에서 사용되는 바의 용어 "시험 샘플"은 피험체로부터 얻어진 혈액의 샘플을 의미한다. 혈액 샘플을 피험체로부터 얻을 때에, 피험체의 혈액은 측정 또는 시험될 수 있는 피험체의 엔독시펜 수준 및/또는 다른 바이오마커의 결정에 사용됨이 이해되어야 한다.
- [0069] 본원에서 사용되는 바의 "혈장 엔독시펜"은, 시험이 전체 혈액, 혈장 또는 혈청에 대해 수행되는지에 따른, 피험체의 시험 샘플 중 엔독시펜 수준을 지칭하는 데에 사용된다.
- [0070] 본원에서 사용되는 바의 용어 "생물학적으로 허용되는", "약학적으로 허용되는" 또는 "약리학적으로 허용되는"은 제제의 다른 성분과 혼화성이 있고 피험체에게 투여시 실질적으로 역반응, 예컨대 독성, 알러지 또는 면역학적 반응을 생성시키지 않는 재료, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 이들은 규제국, 예컨대 미국 연방 또는 주 정부에 의해 승인되거나 또는 미국 약전 또는 동물, 더욱 특정하게는 인간에서 사용하기 위해 다른 일반적으로 인정되는 약전에 열거될 수 있다.
- [0071] 본원에서 사용되는 바의 용어 "생물학적으로 허용되는 담체", "약학적으로 허용되는 담체" 또는 "담체"는 하나의 조직, 기관 또는 신체의 일부 또는 피부 전체로부터 본 개시의 화합물 중 적어도 1종을 담지 또는 수송하는 데에 수반되는 약학적으로 허용되는 재료, 조성물, 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 필터, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 재료를 의미한다.
- [0072] 본원에서 사용되는 바의 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 피험체(예컨대 포유동물 및/또는 생체내, 생체외, 시험관내 세포, 조직 또는 기관)에서 생리학적으로 견디지는 본 개시의 화합물의 (예컨대 산 또는 염기와의 반응에 의해 얻어진) 임의의 염을 지칭한다. 본 개시의 화합물의 "염"은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유도될 수 있다. 적절한 음이온 염은 아레콜린, 베실레이트, 중탄산염, 비타르트레이트, 부틸브로마이드, 시트레이트, 카미실레이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사날레이트, 헥실레소르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 염화수소염, 히드록시나프타노에이트, 이세티오네이트, 말레이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸프로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 니트레이트, 파모에이트(엠보에이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈라쿠로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 설페이트, 탄네이트, 테오클레이트, 지방산 음이온 및 트리에티오다이드를 포함한다. 적절한 양이온 염은 벤자틴, 클레미졸, 클로로프로카인, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 피페라진, 프로카인, 알루미늄, 바륨, 비스무트, 리튬, 마그네슘, 칼륨 및 아연을 포함한다.
- [0073] 본원의 목적을 위해, 본 개시의 화합물의 염은 치료 용도에 약학적으로 허용되는 것으로 간주된다. 그러나, 약학적으로 허용되지 않는 산 및 염기의 염은 또한 예컨대 약학적으로 허용되는 화합물의 제조 또는 정제에 사용될 수 있다.
- [0074] 본원에서 사용되는 바의 용어 "약학 조성물"은 조성물을 시험관내, 생체내 또는 생체외 진단 또는 치료 용도에 적절하게 하는, 활성제(예컨대, 활성 약학 화합물 또는 성분, API)와 담체, 불활성제 또는 활성제(예컨대, 인지질, 트리글리세리드)와의 조합을 의미한다. 본 개시의 약학 조성물의 활성제는 이중 리포솜 구조를 형성할 지질 담체와 조합되지 않는다.
- [0075] 본원에서 사용되는 바의 "1차 요법"은 피험체에서 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다의 초기 진단시의 치료의 제1 라인을 지칭한다. 예시적인 1차 요법은 수술, 광범위한 화학 요법 및 방사선 요법을 포함할 수 있다.
- [0076] 본원에서 사용되는 바의, 본 개시의 화합물 또는 조성물에 대한 "투여 경로" 또는 "전달 경로"는 본 개시의 화합물 또는 조성물을 피험체에게 전달하기 위한 국소, 경피, 경유두 및 관내 경로를 지칭한다.
- [0077] 본원에서 사용되는 바의 용어 "피험체", "환자" 및 "개체"는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 인간과 같은 포유동물을 지칭한다. 포유동물은 또한 개, 고양이와 같은 애완동물, 래트, 마우스와 같은 실험실 동

물, 및 소 및 말과 같은 농장 동물을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 포유동물은 임의의 성 또는 성별의 것일 수 있다.

- [0078] 본원에서 사용되는 바의 용어 "피부 관리 활성제"는 피부에 적용될 때 이익을 제공하는 것으로 현재 알려져 있거나 나중에 입증되는 모든 화합물 또는 물질, 및 피부에 적용될 때 이익을 제공하기 위해 현재 청구되거나 미래에 청구되는 모든 화합물을 의미한다.
- [0079] 본원에서 사용되는 바의 용어 "타목시펜 내성"은 하기 2가지 부류의 내성을 지칭한다: (a) 새로운 내성, 즉, 치료 시작으로부터의 타목시펜 요법에 대한 비반응성, 및 (b) 후천적 내성, 즉, 에스트로겐 수용체를 계속 발현하면서 초기 반응성 또는 타목시펜 의존성 성장/자극 성장 후의 타목시펜 요법에 대한 비반응성(Minsun Chang. *Biomol. Ther.* 20 (3), 256-267 (2012)). 타목시펜에 대한 후천적 내성은 3 개월에서 1 년 정도로 빨리 내지는 5-10 년까지 늦게 나타날 수 있다. 본원에서 사용되는 바의 용어 "타목시펜 불응성"은 타목시펜을 매일 2 일 이상 투여하고 30 nM 미만(예컨대, 20 nM 미만, 25 nM 미만 또는 30 nM 미만)의 혈장 엔독시펜의 항정 상태 수준을 갖는 피험체를 지칭한다.
- [0080] 본원에서 사용되는 바의 용어 "기준 혈장 엔독시펜 수준"은 30 nM의 값을 지칭한다.
- [0081] 본원에서 사용되는 바의 용어 "국소" 또는 "국소적으로"는 피부 및 조직(예컨대, 폐포, 협측, 설측, 저작 기관 및 점막을 비롯하여 중공 기관을 라이닝하는 다른 조직)의 표면에의 본 개시의 조성물의 적용을 지칭한다. 국소 제제는 국소, 경피, 경유두 및 관내 투여에 사용될 수 있다. "경피"는 피부를 통한 투여를 지칭하며, 패치, 테이프, 붕대, 에어로졸화 및 비에어로졸화 스프레이, 계량 투여 펌프 및 기타 경피 전달계 등과 같은 적절한 임의의 수단에 의해 전달될 수 있다. 본원에서 사용되는 바의 용어 "경유두"는 본 발명의 조성물을 유방 유두 상의 피부 표면에 적용하는 것을 지칭하며, 여기서 조성물은 유방 유두의 피부를 통해 유방 수유관을 포함하는 기저 조직으로 전달된다. 본원에서 사용되는 바의 용어 "관내" 또는 "관내로"는 본원에 개시된 조성물 또는 제제를 피험체의 유방 수유관으로 직접 투여하는 것을 지칭한다. 이것은 예컨대 캐놀라, 주사기, 카테터, 마이크로 카테터, 프로브 등을 사용하여 유방 수유관으로 직접 투여하게 하는 임의의 수단으로 수행할 수 있다. 국소 및 경피라는 용어에는 본 개시의 목적을 위한 가장 넓은 가능한 사용이 제공된다.
- [0082] 본원에서 사용되는 바의 용어 "단위 제형"은 피험체에 대한 단위 용량에 적절한 물리적 이산 단위를 지칭하며, 각 단위는 적절한 약학 부형제와 공동으로 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 예정된 양의 활성 물질을 함유한다.
- [0083] 본원에서 사용되는 바의 "단위 용량"은 1 회 용량/1 회/단일 경로/단일 접촉점, 즉, 1 회 투여 사례로 투여되는 임의의 치료제 또는 활성제의 용량이다. 본원에서 사용되는 바의 "분할 용량"은 (1) 적어도 1종의 활성제가 환자에게 1 일 2 회 이상 투여되는 투여 요법; (2) 활성제의 일부가 즉시 방출되도록 제제화되고 활성제의 일부가 지연 또는 맥동 방출을 위해 제제화된 적어도 1종의 활성제를 함유하는 약학 조성물의 1 일 1 회 투여; 및 (3) 제어 또는 지속 방출을 위해 제제화된 활성제를 함유하는 약학 조성물의 1 일 1 회 투여를 지칭한다.
- [0084] 본원에 인용된 임의의 수치는 하한값 내지 상한값까지의 모든 값, 즉, 열거된 최저 값과 최고 값 사이의 모든 가능한 수치 조합이 본원에서 명시적으로 언급되는 것으로 간주되는 것으로 구체적으로 이해된다. 예컨대, 농도 범위 또는 이로운 범위가 1% 내지 50%로 언급되는 경우, 본 명세서에서 2% 내지 40%, 10% 내지 30% 또는 1% 내지 3% 등과 같은 값이 명시적으로 열거되는 것으로 의도된다. 다른 예로서, 언급된 "20%" 또는 "약 20%"의 농도는 19% 내지 21%의 값을 포함하는 것으로 의도된다. 또 다른 예에서, 1:10 내지 10:1의 비가 언급되면, 1:9 내지 9:1, 1:8 내지 8:1, 1:7 내지 7, 1:6 내지 6:1, 1:5 내지 5:1, 1:4 내지 4:1, 1:3 내지 3:1, 1:2 내지 2:1, 1:1 내지 2:1 또는 2:5 내지 3:5 등과 같이 구체적으로 의도되는 것으로 의도된다. 농도 또는 용량이 1 mg 또는 10 mg과 같은 특정 값으로 언급된 경우, 언급된 값으로부터 10%의 편차를 포함하는 것으로 의도됨이 또한 이해되어야 한다. 활성제가 (Z) 및 (E) 이소형 둘다로서 존재하는 경우, 용량은 (Z) 이소형의 양을 기준으로 한다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 구체적으로 의도한 것의 몇가지 예만 있다. 달리 명시되지 않는 한, 조성물의 성분 또는 성분의 값은 구성성분 중 각 성분의 중량%로 표현된다.
- [0085] 본원에서 사용되는 바의 용어 "호르몬 의존성 유방 질환", "호르몬 의존성 생식관 질환", "호르몬 의존성 유방 및 생식관 질환"은 각각 그리고 집합적으로, 감소되어야 하는 높은 에스트로겐 또는 정상 에스트로겐 수준과 관련이 있거나 이에 민감한 임의의 유방 또는 생식관(부인과) 질환, 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 및/또는 프로그스테론 수용체 양성(PR+) 질환이 있는 질환, 예컨대 유방 질환, 자궁 내막증, 자궁 섬유종(평활근종이라고도 함) 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 생식관 질환에는 자궁 내막암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 질암

및 외음부 암이 포함된다. "에스트로겐 관련 질환" 및 "에스트로겐 수용체 관련 질환"이라는 용어는 상기 호르몬 의존성 질환을 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용될 수 있다. 상기 질환은 기저 질병, 예컨대 전립선암 또는 간 질환과 같은 다른 질환에 일차적으로 또는 이차적으로 나타날 수 있다. 예컨대 호르몬 의존성 유방 및 생식관 질환에는 뼈, 피부 및 여러가지 호르몬 생성(내분비) 조직에 영향을 미치는 GNAS 유전자의 돌연변이로 인해 발생하는 질환인 맥쿤-올브라이트 증후군이 포함되며, 이는 뼈 안의 비정상 흉터 유사 (섬유성) 조직, 골다공증성 섬유성 이형성증(polyostotic fibrous dysplasia)이라 불리는 병태, 그러한 돌연변이를 앓고 있는 개인의 감상선기능항진증, 그리고 여자 아이들에게서 종종 조숙한 사춘기를 초래한다.

[0086] 본원에서 사용되는 바의 "유방 질환"은 유방에서의 임의의 이상 또는 이상의 무리를 의미한다. 이러한 이상은 증식성, 비증식성, 양성 또는 악성일 수 있다. 유방 질환은 유방의 양성 병변(예컨대 증식증), 증가된 유방 밀도, 여성형 유방, 유방통, 유방암, 맥쿤-올브라이트 증후군 및 성조숙증을 포함한다. 양성 유방 병변에는 증식증, 이형성, 유관 증식증, 소엽 증식증, 비정형 유관 증식증(ADH) 및 비정형 소엽 증식증(ALH)이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 암은 아니지만, ADH와 ALH는 유방암에 대한 소인을 시사할 수 있다.

[0087] 유방 밀도는 유방조영술과 같은 시각 기술에 의해 식별된 유방 질환이며, 유방 내의 증가된 섬유 유선 조직, 즉, 유방 내 간질 세포 및 상피 세포의 과잉 성장을 반영한다. 유방 밀도는 밀도의 심각도에 따라 클래스 A, B, C 및 D의 4가지 클래스로 분류된다. 이는 유방암에 대한 독립적인 위험 요소이다. 미국의 적어도 23개 주에서는 의사가 유방이 촉촉한 경우 피험체에게 알릴 것을 요구한다. 유방의 변화를 모니터링하기 위해 건강한 라이프스타일을 선택하고 정기적인 유방조영상을 촬영하도록 상기시켜 줌에도 불구하고, 현재는 조밀한 유방에 대한 치료는 없다.

[0088] 여성형 유방은 상피 증식증을 포함하여 유방 조직의 증식증 증가를 반영하는 일반적인 남성 유방 병태이며, 무증상 여성형 유방의 유병률은 신생아에서 60%~90%, 청소년에서 50%~60%, 50 내지 69세의 남성에서 최대 70이다(Therapeutics and Clinical Risk Management 2011:7, 145-148). 신생아 여성형 유방은 보통 출생 후 4 주 이내에 스스로 해결되며, 청소년 남성의 최소 1/2은 13 내지 14세 연령의 전형적인 발병을 갖는 여성형 유방을 경험한다(Tanner 단계 3 또는 4). 그러나, 12 개월 내지 18 개월 이상 동안 여성형 유방의 증상을 나타내는 피험체는 돌이킬 수 없는 조직 및 구조적 변화를 갖는 것으로 보인다(Lemaine et al. Semin Plast Surg. 2013 Feb; 27 (1):56-61). 여성형 유방은 남성 유방암의 위험 인자로 제안되었다.

[0089] 또한, 여성형 유방은 종종 전립선암, 간경변 및 간 질환, 남성 성선기능항진증, 감상선기능항진증, 신부전 및 혈액 투석 환자, I형 당뇨병 등의 기저 질환을 2차적으로 나타낸다. 또한, 항안드로겐약과 같은 약 또는 특정 고혈압제, 항정신병제 등은 여성형 유방의 사례의 최대 25%를 유발하는 것으로 보고되었으며, 호르몬 유사 작용으로 분류될 수 있다. 예컨대, 전립선암 치료에 사용되는 비스테로이드성 항안드로젠 비칼루타미드로 인한 가장 흔한 부작용은 여성형 유방염 및 유방 통증이다.

[0090] 본원에서 사용되는 바의 "유방암"은 유방 세포의 임의의 악성 종양을 의미한다. 유방암은 전암, 초기 암, 비전이성 암, 전이성 암, 국소 진행성 암 및 전이성 암의 단계를 포함하는 임의의 단계의 유방암일 수 있다. 유방암에는 여러가지 유형이 있다. 예시적인 유방암은 유관내암(DCIS), 소엽내암(LCIS), 침습성(또는 침윤성) 소엽암(ILC), 침습성(또는 침윤성) 유관암(IDC), 미세침습 유방암(MIC), 염증성 유방암, ER- 양성(ER+) 유방암, ER- 음성(ER-) 유방암, HER2+ 유방암, 삼중 음성 유방암(TNBC), 아테노이드 낭포성(또는 선암성) 암종, 저급 샘종 암종, 수질성 암종, 점액성(또는 콜로이드) 암종, 유두 암종, 관상 암종, 화생암종 및 미세유두 암종을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 단일 유방암 종양은 이러한 유형의 조합이거나 침습성 및 내암의 혼합일 수 있다.

[0091] DCIS는 가장 흔한 비침습성 유방암이다. 이는 유방관을 라이닝하는 세포를 포함한다. DCIS에서 세포는 관의 벽을 넘어 주변 유방 조직으로 퍼지지 않았다. 5개의 새로운 유방암 사례 중 약 1개는 DCIS이다. LCIS는 전암성 종양이다. 이는 침습성 암에 대한 소인을 시사할 수 있다. LCIS는 계내(유관 또는 소엽) 유방암의 약 15%만을 차지한다.

[0092] IDC는 가장 침습적인 유방암이다. 이름이 적용되면, 이는 유방관에서 시작하여 주변 지방 조직을 침범하는 암종이다. 약 8~10개의 침습성 유방암이 유관암에 침투하고 있다. IDC는 종종 암 조직을 절제하기 위한 수술 및 방사선 요법으로 치료된다. 또한, 면역 요법(예컨대, 타목시펜 및 트라투주맙)과 조합된 화학 요법이 종종 IDC를 치료하는 데에 사용된다. 종양이 4 cm보다 크면, 근치유방절제술이 수행될 수 있다.

[0093] ILC는 유방 소엽에서 발생하고 주변 조직을 침범한 암이다. 침습성 유방암 10명 중 약 1명이 ILC이다. ILC는 암 조직을 절제하기 위한 수술 및 방사선 요법에 의해 치료된다. 또한, 화학 요법 및 면역 요법 조합(예컨대, 타목

시펜 및 트라투주맙)이 종종 ILC를 치료하기 위한 보조 요법으로서 사용된다.

- [0094] 염증성 유방암은 모든 유방암의 약 1% 내지 3%를 차지한다. 염증성 유방암에서 암 세포는 피부의 림프관을 차단하여 유방이 빨갛게 변하고 따뜻하게 느끼도록한다. 영향을 받는 유방은 더 커지거나 더 딱딱해지거나 연해지거나 가려워질 수 있다. 염증성 유방암은 화학 요법, 면역 요법, 방사선 요법 및 경우에 따라 수술로 치료된다.
- [0095] 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 유방암은 암성 세포의 표면에 에스트로겐 수용체가 존재한다는 특징이 있다. ER+ 암 세포의 성장은 에스트로겐(호르몬 의존성 또는 호르몬 민감성 유방암)의 이용 가능성과 관련이 있다. 모든 유방암의 약 80%가 ER+ 유방암이다. ER+ 유방암의 치료 옵션에는 에스트로겐을 차단하는 화학 치료제(예컨대 타목시펜)가 포함된다.
- [0096] 본 개시는 적어도 1종의 활성제, 또는 이의 염 및 용매화물을 포함하는 신규한 국소 조성물, 및 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관(부인과) 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법에 관한 것이다. 본 개시는 적어도 1종의 활성제가 타목시펜, 엔독시펜, 탈록시펜, 토레미펜, N-데스메틸-타목시펜, 드롤록시펜, 클로메핀, 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 오스페미펜, 플베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이의 염 및 용매화물, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 제공한다.
- [0097] 본 개시의 조성물은 이를 필요로 하는 피험체에게 국소 투여되도록 제제화된다. 본 개시의 국소 조성물은 국소, 경피, 경유두 및 관내 투여될 수 있다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 조성물은 국소 투여된다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물은 경유두 또는 관내 경로 또는 투여 모드를 거쳐 유방관에 투여된다. 따라서, 엔독시펜을 포함하는 조성물은 의도하는 투여 경로와 양립하도록 제제화된다.
- [0098] 본원에 개시된 국소 제제는, 치료제의 전신 혈액 수준이 거의 또는 전혀 증가하지 않으면서, 치료될 영역 전체에 걸쳐 필요에 따라 방출 속도(예컨대, 제어 방출, 저속, 고속, 지연, 맥동 또는 지속 방출)로, 영향을 받는 조직에서 국소적으로 최대 전달 및 흡수를 제공하도록 설계된다. 본원에 개시된 국소 제제는 또한 활성제의 서방 및 점진 방출을 허용하는 데포 제제일 수 있다. 이러한 제제는 간 대사를 피할 수 있다. 국소 투여는 피부를 통한 국소 조성물의 경피 흡수를 포함한다. 국소 적용이라는 용어는 피험체의 피부 표면으로부터의 각질층, 표피 및 진피층을 통한 미세순환계로의 조성물의 임의의 전달 모드를 나타낸다. 이것은 전형적으로 세포를 통해 그리고 세포 사이에, 모낭, 땀 및 피지선, 또는 이들의 임의의 조합을 통해 농도 구배로 확산함으로써 달성된다.
- [0099] 조성물은 적절한 임의의 수단에 의해 피험체에게 투여될 수 있다. 따라서, 조성물은 점적제, 피켓, 면봉, 브러시, 천, 패드, 스폰지와 같은 도포기로 또는 이것 없이, 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 도포기 또는 장치로, 또는 패치, 테이프, 드레싱, 에어로졸화 스프레이 또는 비에어로졸화 스프레이와 같은 스프레이, 가압 용기 또는 비가압 용기를 사용하는 장치 등과 같은 경피 전달계를 사용하여, 피부 표면의 임의의 위치에, 예컨대 유방 피부에 수동으로 적용될 수 있다. 전달은 계량된 용량 또는 계량되지 않은 용량으로 이루어질 수 있다. 일부 구체예에서, 제제는 의심되는 호르몬 의존성 질환의 부위에 직접 적용된다. 특정 구체예에서, 조성물은 유두 또는 유방 유두에 직접 적용될 수 있다. 다른 구체예에서, 조성물은 유방 유두에 직접 적용되고 압력 하에서 유방관으로 강제된다. 다른 구체예에서, 활성 화합물의 침투를 추가로 돕기 위해, 본원에 개시된 조성물의 국소 적용 후, 전기 이온 영동 전류, 열, 마이크로니들 또는 고전압 전기 버스트(전기 천공) 중 어느 것이 적용될 수 있다.
- [0100] 일양태에서, 본 개시는 피부 내로 또는 피부를 통해 활성제, 예컨대 엔독시펜 유리 염기 및 이의 염의 침투 또는 투과를 향상시키기 위한 화학적 화합물, 즉, "분자 침투 향상제", "MPE™", 화학적 침투 향상제, "침투 향상제" 또는 "투과 향상제"를 포함하는 조성물을 제공한다. 이들 용어는 본 개시 전반에 걸쳐 상호교환적으로 사용된다. 침투 향상제는 순수한 또는 단일 화합물일 수 있거나, 상이한 화학 물질의 혼합물을 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바의, 다중 분자 침투 향상제(MMPE™)는, 본원에 개시된 조성물이 침투 향상제의 조합을 포함하는 2종 이상의 물질을 지칭하며, 여기서 각각의 물질은 또한 침투 향상제이다.
- [0101] 일부 구체예에서, 침투 향상제는 디에틸 세바케이트, DMSO, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리 에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG300, PEG 400, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(트랜스쿠톨®), 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드(상표명: Crodamol GTCC), 이소프로판올, 광유, 세틸 알콜, 스테아르산, 또는 이들의 조합일 수 있다. 이러한 침투 향상제는 또한 활성화제용 용매 및 공용매로서 역할을 할 수 있다.

- [0102] 다른 양태에서, 다중 침투 향상제로 제조된 국소 조성물은 또한 본 개시의 국소 조성물을 안정화시키는 역할을 한다. 출원인은 놀랍게도 예상밖으로, 화합물의 특정 조합이 우수한 침투 향상제이며, 따라서 적어도 1종의 활성제를 촉진하게 하기 위해 국소 제제에 포함될 수 있음을 발견하였다. 증가된 침투 향상은 제제 중 피부 자극제의 총 농도를 감소시키고 적어도 1종의 활성제를 포함하는 조성물에 안정성을 제공할 수 있다. 본 개시의 약학 조성물의 활성제는 이중 리포솜 구조를 형성할 지질 담체와 조합되지 않는다.
- [0103] 따라서, 우수한 침투 향상제로서 작용하는 화합물이 병용되며, 예컨대 2종(또는 이상)의 화합물이 선택되고, 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 디메틸설폭시드(DMSO), 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르(상표명 Carbitol®, Transcutol®, Dioxytol® 등으로도 공지됨), 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜 및 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.
- [0104] 따라서, 일양태에서, 본 개시는 적어도 1종의 활성제, 제1 화합물 및 제2 화합물을 포함하는 국소 조성물로서, 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 디메틸설폭시드(DMSO), 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜 및 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있는 국소 조성물을 개시한다.
- [0105] 일부 구체예에서, 본 개시는 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 DMSO, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함하는 것을 개시한다.
- [0106] 다른 구체예에서, 본 개시는 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함하는 것을 개시한다.
- [0107] 또 다른 구체예에서, 본 개시는 제1 화합물은 카프르산 트리글리세리드를 포함하고, 제2 화합물은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함하는 것을 개시한다.
- [0108] 또 다른 구체예에서, 본 개시는 제1 화합물은 디에틸 세바케이트를 포함하고, 제2 화합물은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함하는 것을 개시한다.
- [0109] 추가의 구체예에서, 본 개시는 제1 화합물은 디이소프로필 아디페이트를 포함하고, 제2 화합물은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함하는 것을 개시한다.
- [0110] 다른 추가의 구체예에서, 본 개시는 제1 화합물은 디프로필렌 글리콜을 포함하고, 제2 화합물은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함하는 것을 개시한다.

- [0111] 특정 구체예에서, 본 개시는 제1 화합물은 폴리에틸렌 글리콜을 포함하고, 제2 화합물은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함하는 것을 개시한다.
- [0112] 다른 구체예에서, 본 개시는 제1 화합물은 이소프로판올을 포함하고, 제2 화합물은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함하는 것을 개시한다.
- [0113] 다른 구체예에서, 본 개시는 제1 화합물은 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함하는 것을 개시한다.
- [0114] 다른 구체예에서, 본 개시는 제1 화합물은 광유를 포함하고, 제2 화합물은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함하는 것을 개시한다.
- [0115] 본 개시는 하기 특정 구체예를 포함한다:
- [0116] 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 디에틸 세바케이트를 포함함;
- [0117] 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 디이소프로필 아디페이트를 포함함;
- [0118] 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 디프로필렌 글리콜을 포함함;
- [0119] 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG 300, PEG 400 등을 포함함;
- [0120] 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 이소프로판올을 포함함;
- [0121] 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 t-부탄올을 포함함;
- [0122] 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르 (Brij L4)를 포함함;
- [0123] 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 세틸 알콜을 포함함;
- [0124] 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 광유를 포함함;
- [0125] 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 카프릴산 트리글리세리드를 포함함;
- [0126] 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 카프르산 트리글리세리드를 포함함;
- [0127] 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 카프릴산/카프르산 트리글리세리드, 예컨대 Crodamol GTCC를 포함함;
- [0128] 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고, 제2 화합물은 스테아르산을 포함함;
- [0129] 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함함;
- [0130] 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 디에틸 세바케이트를 포함함;
- [0131] 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 디이소프로필 아디페이트를 포함함;
- [0132] 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 디프로필렌 글리콜을 포함함;

- [0133] 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 폴리에틸렌 글리콜을 포함함;
- [0134] 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 이소프로판올을 포함함;
- [0135] 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 t-부탄올을 포함함;
- [0136] 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르를 포함함;
- [0137] 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 세틸 알콜을 포함함;
- [0138] 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 광유를 포함함;
- [0139] 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 카프릴산 트리글리세리드를 포함함;
- [0140] 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 카프르산 트리글리세리드를 포함함;
- [0141] 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 카프릴산/카프르산 트리글리세리드(상표명: Crodamol GTCC)를 포함함;
- [0142] 제1 화합물은 DMSO를 포함하고, 제2 화합물은 스테아르산을 포함함;
- [0143] 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:9 내지 9:1, 1:4 내지 4:1, 1:3 내지 3:1, 1:2 내지 2:1 및 1:1 범위임;
- [0144] 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:9 내지 9:1 범위임;
- [0145] 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:4 내지 4:1 범위임;
- [0146] 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:2 내지 1:2 범위임;
- [0147] 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 약 1:1임.
- [0148] 다른 양태에서, 본 개시는 제1 화합물 및 제2 화합물의 총 농도가 조성물의 최대 90%, 최대 85%, 최대 80%, 최대 75%, 최대 70%, 최대 65%, 최대 60%, 최대 55%, 최대 50%, 최대 45%, 최대 40%, 최대 35%, 최대 30%, 최대 25%, 최대 20%, 최대 15%, 최대 10% 또는 최대 5% w/w 부피인 것을 제공한다.
- [0149] 일부 구체예에서, 제1 화합물 및 제2 화합물의 총 농도는 국소 조성물의 10% 내지 90% w/w 범위이다.
- [0150] 일부 구체예에서, 제1 화합물의 총 농도는 국소 조성물의 10% 내지 90%(w/w) 범위이고; 제2 화합물의 총 농도는 국소 조성물의 5% 내지 80%(w/w) 범위이다.
- [0151] 또한, 표 1에 나타난 바람직한 양의 침투 향상제(샘플 1 내지 3, 샘플 5 내지 11 및 샘플 13 내지 15)는 표 4에 도시된 바와 같이 MMPE로서 역학을 하도록 조합되거나 다중화될 수 있다. 본 개시의 국소 조성물은 또한 활성제의 수송을 향상시키는 상당한 능력을 갖는 다른 화학적 침투 향상제를 포함하도록 제제화될 수 있다. 이러한 물질은 계면 활성제, 아존(azone) 유사 화합물, 용매, 알콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방족 티올 등의 특성을 가질 수 있다. 화학적 침투 향상제의 예는 Santus 등의 논문(Santus, C. G. and Baker, R. W., Transdermal enhancer patent literature. Journal of Controlled Release 1993.25:1-20)에 보고되어 있다.
- [0152] 다른 양태에서, 본 개시는 국소 조성물이 적어도 1종의 미용학적으로 또는 약학적으로 허용되는 담체/부형제를 더 포함하는 것을 제공한다. 부형제/담체는 당업계에 공지되어 있으며, 피부 관리 활성제, 용매, 공용매, 침투 향상제, 증점제, 에몰리언트(예컨대 모이스처 및 습윤제), 제어 방출제, 계면 활성제, 가용화제, 예컨대 C2 내지 C8 직쇄 및 분지쇄 알콜, 디올 및 트리올 및 유화제, 예컨대 세틸 알콜, 스테아릴 알콜 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0153] 국소 조성물은 조성물 또는 제제의 점도를 증가시키거나 또는 가용화제로서 기능하기 위한 증점제를 더 포함한다. 본 개시의 목적에 적절한 증점제는 폴리아크릴아미드, 셀룰로오스 유도체, 에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC) 및 카르복시메틸 셀룰로오스(CMC), 폴리아크릴산, 카르복시폴리메틸렌, 카르복시비닐 중합체(카르보머), 폴록사머, 폴록사민, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 키토산, 텍스트란, 펙틴, 천연 검, 개질된 클레이, 폴리카르보필, 아크릴 공중합체, 예컨대 아크릴레이트/알킬아크릴레이트 공중합체, 벤톤, 지방산 금속 염, 예컨대 알루미늄 스테아레이트 및 소수성 실리카, 에틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 및 이들의 조합을 포함한다. 증점제, 예컨대 폴리아크릴산 및 그의 유도체는 미국 오하이오주 클리블랜드 소재의 B.F. Goodrich Specialty Polymers and Chemicals Div.으로부터 Carbopol®, 및 그의 유도체, 예컨대 Carbopol® Ultrez 10, Carbopol® 940, Carbopol® 941, Carbopol®

954, Carbopol® 980, Carbopol® 981, Carbopol®, ETD 2001, Carbopol® EZ-2 및 Carbopol® EZ3으로 시판된다. 추가의 증점제, 향상제, 보조제는 일반적으로 문헌(Remington's Science and Practice of Pharmacy, Meade Publishing Co.), 미국 약전/국가 처방서에서 찾을 수 있다. 일부 구체예에서, 엔독시펜 유리 염기 및 이의 염을 포함하는 조성물은 0.001% 내지 10%(w/w)의 증점제를 더 포함한다.

[0154] 양태에서, 본 개시는 적어도 1종의 계면 활성제를 더 포함하는 국소 조성물을 제공한다. 계면 활성제의 적절한 예는 시판 계면 활성제, 예컨대 폴리소르베이트-20(저급 퍼옥시드), 폴리소르베이트-40(저급 퍼옥시드), 폴리소르베이트-60(저급 퍼옥시드), 폴리소르베이트-80(저급 퍼옥시드), 폴리소르베이트-85 (저급 퍼옥시드), 인지질, 예컨대 복수의 올레이크, TX-100, AOT-Tween 80, AOT-DOLPA, AOT-OPE4, CTAB-TRPO, CTAB(세틸트리메틸암모늄 브로마이드), 계면 활성제, 예컨대 나트륨 라우레스 설페이트, 소르비탄 모노라우레이트, 레시틴, 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르, 예컨대 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르(Brij L4), Brij S20 및 Brij Oso 및 이들의 조합을 포함한다. 사용될 수 있는 추가의 계면 활성제는 이전에 Cremaphor EL 또는 Etocas로서 공지된 폴리에톡시화 피마자유인 상표명 Kolliphore EL(Sigma-Aldrich)로 공급되며, Cremaphor EL and RH 40 및 Etocas 35 and 40, Cremaphor RH140 및 Etocas 40을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 계면 활성제는 조성물의 0.01% 내지 15% w/w 범위로 조성물에 존재할 수 있다.

[0155] 추가의 침투 향상제는 에탄올, 프로판올, 세토스테아릴 알콜, PEG 3395, PEG 4550, 프로필렌 글리콜, 올레산, 메틸 올레이트, 글리콜 에테르, 테르펜(예컨대 유지놀 및 파르네솔), 아마이드(예컨대 우레아, 디메틸 아세트아미드(DMA), 디메틸 포름아미드(DMF), 2-피롤리돈, 1-메틸-2-피롤리돈, 에탄올아민, 디에탄올아민 및 트리에탄올아민, 멘톨, 피롤리돈, 예컨대 N-메틸피롤리돈), 아존(예컨대 1-도데실아제판-2-온, 2-노닐-1,3-디옥솔론(SEP009), Span20 및 디메틸아미노프로파노에이트(DDAIP)) 등일 수 있다.

[0156] 추가의 용매 및 공용매는 극성 유기 용매, 예컨대 설폭시드(예컨대 데실메틸 설폭시드), 글리콜 에테르(예컨대 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 등), 지방산 에스테르(예컨대 C6-C22 지방산의 디(저급)알킬 에스테르, 이소프로필 팔미테이트, 메틸프로피오네이트, 부틸 스테아레이트, 메틸 라우레이트 및 에틸 올레이트), 또는 지방 알콜(예컨대 올레일 알콜 및 라우릴 알콜), 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0157] 피부 관리 활성제는 주름 제거 또는 주름 감소, 피부 탄력, 피부 각질 제거, 피부 미백, 비듬 치료, 여드름 치료, 피부 컨디셔닝, 태닝 발생 및 인공 태닝, 피부 수분 함량의 개선, 피부 장벽 특성의 개선, 땀의 조절, 노화 방지, 자극의 감소 또는 회피 및 염증의 감소 또는 회피 중 1 이상과 같은 영역에서 이점 또는 주장된 이점을 제공할 수 있다. 피부 관리 활성제의 예는 펩타이드, 단백질, 올리고뉴클레오티드, 풀러렌 및 소분자와 같은 분자를 포함한다. 피부 관리 활성제는 프로테아제 및/또는 효소 억제제, 향효소제, 킬레이트제, 향체, 향균제, 에몰리언트(모이스처라이저 및 보습제), 비타민, 피부 보호제, 향산화제 및/또는 피부 진정제, 식물 추출물 등일 수 있다. 피부 관리 활성제의 예로는 비타민 C, 비타민 E(알파 토크페롤), 레티노이드, 대두 유도체(예컨대 이소플라본), 녹차 폴리페놀, 알파 히드록시산(예컨대 글리콜산 및 락트산), 베타 히드록시산(예컨대 살리실산), 폴리 히드록시산, 알파 리포산, 대마유(글리세리드), 니아신아미드, 디메틸 아미노 에탄올, 코엔자임 Q10, 키네틴(식물 성장 호르몬), 디메틸 술폰 및 보툴리눔 독신을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 피부 관리 활성제의 다른 예는 Nicholas Perricone, Harper Collins Publishers Inc., New York, 2002에 의한 The Perricone Prescription에서 찾을 수 있다.

[0158] 에몰리언트의 추가의 예는 모이스처라이저 및 보습제, 예컨대 글리세린, 아미노산 및 아미노산 유도체, 폴리아미노산 및 유도체, 피롤리돈 카복실산 및 이들의 염 및 유도체, 광유, 석유, 폴리덴, 이소헥사데칸, 지방산, 예컨대 펠라곤산, 라우르산, 스테아르산, 이소스테아르산, 히드록시스테아르산, 올레산, 리놀레산 및 리시놀레산, 코코아 버터, 홍화유, 올리브 오일, 해바라기유, 대구 간유, 아보카도 오일, 팜유, 참기름, 콩기름, 실리콘 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 스쿠알렌, 디메티콘, Q7-9120(Dow Corning), 시클로메티콘 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 조성물은 실온에서 액체인 에몰리언트를 포함한다.

[0159] 산화 방지제의 추가의 예는 알파-토코페롤(비타민 E), 부틸히드록시아니솔(BHA), 부틸히드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 에스테르, 프로필 갈레이트, 시트르산, 말산 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 설파이트 염 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0160] 다른 양태에서, 본원에 개시된 국소 조성물은 또한 향균제를 포함할 수 있다. 향균제의 작용은, 향생제가 미생물의 증식을 정지시키지만 반드시 죽일 필요는 없고, 향생제의 미생물 또는 활성이 살균성이고 유기체 또는 활성의 조합을 죽일 수 있는 정균성일 수 있다. 사용하기에 적절한 향생제에는 베타-락탐(페니실린 및 세팔로스포

린), 반코마이신, 바시트라신, 마크로라이드(에리스로 마이신), 린코사마이드(클린도마이신), 클로람페니콜, 테트라사이클린, 아미노글리코시드(젠타마이신), 암포테리신, 세파졸린, 클린다마이신, 무피로신, 설폰아미드 및 트리메토프림, 리팜피신, 메트로니다졸, 퀴놀론, 노보비오신, 폴리믹신 및 그라미시딘 등 및 이들의 염의 염 또는 변이체 등이 포함된다. 방부제가 또한 사용될 수 있으며, 방부제에는 에틸 파라-히드록시벤조에이트, 프로필 파라-히드록시벤조에이트 및 부틸 파라-히드록시벤조에이트가 포함된다.

[0161] 일양태에서, 본 개시는 본원에 개시된 국소 조성물이 제어 방출제를 포함할 수 있음을 제공한다. 사용하기에 적절한 조절 방출제의 예는 폴리에톡시화 피마자유 유도체, 수소화 오일, 글리세릴 모노-, 디-, 트리베네이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 장쇄 알콜, 예컨대 스테아릴 알콜, 세틸 알콜 및 폴리에틸렌 글리콜; 합성 왁스, 미세결정질 왁스, 파라핀 왁스, 카르나우바 왁스 및 밀랍을 포함하는 왁스; 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 제어 방출제는 적어도 1종의 장쇄 알콜이다. 하나 이상의 구체예에서, 제어 방출제는 세틸 알콜이다. 따라서, 국소 조성물은 종래/즉시 방출, 지연 방출, 지속 또는 연장 방출, 또는 맥동 방출 제제일 수 있다.

[0162] 적절한 부형제의 다른 예는 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Ed. Alfonso Gennaro, Mack Publishing Co. Easton, Pa., 1995 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, Ed. Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C. 2000.)에 열거되어 있다.

[0163] **활성제**

[0164] 본원에 개시된 국소 조성물/제제는 소수성 치료 활성제, 예컨대 SERM(예컨대 타목시펜, 아피목시펜, 랄록시펜, 엔독시펜, 토레미펜, N-데스메틸-타목시펜, 클로메핀, 오르멜록시펜, 라소폭시펜 및 오스페미펜), SERD(예컨대 풀베스트란트), 아로마타아제 억제제(예컨대 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄) 및 이의 염 및 용매화물을 포함하는 국소 조성물의 제제에 특히 적절하다. 따라서, 일양태에서, 본 개시는 일부 구체예에서, 적어도 1종의 활성제는 타목시펜, 랄록시펜, 엔독시펜, 토레미펜, N-데스메틸-타목시펜, 클로메핀, 오르멜록시펜, 라소폭시펜 및 오스페미펜, 풀베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이의 염 및 용매화물, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 제공한다.

[0165] 일부 구체예에서, 적어도 1종의 활성제는 조성물의 0.01% 내지 20%(w/w) 범위이다. 다른 구체예에서, 적어도 1종의 활성제는 조성물의 0.1% 내지 10%(w/w) 범위이다.

[0166] **엔독시펜**

[0167] 일부 구체예에서, 본 개시는 적어도 1종의 활성제는 엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물인 국소 조성물에 관한 것이다. 일양태에서, 본 개시는 최종 조성물의 중량에 의한 중량(w/w) 또는 부피에 의한 중량(w/v)으로 0.01% 내지 20%의 엔독시펜 유리 염기 및 이의 염을 포함하는, 엔독시펜 및 이의 염을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 엔독시펜 유리 염기 및 이의 염을 포함하는 조성물은 최종 조성물의 0.01%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% 및 20%의 엔독시펜 유리 염기 및 이의 염(w/w 또는 w/v)을 포함한다.

[0168] 본 개시의 조성물에 포함되는 엔독시펜은 (Z)-엔독시펜, (E)-엔독시펜 또는 이들의 조합, 또는 이의 염 또는 용매화물일 수 있다.

[0169] **엔독시펜 유리 염기**

[0170] 일양태에서, 본 개시는 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 포함하는 국소 조성물에 관한 것이다.

[0171] 특정 구체예에서, 국소 조성물은 최종 조성물 중 총 엔독시펜의 적어도 0.1%, 적어도 0.2%, 적어도 0.3%, 적어도 0.4%, 적어도 0.5%, 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.99% 및 100%의 (Z)-엔독시펜 유리 염기(w/w)를 포함한다. 적어도 하나의 구체예에서, 엔독시펜을 포함하는 조성물은 최종 조성물 중 총 엔독시펜의 적어도 40%의 (Z)-엔독시펜 유리 염기(w/w)를 포함한다.

[0172] 특정 구체예에서, 엔독시펜을 포함하는 조성물은 최종 조성물 중 총 엔독시펜의 적어도 60%; 적어도 66%; 적어도 67%; 적어도 68%; 적어도 69%; 적어도 70%; 적어도 71%; 적어도 72%; 적어도 73%; 적어도 74%; 및 적어도 75%의 (Z)-엔독시펜 유리 염기(w/w)를 포함한다. 일부 구체예에서, 국소 조성물은 엔독시펜을 주로(적어도 60%

로서 정의됨) (Z)-엔독시펜 유리 염기로서 포함한다.

[0173] 양태에서, 본 개시는 국소 조성물이 최종 조성물의 0.01% 내지 10%의 (Z)-엔독시펜(w/w 또는 w/v)을 포함하는 것을 제공한다. 다양한 다른 구체예에서, 조성물은 최종 조성물의 0.01%, 0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5% 및 10%의 (Z)-엔독시펜 유리 염기(w/w 또는 w/v)를 포함한다.

[0174] 일부 구체예에서, 국소 조성물 중 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물은 99:1 내지 1:99, 90:10 내지 10:90, 85:15 내지 15:85, 80:20 내지 20:80, 75:25 내지 25:75, 70:30 내지 30:70, 65:35 내지 35:65, 60:40 내지 40:60, 55:45 내지 45:55 및 약 50:50 범위의 Z:E 비의 (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜을 포함한다. 다른 구체예에서, 조성물 중 엔독시펜은 조성물 중에 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 40:60, 45:55; 50:50, 55:45, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1, 99.5:0.5, 99.9:0.1 중량/중량%의 (Z)-엔독시펜 대 (E)-엔독시펜의 비(Z:E 비)로 포함된다. 다른 구체예에서, 국소 조성물은 (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜의 혼합물(E/Z-엔독시펜 혼합물 또는 E/Z-혼합물)을 평형으로 포함한다. 특정 구체예에서, 용매에 용해된 (Z)-엔독시펜은 30:70 내지 70:30, 35:65 내지 65:35, 40:60 내지 60:40, 45:55 내지 55:45, 및 약 1:1 범위의 E:Z 비(중량/중량%)로의 (E)-엔독시펜으로 평형에 도달한다(표 5 및 6 참조).

[0175] 특정 구체예에서, 국소 조성물 중 적어도 1종의 활성제인 엔독시펜은 0.3 내지 2, 0.5 내지 1.8, 0.6 내지 1.5, 0.8 내지 1.25, 0.9 내지 1.1, 및 1.1 내지 1.9 범위의 (E)-엔독시펜에 대한 (Z)-엔독시펜의 비(Z/E 비)로 존재한다(표 5 및 6 참조).

[0176] 본 출원인은 본원에 개시된 화합물의 조합(침투 향상제)이, 활성(Z)-엔독시펜 형태로부터의, 용액 또는 액체 제제 중 비활성이고 유해한 (E)-엔독시펜으로의 감소된 상호전환을 나타내는, (Z)-엔독시펜, 및 이의 염 및 용매화물을 포함하는 국소 조성물의 제조에 유용함을, 놀랍게도 예상 밖으로 발견하였다. 따라서, 일부 구체예에서, 주로 (Z)-엔독시펜, 및 이의 염 및 용매화물을 포함하는 국소 조성물은 주위 온도에서 적어도 6 개월, 적어도 9 개월, 적어도 12 개월 및 적어도 18 개월 동안 안정하다.

[0177] **엔독시펜 염**

[0178] 일부 구체예에서, 본 개시는 엔독시펜의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공한다. 당업계에 공지된 엔독시펜 염은 엔독시펜의 염화수소염(Fauq et al., Bioorg Med Chem Lett. 2010 May 15;20(10):3036-3038) 및 시트레이트 염(미국 공개 제2010/0112041호)이다.

[0179] 양태에서, 본 개시는 엔독시펜의 다양한 염을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 구체예에서, 엔독시펜의 음이온 염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 아레콜린, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 베실레이트, 중탄산염, 비타르트레이트, 브로마이드, 부틸브로마이드, 카미실레이트, 염화물, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴 아르사닐레이트, 2-히드록시에탄설포네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헥실레소르시네이트, 하이드라민, 하이드로브로마이드, 히드록시나프타노에이트, 요오드화물, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 파모에이트(엠포네이트), 판토테네이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈라쿠로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 설페이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 탄네이트, 테오클레이트, 트리에티오다이드, 운데카노에이트 등으로 이루어진 군에서 선택된다. 다른 구체예에서, 엔독시펜의 양이온 염은 벤자틴, 클레미졸, 클로로프로카인, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 피페라진, 프로카인, 알루미늄, 바륨, 비스무트, 리튬, 마그네슘, 칼륨 및 아연으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0180] 일부 구체예에서, 염은 글루코네이트 또는 이의 화학적 등가물이다. 따라서, 적어도 하나의 구체예에서, 본 개시의 조성물에 포함되는 엔독시펜은 엔독시펜 글루코네이트 또는 이의 화학적 등가물이다. 달리 특기하지 않는 한, 본원에서 엔독시펜 글루코네이트를 지칭시에는, 이의 화학적 등가물도 포함됨을 이해할 것이다.

[0181] 본 개시의 목적을 위해, 엔독시펜 글루코네이트의 화학적 등가물은 엔독시펜 분자와 글루코네이트 모이어티 사이의 모든 음이온성, 양이온성 및 비이온성 반응 복합체를 포함한다. 이러한 복합체는 통상적으로 엔독시펜 분자의 히드록실기와 반응한다. 글루코네이트 모이어티는 D-글루콘산, 글루콘산, 글루코겐산, 글리칸-Δ-락톤 등

을 포함한다. 일부 구체예에서, 글루코네이트 모이어티는 약학적으로 허용되는 글루코네이트 염이다. 이러한 염은 칼슘 글루코네이트, 나트륨 글루코네이트 및 알칼리 금속 및 알칼리 토금속의 염, 예컨대 칼륨 글루코네이트, 마그네슘 글루코네이트, 리튬 글루코네이트 등을 포함한다.

[0182] 글루코네이트의 양쪽 입체이성체, D형 및 L형도 본 개시에 포함된다. 일부 구체예에서, 본 개시의 조성물에 포함되는 엔독시펜 글루코네이트는 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트, (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트, (E)-엔독시펜 D-글루코네이트, (E)-엔독시펜 L-글루코네이트 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트를 포함한다. 특정 구체예에서, 약학 조성물은 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트를 포함한다. 조성물은 달리 지시되지 않는 한, 라세미 혼합물, 순수한 입체이성체(예컨대, 거울상이성체 및 부분입체이성체), 입체 풍부 혼합물 등으로 존재할 수 있다. 특정 입체이성체가 본원에 도시되거나 명명될 때, 달리 지시되지 않는 한, 소량의 다른 입체이성체가 본 개시의 조성물에 존재할 수 있다는 것이 이해될 것이며, 단, 이러한 다른 이성체의 존재에 의해 조성물의 전체로서의 유용성이 없어지지 않는다. 개개의 이성체는 적절한 키랄 고정상 또는 지지체를 사용하는 키랄 크로마토그래피를 포함하여 당업계에서 잘 알려진 수많은 방법에 의해, 또는 부분입체이성체로의 화학적 변환, 부분입체이성체의 크로마토그래피 또는 재결정화와 같은 통상적인 수단에 의한 분리, 그 다음 원래 입체이성체의 재생에 의해 얻어질 수 있다.

[0183] 다른 구체예에서, 국소 조성물은 엔독시펜을 주로 (Z)-엔독시펜 염 및 용매화물로서 포함한다.

[0184] 특정 구체예에서, 최종 조성물 중 총 엔독시펜 글루코네이트 염의 1%, 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.99% 또는 100%의, (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트, (E)-엔독시펜 D-글루코네이트, (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트, (E)-엔독시펜 L-글루코네이트 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 엔독시펜 글루코네이트(w/w)를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.

[0185] 일부 구체예에서, 국소 조성물은 최종 조성물 중 총 엔독시펜 글루코네이트의 10% 내지 100%의 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트(w/w 또는 w/v)를 포함한다. 다른 구체예에서, 국소 조성물은 최종 조성물 중 총 엔독시펜 글루코네이트의 10% 내지 100%의 (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트(w/w 또는 w/v)를 포함한다.

[0186] 다른 구체예에서, 엔독시펜 글루코네이트를 포함하는 조성물은 최종 조성물 중 엔독시펜 글루코네이트의 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.75%, 99.99% 및 100%의 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트, (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트 또는 이들의 조합(w/w)으로 이루어진다.

[0187] 일부 구체예에서, (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트 및 (E)-엔독시펜 D-글루코네이트를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트 및 (E)-엔독시펜 D-글루코네이트는 각각 1:99 내지 99:1 w/w 또는 v/v 범위의 비로 조성물에 존재할 수 있다. 일부 구체예에서, (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트 및 (E)-엔독시펜 L-글루코네이트를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 특정 구체예에서, (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트 대 (E)-엔독시펜 L-글루코네이트의 비(w/w 또는 v/v)는 각각 99:1 내지 1:99 w/w 또는 v/w이다.

[0188] 당업자는 엔독시펜 글루코네이트 이성체의 다른 조합이 본 개시에 포함된다는 것을 인식할 것이다.

[0189] 구체적으로 언급되지 않는 한 접두사 (Z), (E) 또는 (Z/E)에 의한 접두사없이 지칭시, 일반적으로 사용되는 엔독시펜은 본원에서 임의의 또는 모든 엔독시펜 이소형을 포함하기 위해 사용된다.

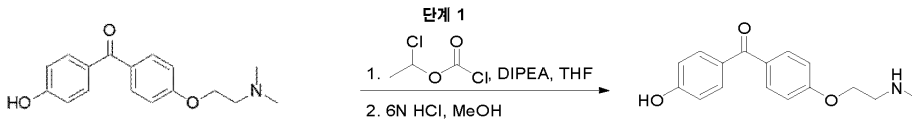
[0190] **(Z)-엔독시펜 유리 염기 및 이의 염의 합성**

[0191] 합성 엔독시펜의 제조를 위한 몇몇 방법이 당업계에 공지되어 있다. 예컨대, 특허 및 특허 출원은 미국 특허 제 9333190호 B2(Ahmad, Jina Pharmaceuticals); WO 2008/070463(Ahmad, Jina Pharmaceuticals), 미국 출원 번호 2010/0112041(Ahmad, Jina Pharmaceuticals), WO 2012/050263(Ahmad, Jina Pharmaceuticals), WO 2014/141292(Desai, Intas Pharmaceuticals), WO2017/070651(미국/Alchem Lab. Corp.); WO2009/120999A2(Kushner), 미국 특허 제8,063,249호(Kushner, Olema Pharmaceuticals), 미국 특허 제 7,531,578호 및 제8,119,695호(Forman 및 Yu) 및 WO2012/050263(Song, CJ Cheiljedang Corp)에서 엔독시펜 및 이들의 전구약물 및 염의 합성 제조 방법을 기술한다.

[0192] 엔독시펜의 합성 제조 방법은 또한 연구 문헌에 공개되어 있다(Gauthier et al., J. Org. Chem, 61, 3890-3893 (1996), Fauq et al., Bioorg Med Chem Lett. 2010 May 15;20(10):3036-3038); Stearns et al., J. Natl. Cancer Inst. Vol 95, No. 23, 2003; Johnson et al., Breast Cancer Research and Treatment. 85:151-159, 2004; Ogawa, et al. Chem. Pharm. Bull. 39, 911-916, 1991). 그러나, 대규모 산업 확장가능 제조에 대한 요

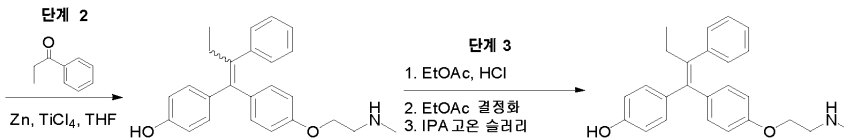
구가 여전히 충족되지 않고 있다. 안정한 (Z)-엔독시펜 유리 염기는 하기 반응식 1에 따라 그리고 하기 및 실시예 1에 추가로 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0193] 반응식 1. (Z)-엔독시펜 유리 염기의 합성



[0194]

[0195] 화학식 (I)의 화합물 화학식 (II)의 화합물



[0196]

[0197] 화학식 (III)의 화합물 화학식 (IV)의 화합물

[0198] (E/Z)-엔독시펜 혼합물) (Z)-엔독시펜

[0199] **단계 1. N-데메틸화.** 용매, 예컨대 테트라하이드로퓨란(THF) 및 데메틸화제, 예컨대 1-클로로에틸-클로로포르메이트를 양성자 수용체, 예컨대 N,N-디이소프로필아민(DIPEA)의 존재 하에 반응시킨 후, 메탄올 및 6N HCl로 추출함으로써, 출발 물질 [4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐](4-히드록시페닐)메탄올, 화학식 (I)의 화합물에 대해 n-데메틸화를 실시하였다. 반응 혼합물을 NaOH로 중성화시키고, 여과하였다. 생성된 습윤 케이크를 물 및 EtOAc로 세정하여 중간 생성물 (4-히드록시페닐)(4-(2-(메틸아미노)에톡시)페닐)메탄올, 화학식 (II)의 화합물을 얻었다.

[0200] **단계 2. 맥머리 반응.** 용매 THF 및 환원제, 예컨대 TiCl₄ 중에서 화학식 (II)의 화합물 및 프로피오피논을 반응시킨 후, 에틸 아세테이트(EtOAc) 및 n-헵탄으로 추출함으로써 화학식 (II)의 중간 화합물 1011M01을 맥머리 반응시켜서 (E)-엔독시펜 및 (Z)-엔독시펜 유리 염기의 혼합물(E/Z-엔독시펜), 화학식 (III)의 화합물을 얻었다. E/Z-엔독시펜 혼합물로서 약학 제제에 사용하기 위해, 화학식 (III)의 화합물을 결정화 또는 컬럼 크로마토그래피에 의해 더 정제할 수 있다.

[0201] 단계 2의 E/Z 혼합물에 대해 단계 3에서 하기 기재하는 바와 같이 (Z)-엔독시펜 유리 염기의 추가의 정제를 실시할 수 있다.

[0202] **단계 3. (Z)-엔독시펜 유리 염기의 정제.** (E)/(Z)-엔독시펜 혼합물, 화학식 (III)의 화합물에 대해 EtOAc로의 분별 결정화를 실시한 후, 이소프로판올(IPA) 중에서의 가열을 실시하였다. 혼합물을 냉각시키고, 이소프로판올로 세정하여 습윤 케이크를 얻고, 이를 건조시켜 (Z)-4-(1-(4-(2-(메틸아미노)에톡시)페닐)-2-페닐부트-1-에닐)페놀, Z-엔독시펜 유리 염기, 화학식 (IV)의 화합물의 농축된 백색 내지 회백색 분말을 얻었다. (분자량 373.49; 분자 화학식: C₂₅H₂₇N₂O₂; 융점 139°C-143°C). 생성된 고체의 분별 결정화 및 재결정화에 상이한 용매를 사용하는 것이 (Z)-엔독시펜의 정제에 유리하다.

[0203] 추가의 정제 방법이 당업계에 기재되어 있다[Fauq et al., Bioorg Med Chem Lett. 2010 May 15;20(10):3036-3038; WO2012050263A1; J. Org Chem. Chem 1996, 61, 3890; Chem. Pharm. Bull. 1991, 911; (5); J. Med. Chem, 2013, 56, 4611].

[0204] 본 개시는 합성으로 제조된 엔독시펜 유리 염기 및 상업적으로 입수가능한 합성 엔독시펜으로부터 농축된 엔독시펜 유리 염기를 포함하는 조성물, 예컨대 미생물 배양, 세포 배양(예컨대, 전체 세포 배양), 장기 이식 배양, CYP 효소 생물 반응기 및 생체 촉매를 사용하는 타목시펜의 이의 활성 대사산물의 생체의 및 시험관내 형질 전환 후 엔독시펜의 단리("단리된 엔독시펜")에 의해 단리된 엔독시펜을 포함하는 조성물이 또한 본 개시에 포함된다(Kebamo et al., J Drug Metab Toxicol 2015, 6 (5), 196 참조, 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). 따라서, 다른 양태에서, 본 개시는 생체의 및 시험관내 단리된 엔독시펜을 사용하여 제조된 엔독시펜 유리 염기 및 이의 염을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 생체의 및 시험관내 단리된 엔독시펜은 본원에 기재된 바와 같이 (Z)-엔독시펜 유리 염기에 대해 추가로 농축 또는 정제될 수 있다. 이러한 생체의 및 시험관내 단리된 엔독시펜은 또한 엔독시펜 염의 합성에 유용하다. 당업자는 당업계에 공지되어 있고 본원에 개시된 기술을 사용하여 엔

독시펜을 단리 및 정제하기 위해 통상의 기술 및 지식을 적용할 수 있을 것이다.

- [0205] 일부 구체예에서, 유리 염기로서의 엔독시펜의 에탄올 슬러리(예컨대 (Z)-엔독시펜)를 70°C에서 15 내지 30 분 동안 가열함으로써 수증 D-글루코노락톤의 20% w/v의 용액을 가수 분해함으로써 얻어진 D-글루콘산의 수용액과 혼합함으로써, 엔독시펜 D-글루코네이트(예컨대 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트) 염을 얻을 수 있다. 일부 구체예에서, 최소 부피의 에탄올이 사용되고, 5 ml의 D-글루콘산 수용액이 1 g의 엔독시펜 유리 염기당 첨가된다. 이어서, 투명한 용액이 얻어질 때까지 교반을 계속한다. 이어서, 필요한 부피의 이 용액을 적어도 1종의 다른 부형제에 첨가하여 "활성 성분"이 엔독시펜 D-글루코네이트 염인 제제를 생성한다.
- [0206] 정제된 (Z)-엔독시펜 유리 염기 또는 (E)/(Z)-엔독시펜의 혼합물은 모두 엔독시펜 글루코네이트 염의 제조 목적에 유용하다. (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트 및 (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트의 용액은 또한 분별 결정화 또는 재결정화에 의해 본원에 기재된 바와 같은 (E)/(Z)-엔독시펜 글루코네이트 염의 혼합물로부터 정제하여(실시예 1 및 2) 고체 정제된 (Z)-엔독시펜 염을 얻을 수 있다. 고체 염은 추가 사용까지 -5°C에서 저장될 수 있다.
- [0207] 다른 엔독시펜 염도 엔독시펜 글루코네이트 또는 이의 화학적 등가물을 얻기 위해 글루코네이트 모이어티 또는 글루코네이트 염과 함께 출발 물질로서 사용될 수 있음을 당업자는 이해할 것이다.
- [0208] 엔독시펜 글루코네이트 또는 이의 화학적 등가물은 용이하게 입수가능한 출발 반응물을 사용하여 제조될 수 있다. 예컨대 엔독시펜 HCl(≥98% 순도) 및 나트륨 글루코네이트를 미국 소재 Sigma-Aldrich로부터 용이하게 입수 가능하다.
- [0209] 엔독시펜 글루코네이트 또는 이의 화학적 등가물의 제조에 적절한 용매는 유기 용매, 예컨대 알콜, 아세톤, DMSO, 폴리에틸렌 글리콜, 지방산 및 지방 알콜 및 이들의 유도체, 히드록실산, 피롤리돈, 우레아, 식물성 오일, 동물성 오일, 예컨대 어유, 에센셜 오일 등 또는 이들의 혼합물, 및 수산화성 용매, 예컨대 수산화성 알콜, 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아미드, 수산화성 에테르, 예컨대 테트라하이드로푸란, 수산화성 니트릴, 예컨대 아크릴로니트릴, 수산화성 케톤, 예컨대 아세톤 또는 메틸 에틸 케톤, 아마이드, 예컨대 디메틸아세트아미드, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 400, 글리코푸물, 테트라글리콜 등, 또는 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0210] 엔독시펜 글루코네이트의 제조에 유용한 수산화성 용매는 글리세린, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 이들의 혼합물이다. 유용한 추가의 용매는 디글리콜 모노에틸 에테르(트랜스쿠톨); 알켈렌 글리콜, 예컨대 디프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG 300, 400, 3395, 4450 등; 디메틸 이소소르비드; 및 탈수 알콜을 포함한다. 일부 구체예에서, 용매는 탈수 알콜, 예컨대 무수 알콜이다. 특정 구체예에서, 용매의 양은 엔독시펜(유리 염기, 염) 및 글루코네이트 염의 용해에 충분한 양이다. 용매의 농도도 필요에 따라 조정될 수 있다. 반응은 실온 및 주위 압력에서 실시될 수 있다.
- [0211] 엔독시펜 글루코네이트 또는 이의 화학적 등가물의 제조에 사용될 수 있는 엔독시펜 유리 염기 또는 엔독시펜 염(예컨대 엔독시펜 HCl 등) 및 글루코네이트 염(예컨대 나트륨 글루코네이트 등)의 양은 사용된 반응물의 양에 따라 달라질 수 있다. 생성된 엔독시펜 글루코네이트는 엔독시펜:글루코네이트 모이어티를 약 1:1 비로 가질 것이다.
- [0212] 일부 구체예에서, 엔독시펜 글루코네이트의 제조에 사용되는 엔독시펜 또는 엔독시펜 염의 양은 총 조성물의 중량의 0.01% 내지 40%(예컨대 1% 내지 10%, 또는 3% 내지 5%)(w/w)이다. 일부 구체예에서, 엔독시펜 글루코네이트의 제조에 사용되는 글루코네이트 염은 0.01% 내지 40%(w/w)(예컨대 1% 내지 10%(w/w), 또는 3% 내지 5%(w/w))이다. 당업자는 소정 수율을 달성하기에 효과적인 반응물의 양을 포함하나 이에 한정되지 않는, 본 개시의 분야의 기술 및 지식에 의해 안내될 것이다.
- [0213] 치료제의 글루코네이트 염의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다(예컨대 미국 공개 제2002/0127665호).
- [0214] (Z) 타목시펜의 입체특이적 합성은 문헌[J. Org. Chem., 1985, 50 (12), pp 2121-2123]에 기재된 바와 같이 실시될 수 있다. 요오독시펜은 문헌[Organic Preparations and Procedures International, The New Journal for Organic Synthesis, Volume 26, 1994 - Issue 3]에 기재된 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 탈록시펜 합성은 미국 특허 출원 번호 20070100147, 문헌[Heterletters, Vol. 4:(4), 2014, 515-518]에 기술되어 있다. 토레미펜 및 이의 염은 CN 201410415900 및 문헌[Chem. Res. Toxicol., 2001, 14 (12), pp 1643-165]에 기재된 방법에 의해 합성될 수 있다. 드롤록시펜 및 그의 염은 문헌[Chem. Res. Toxicol., 2001, 14 (12), pp 1643-1653 및 Tetrahedron Letters Volume 47, Issue 10, 6 March 2006, Pages 1631-1635]에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다. 클로메펜은 W02015138340, 미국 특허 제2,914,563호 및 제3,848,030호 및 문헌[ISRN Oncology, Volume

2012 (2012), Article ID 581281]에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다. 오르멜록시펜은 WO2009078029 및 문헌 [Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2015, 7(7):736-741]에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 라소폭시펜 및 나폭시딘 및 이들의 염은 문헌[Synthetic Communications; An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry, Volume 46, 2016 - Issue 4, p309-313]에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다. 오스페미펜은 WO 2014060640, 문헌[Eur J Med Chem. 2014 Oct 30;86:211-8]에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다. 폴베스트란트는 WO 2014064712 및 EP 2350111A1에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 레트로졸은 미국 특허 제7705159호 및 WO2009069140A1에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다. 아나스트로졸은 US 8058302에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다. 액세메스탄은 EP 1709062 A1에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다.

[0215] 타목시펜, 탈록시펜, 엔독시펜, 토레미펜, N-데스메틸-타목시펜, 요오독시펜, 드롤록시펜, 클로메핀(클로미펜), 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 나폭시딘, 오스페미펜, 폴베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 액세메스탄 및 이들의 염 및 용매화물의 추가의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[0216] 활성제(예컨대 엔독시펜 유리 염기 및 이의 염)를 피부 표면에 직접 도포할 수도 있지만, 일반적으로 적어도 1종의 부형제, 예컨대 약학적으로 허용되는 담체, 예컨대 극성 유기 용매와 함께 국소 조성물 또는 제제로서 피부에 이들을 투여하는 것이 바람직하다.

[0217] 양태에서, 본 개시는 적절한 극성 유기 용매, 예컨대 디메틸 설펝사이드, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 에탄올, 이소프로판올, 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG300 및 PEG400, 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 올레산, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드, 광유, 세틸 알콜 및 스테아르산 중의 적어도 1종의 활성제, 예컨대 가용화된 엔독시펜 유리 염기, 및 이의 염 및 용매화물을 제공한다(표 1 참조). 엔독시펜 유리 염기, 및 이의 염 및 용매화물은 본원에 개시된 조성물 중에 균일하게 분산되고 지질-복합체에 밀봉되지 않는 상태를 유지한다. 따라서, 적어도 하나의 구체예에서, 조성물은 지질-복합체가 없고 균일하게 분산된 엔독시펜 유리 염기 및 이의 염을 포함한다.

[0218] 양태에서, 본 개시는 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염이 표 1의 용매 1 내지 3, 용매 5 내지 11 및 용매 13 내지 15 중 어느 하나 또는 이들의 조합에 용해된 것을 제공한다. 엔독시펜 유리 염기 및 이의 염은 용액의 2.13 mg/g 내지 50 mg/g 초과와 총 엔독시펜(Z+E)의 용해도 범위로 용매에 용해된다. Z-엔독시펜의 용해도는 용액의 ~1 mg/g 내지 30 mg/g 초과와 범위이다(표 1). 표 1의 극성 유기 용매는 침투 향상제 또는 MPE로서 기능하는 역할도 한다. 따라서, 본 개시는 또한 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염, 및 디메틸 설펝사이드, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 에탄올, 이소프로판올, 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG 300 및 PEG 400, 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 올레산, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드, 광유, 세틸 알콜 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제 중 적어도 1종을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0219] 일양태에서, 본 개시는 타목시펜, 탈록시펜, 엔독시펜, 토레미펜, N-데스메틸-타목시펜, 요오독시펜, 드롤록시펜, 클로메핀(클로미펜), 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 나폭시딘, 오스페미펜, 폴베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 액세메스탄, 및 이들의 이의 염 및 용매화물로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 활성제; 제1 화합물 및 제2 화합물을 포함하는 국소 조성물을 제공하며, 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0220] 일양태에서, 본 개시는 적어도 1종의 활성제로서의 엔독시펜, 및 이의 염 및 용매화물; 제1 화합물 및 제2 화합물을 포함하는 국소 조성물을 제공하며, 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0221] 본 개시의 특정 구체예는 하기를 포함한다:

- [0222] 0.01% 내지 20%(w/w)의, 타목시펜, 칼록시펜, 엔독시펜, 토레미펜, N-데스메틸-타목시펜, 요오독시펜, 드롤록시펜, 클로메핀(클로미펜), 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 나폭시딘, 오스페미펜, 폴베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이들의 이의 염 및 용매화물로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 활성제; 제1 화합물 및 제2 화합물을 포함하고, 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프틸산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프틸산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택됨;
- [0223] 0.01% 내지 20%(w/w)의, 타목시펜, 칼록시펜, 엔독시펜, 토레미펜, N-데스메틸-타목시펜, 요오독시펜, 드롤록시펜, 클로메핀(클로미펜), 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 나폭시딘, 오스페미펜, 폴베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이들의 이의 염 및 용매화물로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 활성제; 제1 화합물 및 제2 화합물을 포함하고, 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프틸산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프틸산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되며; 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:9 내지 9:1, 1:4 내지 4:1, 1:3 내지 3:1, 1:2 내지 2:1, 및 약 1:1 범위이거나; 또는 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:9 내지 9:1 범위이거나; 또는 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:4 내지 4:1 범위이거나; 또는 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:2 내지 1:2 범위이거나; 또는 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 약 1:1이거나; 또는 제1 화합물 및 제2 화합물의 총 농도는 조성물의 최대 90%, 최대 85%, 최대 80%, 최대 75%, 최대 70%, 최대 65%, 최대 60%, 최대 55%, 최대 50%, 최대 45%, 최대 40%, 최대 35%, 최대 30%, 최대 25%, 최대 20%, 최대 15%, 최대 10% 또는 최대 5% w/w이거나; 또는 제1 화합물 및 제2 화합물의 총 농도는 국소 조성물의 10% 내지 90% w/w 범위이거나; 또는 제1 화합물의 총 농도는 조성물의 10% 내지 90%(w/w) 범위이고; 제2 화합물의 총 농도는 조성물의 5% 내지 80%(w/w) 범위임;
- [0224] 0.01% 내지 20%(w/w)의, 타목시펜, 칼록시펜, 엔독시펜, 토레미펜, N-데스메틸-타목시펜, 요오독시펜, 드롤록시펜, 클로메핀(클로미펜), 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 나폭시딘, 오스페미펜, 폴베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이들의 이의 염 및 용매화물로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 활성제; 제1 화합물 및 제2 화합물을 포함하고, 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프틸산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프틸산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되며; 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고; 제2 화합물은 DMSO, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프틸산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프틸산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함함;
- [0225] 0.01% 내지 20%(w/w)의, 타목시펜, 칼록시펜, 엔독시펜, 토레미펜, N-데스메틸-타목시펜, 요오독시펜, 드롤록시펜, 클로메핀(클로미펜), 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 나폭시딘, 오스페미펜, 폴베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이들의 이의 염 및 용매화물로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 활성제; 제1 화합물 및 제2 화합물을 포함하고, 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프틸산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프틸산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되며; 제1 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하고; 제2 화합물은 DMSO, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프틸산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프틸산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함함;
- [0226] 0.01% 내지 20%(w/w)의, 적어도 1종의 활성제로서의 엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 및 5% 내지 90%(w/w)의, 디메틸 설폭시드, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디-프로필렌 글리콜, 에탄올, 이소프로판올, 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG300 및 PEG400, 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르(Brij L4), 올레산, 카프르산 트리글리세리드, 카프틸산 트리글리

리세리드, 카프틸산/카프르산 트리글리세리드, 광유, 세틸 알콜 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 2종의 MPE를 포함함;

- [0227] 0.01% 내지 20%(w/w)의, 적어도 1종의 활성제로서의 엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 제1 화합물 및 제2 화합물을 포함하고, 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프틸산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프틸산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택됨;
- [0228] 0.01% 내지 20%(w/w)의, 적어도 1종의 활성제로서의 엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 제1 화합물 및 제2 화합물을 포함하고, 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프틸산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프틸산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택됨;
- [0229] 조성물은 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함함; 또는
- [0230] 엔독시펜은 적어도 40%의 (Z)-엔독시펜 유리 염기 또는 이의 염을 포함함;
- [0231] 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물은 Z:E 비가 70:30 내지 30:70 범위임; 또는
- [0232] (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물은 적어도 3 개월, 적어도 6 개월, 적어도 9 개월, 적어도 12 개월, 적어도 18 개월 동안 주위 온도에서 안정함; 또는
- [0233] 엔독시펜은 적어도 3 개월, 적어도 6 개월, 적어도 9 개월, 적어도 12 개월 및 적어도 18 개월 동안 주위 온도에서 국소 조성물 중 엔독시펜에 대하여 적어도 60%의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함함; 또는
- [0234] 국소 조성물 중 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물은 3 개월, 6 개월, 9 개월, 12 개월 및 18 개월에서 주위 온도에서 <10%, <9%, <8%, <7%, <6%, <5%, <4%, 3%, <2%, <1% 분해됨; 또는
- [0235] 국소 조성물 중 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물은 6 개월에서 <10% 분해됨; 또는
- [0236] 조성물은 증점제, 에몰리언트, 계면 활성제, 산화 방지제, 항균제, 피부 관리 활성제, 또는 이들의 조합을 더 포함함;
- [0237] 0.01% 내지 20%(w/w)의, 적어도 1종의 활성제로서의 엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 제1 화합물 및 제2 화합물을 포함하고, 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프틸산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프틸산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되며; 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:9 내지 9:1, 1:4 내지 4:1, 1:3 내지 3:1, 1:2 내지 2:1, 및 약 1:1 범위이거나; 또는 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:9 내지 9:1 범위이거나; 또는 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:4 내지 4:1 범위이거나; 또는 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:2 내지 1:2 범위이거나; 또는 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 약 1:1이거나; 또는 제1 화합물 및 제2 화합물의 총 농도는 조성물의 최대 90%, 최대 85%, 최대 80%, 최대 75%, 최대 70%, 최대 65%, 최대 60%, 최대 55%, 최대 50%, 최대 45%, 최대 40%, 최대 35%, 최대 30%, 최대 25%, 최대 20%, 최대 15%, 최대 10% 또는 최대 5% w/w이거나; 또는 제1 화합물 및 제2 화합물의 총 농도는 국소 조성물의 10% 내지 90% w/w 범위이거나; 또는 제1 화합물의 총 농도는 조성물의 10% 내지 90%(w/w) 범위이고; 제2 화합물의 총 농도는 5% 내지 80%(w/w) 범위임;
- [0238] 0.01% 내지 20%(w/w)의, 적어도 1종의 활성제로서의 엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 제2 화합물을 포함하고, 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 제2 화합물은 DMSO, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프틸산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프틸산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이

루어진 군에서 선택되는 침투 향상제임;

- [0239] 0.01% 내지 20%(w/w)의, 적어도 1종의 활성제로서의 엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 제2 화합물을 포함하고, 제2 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제임;
- [0240] 0.01% 내지 20%(w/w)의, 타목시펜, 랄록시펜, 토레미펜, 엔독시펜, N-데스메틸-타목시펜, 요오독시펜, 드롤록시펜, 클로페핀, 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 나폭시딘, 오스페미펜, 풀베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이의 염 및 용매화물, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 활성제; 제1 화합물; 및 제2 화합물을 포함하고; 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되며; 조성물은 증점제, 에몰리언트, 계면 활성제, 산화 방지제, 향균제, 제어 방출제, 피부 관리 활성제, 또는 이들의 조합을 더 포함함;
- [0241] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 이소프로판올; 및 광유를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0242] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 디에틸 세바케이트를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0243] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 디이소프로필 아디페이트를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0244] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 디프로필렌 글리콜을 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0245] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0246] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 이소프로판올을 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0247] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 t-부탄올을 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0248] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0249] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 세틸 알콜을 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0250] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 광유를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0251] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 카프릴산 트리글리세리드를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0252] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 카프르산 트리글리세리드를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0253] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 카프릴산/카프르산 트리글리세리드를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0254] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 스테아르산을 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0255] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및

디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제2 화합물을 포함함;

- [0256] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 디에틸 세바케이트를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0257] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 디이소프로필 아디페이트를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0258] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 디프로필렌 글리콜을 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0259] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0260] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 이소프로판올을 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0261] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 t-부탄올을 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0262] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0263] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 세틸 알콜을 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0264] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 광유를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0265] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 카프릴산 트리글리세리드를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0266] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 카프르산 트리글리세리드를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0267] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 카프릴산/카프르산 트리글리세리드를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0268] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 스테아르산을 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0269] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르; 이소프로판올; 및 카프릴산/카프르산 트리글리세리드를 포함함;
- [0270] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르; 이소프로판올; 광유 및 카프릴산/카프르산 트리글리세리드를 포함함;
- [0271] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르; 이소프로판올; 및 카프르산 트리글리세리드를 포함함;
- [0272] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르; 이소프로판올; 카프르산 트리글리세리드; 및 대두유를 포함함;
- [0273] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르; 디에틸 세바케이트; 디이소프로필 아디페이트; 폴리프로필렌 글리콜 및 카프르산 트리글리세리드를 포함함;
- [0274] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 이소프로판올; 및 광유를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0275] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 이소프로판올; 광유 및 카프릴산/카프르산 트리글리세리드를 포함하는 제2 화합물을 포함함;

함함;

- [0276] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 15% 내지 45%(w/w)의 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 5% 내지 30%(w/w)의 이소프로판올; 25% 내지 45%(w/w)의 카프릴산/카프르산 트리글리세리드; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 광유를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0277] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 25% 내지 65%(w/w)의 DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 10% 내지 30%(w/w)의 디에틸 세바케이트; 5% 내지 20%(w/w)의 디프로필렌 글리콜; 5% 내지 20%(w/w)의 디이소프로필 아디페이트; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG300을 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0278] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 25% 내지 55%(w/w)의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 5% 내지 20%(w/w)의 이소프로판올; 20% 내지 40%(w/w)의 카프르산 트리글리세리드; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 대두유를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0279] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 25% 내지 65%(w/w)의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 10% 내지 30%(w/w)의 디에틸 세바케이트; 5% 내지 20%(w/w)의 디이소프로필 아디페이트; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG300을 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0280] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 25% 내지 65%(w/w)의 DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 5% 내지 15%(w/w)의 디프로필렌 글리콜; 5% 내지 20%(w/w)의 이소프로판올; 0.01% 내지 10%의 계면 활성제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르(Brij L4), Tween 20 등; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 폴리프로필렌 글리콜, 예컨대 PEG 300을 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0281] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 15% 내지 45%(w/w)의 DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 15% 내지 45%(w/w)의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 5% 내지 15%(w/w)의 디프로필렌 글리콜; 5% 내지 20%(w/w)의 디이소프로필 아디페이트; 15% 내지 40%(w/w)의 디에틸 세바케이트; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 광유를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0282] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 15% 내지 25%(w/w)의 디에틸 세바케이트를 포함하는 제1 화합물; 및 10% 내지 30%(w/w)의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 5% 내지 20%(w/w)의 디이소프로필 아디페이트; 5% 내지 20%(w/w)의 이소프로판올; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 카프릴산/카프르산 트리글리세리드를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0283] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 10% 내지 30%(w/w)의 DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 20% 내지 60%(w/w)의 카프릴산/카프르산 트리글리세리드; 5% 내지 20%(w/w)의 이소프로판올; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 대두유를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0284] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 10% 내지 40%(w/w)의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 20% 내지 60%(w/w)의 카프릴산/카프르산 트리글리세리드; 5% 내지 20%(w/w)의 이소프로판올; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 광유를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0285] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 10% 내지 40%(w/w)의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 20% 내지 60%(w/w)의 카프릴산/카프르산 트리글리세리드; 5% 내지 20%(w/w)의 이소프로판올; 0.01% 내지 20%(w/w)의 세틸 알콜; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 광유를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0286] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 10% 내지 40%(w/w)의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 20% 내지 60%(w/w)의 카프릴산/카프르산 트리글리세리드; 5% 내지 20%(w/w)의 이소프로판올; 0.01% 내지 20%(w/w)의 세틸 알콜; 0.01% 내지 20%(w/w)의 스테아르산; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 광유를 포함하는 제2 화합물을 포함함;
- [0287] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 10% 내지 40%(w/w)의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 20% 내지 60%(w/w)의 카프릴산/카프르산 트리글리세리드; 1% 내지 20%(w/w)의 디메틸 세바케이트; 5% 내지 20%(w/w)의 이소프로판올; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 광유를 포함하는 제2 화합물을 포함함.
- [0288] 본원에 개시된 국소 조성물이 18 개월 이상 동안 안정하다는 것이 본 개시의 양태이다. 의약품 구성의 안정성은 약물 개발 기간 및 비용, 규제 제출을 지원하는 데에 필요한 연구의 성격, 및 궁극적인 안전성 및 승인 가능성에 중대한 영향을 미칠 수 있다. 예컨대, 조성물 중 다양한 성분들 간의 상호작용으로 인해 시간이 지남에 따

라 형성되는 불순물 또는 분해 생성물의 양을 최소화하는 것이 중요하다. 이는 피부 투과성을 증가시키도록 설계된 조성물에서 특히 중요할 수 있다.

- [0289] 국소 조성물에 존재하는 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물은 (Z)-엔독시펜 이소형으로부터 (E)-엔독시펜 이소형으로의 상호전환이 감소되는 것이 본 개시의 양태이다.
- [0290] Elkins 등은 실온에서 149 일의 t_{90} 을, 그리고 45°C에서 9 일의 t_{90} 을 제공하고, 15 일에 45°C에서 수성 매질 중 (Z)-엔독시펜 HCl의 분해가 98%에서 75%로 됨을 관찰하였다(J Pharm Biomed Anal 2014, 88:174-179). 공개된 정보와 달리, 본 발명의 국소 조성물은 (Z)-엔독시펜 수준의 실질적인 변화의 부족(<10%의 효능 감소 및 (Z):(E) 비율이 60:40 이상으로 남아 있음), 저온에서의 상 분리 및 결정화 부재, 및 낮은 수준의 불순물물에 반영된 바와 같이, 40°C에서 15 주에 유리한 안정성의 놀라운 추가 이점을 제공한다(표 6).
- [0291] 고온에서의 가속화된 안정성 시험은 주위 온도에서 장기(최소 18 개월) 안정성을 예측한다. 40°C에서 10 일 가속화된 안정성 연구 및 3.5 개월 안정성 연구(표 5 및 6)는 본원에 개시된 국소 조성물에 존재하는 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물이 주위 온도에서 장기간 동안 안정하게 유지될 가능성이 있음을 나타낸다. 따라서, 일부 구체예에서, (Z)-엔독시펜, 및 이의 염 및 용매화물을 포함하는 국소 조성물은 적어도 6 개월, 적어도 9 개월, 적어도 12 개월, 적어도 15 개월 및 적어도 18 개월 동안 주위 온도에서 안정하다. 특정 구체예에서, 본 개시는 주위 온도에서 18 개월의 과정에 걸쳐 10% 미만, 8% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만 및 1% 미만 분해되는 국소 조성물을 제공한다. 특정 구체예에서, 분해 비율은 주위 온도에서 18 개월의 과정에 걸쳐 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% 미만, 또는 0.1% 미만 또는 그 사이의 모든 부분이다. 따라서, 특정 구체예에서, (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물은 적어도 6 개월, 적어도 9 개월, 적어도 12 개월, 적어도 15 개월 및 적어도 18 개월 동안 주위 온도에서 안정하다. 엔독시펜, 및 이의 염 및 용매화물의 (Z):(E) 비는 주위 온도에서 적어도 60:40으로 유지된다.
- [0292] 본 개시의 다른 양태에서, 본 개시의 국소 조성물은 1종 초과 활성제를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 본 개시의 국소 조성물은 적어도 1종의 추가의 치료제를 포함한다. 다수의 활성제의 조합은 피험체가 개선된 환자 순응도로 잠재적으로 결과물을 소화할 필요가 있을 약물의 수를 감소시킬 수 있다. 예컨대, 피험체가 전립선암을 가지며 전립선암의 치료를 위해 비칼루타미드, 엔잘루타미드 또는 아비라테론 아세테이트 요법을 받고 있을 경우, 피험체는 치료의 결과로서 여성형 유방을 발달시킬 수도 있다. 여성형 유방의 예방 및/치료를 위해 전립선암을 갖는 피험체에게 단일 조성물 중의 엔독시펜 및 이의 염 및 용매화물, 및 전립선암 화학요법 약물, 예컨대 비칼루타미드, 엔잘루타미드 또는 아비라테론 아세테이트를 포함하는 국소 조성물이 투여될 수 있다.
- [0293] 다른 예로서, 종양학 약물(예컨대 트라스투주맙, 베바시주맙, 에버롤리무스, 항신생물제, 예컨대 카페시타빈, 고세렐린 아세테이트, 면역-종양학 약물, 예컨대 니볼루맙(Opdivo™), 켈브롤리주맙(Keytruda™), 아테졸리주맙(Tecentriq™), 더발루맙(Imfinzi™) 및 아벨루맙(Bavencio™) 및 당업계에 공지된 다른 체크포인트 억제제, 면역 치료제) 중 적어도 1종 및 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물의 조합을 조합 치료로서 ER+/Her2+ 양성 유방암을 갖는 피험체의 치료를 위한 단일 조성물에 포함시킬 수 있다.
- [0294] 따라서, 일부 구체예에서, 조성물은 제2 치료제, 예컨대 비칼루타미드, 엔잘루타미드, 아비라테론 아세테이트 및 종양학 약물, 예컨대 항신생물제, 예컨대 카페시타빈(Xeloda), 카보플라틴(Paraplatin), 시스플라틴(Platinol), 시클로포스파미드(Neosar), 도세탁셀(Docebrez, Taxotere), 독소루비신(Adriamycin), 페길화 리포솜 독소루비신(Doxil), 에피루비신(Ellence), 플루오로우라실(5-FU, Adrucil), 겐시타빈(Gemzar), 메토트렉세이트(다수의 브랜드명), 파클리탁셀(Taxol), 단백질 결합 파클리탁셀(Abraxane), 비노렐린(Navelbine), 에리블린(Halaven), 익사베필론(Ixempra), 고세렐린 아세테이트, 트라스투주맙, 아도-트라스투주맙, 베바시주맙, 에버롤리무스, 체크포인트 억제제[예컨대 켈브롤리주맙(Keytruda™), 니볼루맙(Opdivo™), 아테졸리주맙(Tecentriq™), 더발루맙(Imfinzi™) 및 아벨루맙(Bavencio™)]를 더 포함한다.
- [0295] 다른 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 피험체에서의 엔독시펜의 생활성을 증가시키는 치료제를 포함할 수 있다. P-당단백질(P-gp, ABCB1)이 뇌, 간 및 소장 뿐 아니라 약동학에 영향을 미치고 다수의 항암 약물에 대해 치료 내성을 부여하는 암 세포에서도 발견되는 매우 효과적인 약물 유출 펌프이다. 따라서, 일부 구체예에서, 조성물은 ATP 결합 카세트(ABC 패밀리) 운반체의 억제제, 예컨대 유방암 내성 단백질(BCRP 단백질) 및 P-gp의 억제제를 더 포함한다. BCRP 단백질 및 P-gp의 몇몇 억제제는 당업계에 공지되어 있다. 예컨대 BCRP 단백질의 억제제는 시클로스포린, 오메프라졸, 판토프라졸, 사쿠나비르 및 타크롤리무스를 포함한다.
- [0296] P-gp 억제제의 비제한적인 예는 1세대 억제제, 예컨대 베라파밀, 시클로스포린 A, 레세르핀, 퀴니딘, 요힘빈,

타목시펜 및 토레미펜, 2세대 억제제, 예컨대 텍스베라파필, 텍스니굴디핀, 발스포다르(PSC 833) 및 도페퀴다르 푸마레이트(MS-209), 3세대 P-gp 억제제, 예컨대 시클로프로필디벤조수베란 조수퀴다르(LY335979), 라니퀴다르(R101933), 미토탄(NSC-38721), 비리코다르(VX-710), 엘라크리다르(GF120918/GG918), ONT-093, 타르퀴다르(XR9576) 및 HM30181 및 항P-gp 단일 클론 항체, 예컨대 MRK-16을 포함한다.

[0297] 0.01% 내지 20%(w/w)의, 타목시펜, 칼록시펜, 토레미펜, 엔독시펜, N-데스메틸-타목시펜, 요오독시펜, 드롤록시펜, 클로메핀, 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 나폭시딘, 오스페미펜, 폴베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이의 염 및 용매화물, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 활성제; 제1 화합물; 및 제2 화합물을 포함하고; 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되며; 조성물은 제2 치료제를 더 포함하고;

[0298] 0.01% 내지 20%(w/w)의, 타목시펜, 칼록시펜, 토레미펜, 엔독시펜, N-데스메틸-타목시펜, 요오독시펜, 드롤록시펜, 클로메핀, 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 나폭시딘, 오스페미펜, 폴베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이의 염 및 용매화물, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 활성제; 제1 화합물; 및 제2 화합물을 포함하고; 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되며; 조성물은 비칼루타미드, 엔잘루타미드, 아비라테론 아세테이트, 종양학 약물, 예컨대 항신생물제, 예컨대 카페시타빈(Xeloda), 카보플라틴(Paraplatin), 시스플라틴(Platinol), 시클로포스파미드(Neosar), 도세탁셀(Docefrez, Taxotere), 독소루비신(Adriamycin), 페길화 리소솜 독소루비신(Doxil), 에피루비신(Ellence), 플루오로우라실(5-FU, Adrucil), 겐시타빈(Gemzar), 메토티렉세이트(다수의 브랜드명), 파클리탁셀(Taxol), 단백질 결합 파클리탁셀(Abraxane), 비노렐빈(Navelbine), 에리블린(Halaven), 익사베필론(Ixempra), 고세렐린 아세테이트, 트라스투주맵, 아도-트라스투주맵, 베바시주맵, 에버롤리무스, 체크포인트 억제제[예컨대 펠름리주맵(Keytruda™), 니볼루맵(Opdivo™), 아테졸리주맵(Tecentriq™), 더발루맵(Imfinzi™) 및 아벨루맵(Bavencio™)] 및 ABC 결합 카세트 리포터의 억제제, 예컨대 BCRP 억제제 및 P-gp 억제제로 이루어진 군에서 선택되는 제2 치료제를 더 포함한다.

[0299] 본원에 개시된 국소 제제에 포함될 수 있는 다른 활성제가 문헌(2000 MedAd News 19:56-60; 및 Physicians Desk Reference, 53rd Ed. Pages 792-796, Medical Economics company)에 기재되어 있다.

[0300] 적어도 1종의 활성제, 예컨대 (Z)-엔독시펜은 본원에 개시된 국소 조성물에 균일하게 분산되고 지질 복합체에 밀봉되지 않는 상태를 유지할 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 국소 조성물은 지질-복합체가 없고 균일하게 분산된 엔독시펜 유리 염기, 및 이의 염 및 용매화물을 포함한다.

[0301] 본 개시의 국소 제제는 당업자에 의해 액체, 용액, 에멀전, 크림, 로션, 현탁액, 분쇄물, 젤, 젤리, 폼, 페이스트, 연고, 샴푸, 접착제 등으로 제제화될 수 있다.

[0302] 양태에서, 본 개시는 (a) 적어도 1종의 활성제; (b) 제1 화합물; 및 (c) 제2 화합물을 배합하는 것을 포함하고; 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되며, 조성물이 투명 균질한 용액으로 배합될 때까지 조성물을 교반하는 국소 조성물의 제조 방법을 제공한다.

[0303] 양태에서, 본 개시는 (a) 적어도 1종의 활성제; (b) 제1 화합물; 및 (c) 제2 화합물을 배합하는 것을 포함하며; 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되며;

[0304] 조성물이 투명 균질한 용액으로 배합될 때까지 조성물을 교반하고;

- [0305] 적어도 1종의 활성제는 타목시펜, 탈록시펜, 엔독시펜, 요오독시펜, 토레미펜, N-데스메틸-타목시펜, 드롤록시펜, 클로페핀, 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 나폭시딘, 오스페미펜, 폴베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이의 염 및 용매화물로 이루어진 군에서 선택되며;
- [0306] 조성물은 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기 또는 이의 염을 포함하며; 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:9 내지 9:1, 1:4 내지 4:1, 1:3 내지 3:1, 1:2 내지 2:1 및 1:1 범위이고;
- [0307] 비칼루타미드, 엔잘루타미드, 아비라테론 아세테이트, 종양학 약물, 예컨대 항신생물제, 예컨대 카페스타빈(Xeloda), 카보플라틴(Paraplatin), 시스플라틴(Platinol), 시클로포스파미드(Neosar), 도세탁셀(Docefrez, Taxotere), 독소루비신(Adriamycin), 페길화 리포솜 독소루비신(Doxil), 에피루비신(Ellence), 플루오로우라실(5-FU, Adrucil), 겐시타빈(Gemzar), 메토틱렉세이트(다수의 브랜드명), 파클리탁셀(Taxol), 단백질 결합 파클리탁셀(Abraxane), 비노렐빈(Navelbine), 에리볼린(Halaven), 익사베필론(Ixempra), 고세렐린 아세테이트, 트라스투주맵, 아도-트라스투주맵, 베바시주맵, 에버롤리무스, 체크포인트 억제제[예컨대 켈브롤리주맵(Keytruda™), 니블루맵(Opdivo™), 아테졸리주맵(Tecentriq™), 더발루맵(Imfinzi™) 및 아벨루맵(Bavencio™)] 및 ABC 결합 카세트 리포터의 억제제, 예컨대 BCRP 억제제 및 P-gp 억제제로 이루어진 군에서 선택되는 제2 치료제를 더 배합하며;
- [0308] 조성물은 적어도 3 개월, 적어도 6 개월, 적어도 9 개월, 적어도 12 개월 및 18 개월 동안 총 엔독시펜에 대하여 적어도 60%의 (Z)-엔독시펜(w/w)을 포함하고;
- [0309] 조성물은 적어도 3 개월, 적어도 6 개월, 적어도 9 개월, 적어도 12 개월, 적어도 15 개월 및 적어도 18 개월 동안 적어도 60:40의 (Z):(E) 비를 유지하고;
- [0310] 조성물은 적어도 3 개월, 적어도 6 개월, 적어도 9 개월, 적어도 12 개월, 적어도 15 개월 및 적어도 18 개월 동안 안정하며;
- [0311] (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물은 6 개월에서, 9 개월에서, 12 개월에서, 15 개월에서 그리고 18 개월에서 <10%, <9%, <8%, <7%, <6%, <5%, <4%, 3%, <2%, <1% 분해되며;
- [0312] (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물은 6 개월에서 <10% 분해되는, 국소 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0313] 침투 향상 효과는 당업계에서 공지된 기술을 사용하여 측정될 수 있다. 하나의 측정 방법의 예가 하기 실시예에 기재되어 있다.
- [0314] 본 개시는 적어도 1종의 치료 활성제, 예컨대 엔독시펜 유리 염기 및 그의 염 및 용매화물의 국소 또는 경피 투여를 용이하게 하기 위한 국소 제제를 제공한다. 이러한 개선된 효과는 하기에서 더 논의되고, 실시예를 포함하여 본원에 기재된 개시의 특정 구체예에서 예시된다. 다른 구체예에서, 본 개시의 국소 제제는 치료 활성제를 피부 또는 기저 조직에서 국소 조직으로 표적화하는 수단을 제공한다. 이 후자의 구체예는 특히 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환과 같은 병태의 치료에 유리하게 적용될 수 있다.
- [0315] 경피 투여는 상이한 방식으로 달성될 수 있다. 하나의 이러한 비제한적인 예는 엔독시펜의 조성물을 적절한 약학 담체 및 침투 향상제와 혼합하여, 용액, 연고, 에멀전, 겔, 로션, 크림 등을 형성하는 것을 포함하며, 여기서 국소 조성물은 피부의 특정 영역, 예컨대 유방 피부에 적용된다. 국소 제제는 피부에 폐색적 또는 비폐색적으로 적용될 수 있다. 본 개시의 다른 구체예에서, 목적이 전신 순환계에 치료 활성제의 경피 투여인 적용에서, 국소 제제는 경피 패치 내의 폐색 하에 피부에 적용된다. 예컨대, 엔독시펜, 및 이의 염 및 용매화물을 포함하는 국소 조성물은 당업계에서 공지된 기술에 따라 패치 또는 다른 경피 전달계에 포함될 수 있다.
- [0316] 따라서, 엔독시펜 유리 염기 및 이의 염을 포함하는 본 발명의 조성물은 공지된 임의의 수단에 의해 피부 표면에 국소적으로 적용될 수 있으며, 도포기, 브러쉬, 면봉, 패치, 테이프, 시트, 드레싱, 스프레이 장치 및 에어로졸화기와 같은 경피 전달계를 이용하여 국소적으로 또는 경피로 이를 필요로 하는 피험체에게 전달하는 것을 포함한다. 이러한 경피 전달계는 저장 에너지 계량 용량 펌프 또는 수동 계량 용량 펌프와 같은 단위 용량의 전달을 위한 고정 용량 또는 계량 용량 시스템일 수 있다. 약물 전달계는 물은 또는 다른 유형의 도포기를 갖거나 갖지 않는 단위 부피 디스펜서일 수 있다. 원하는 결과를 얻기 위해 처리되지 않은 피부에 다수의 용량을 적용해야 할 수도 있다.
- [0317] 약물 전달계는 약 0.1 내지 10 cm², 약 1 내지 5 cm², 및 약 1.5 내지 2 cm²의 전달 표면적을 덮는 피험체의 피부에 적용된다. 약물 전달계는 물은 또는 다른 유형의 도포기를 갖거나 갖지 않는 단위 부피 디스펜서일 수 있다.

원하는 결과를 얻기 위해 처리되지 않은 피부에 다수의 용량을 적용해야 할 수도 있다.

- [0318] 예컨대, 일부 구체예에서, 경피 전달용 패치는 (i) 백킹층; 및 (ii) 피부 접촉 접착제 표면을 갖는 접착제층을 포함하며; 접착제층은 본원에 개시된 엔독시펜 유리 염기 및 이의 염을 포함하는 조성물을 포함하는 약물 저장소를 포함한다. 다른 구체예에서, 패치는 전형적으로 4가지 요소: 백킹, 접착제, 이형 라이너 및 약물을 포함할 것이다. 또한, 저장소 및 멀티라미네이트 설계는 패치로부터의 전달 속도를 제어하는 막 필름을 포함할 수 있다.
- [0319] 일부 구체예에서, 패치는 (i) 용액 불투과성 백킹 포일, (ii) 저장소, (iii) 미세다공성 또는 반투과성 막, (iv) 자기접착층 및 (v) 임의로 제거 가능한 백킹 필름을 포함할 수 있다. 저장소는 백킹 포일 및 막에 의해 형성될 수 있다.
- [0320] 다른 구체예에서, 패치는 (i) 백킹층; (ii) 제1 층 상에 배치된 약물 저장소; 및 (iii) 감압 접착제층을 포함하는 피부 접촉 제2 층을 포함하며; 제2 층은 상기 백킹층과 접촉하는 표면에 대항하는 제1 층의 표면에 부착되고, 제2 층은 속도 조절층이며, 약물 저장소는 본원에 개시된 엔독시펜 자유 염기 또는 그의 염을 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0321] 또 다른 구체예에서, 패치는 (i) 백킹층; (ii) 제1 층 상에 배치된 약물 저장소; (iii) 속도 조절 막을 포함하는 제2 층으로서, 막이 백킹층과 접촉하는 표면에 대항하는 제1 층의 표면에 부착되는 제2 층; 및 (iv) 제1 층과 접촉하는 속도 제어 막의 표면에 대항하는 막의 표면에 부착된 감압 접착제를 포함하는 피부 접촉 제3층을 포함하며; 약물 저장소는 3 일 이상 동안 호르몬 의존성 유방 질환 및 호르몬 의존성 생식관 질환을 치료하기에 충분한 엔독시펜 또는 이의 염을 방출하는, 엔독시펜 유리 염기 또는 이의 염을 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0322] 일부 구체예에서, 패치는 적어도 3 일, 적어도 7 일, 적어도 10 일, 적어도 14 일, 적어도 15 일, 적어도 30 일, 적어도 1 개월, 적어도 3 개월 및 적어도 6 개월 동안 피험체에게 엔독시펜 유리 염기 및 이의 염을 전달하기 위한 충분한 양의 본원에 개시된 조성물을 포함한다.
- [0323] 패치를 제조하는 데에 사용되는 방법 및 중합체는 당업계에 공지되어 있다(Kandavilli et al. Pharmaceutical Technology. May 2002, pages 62-80).
- [0324] 당업자는 본원에 개시된 조성물이 당업계에 공지되어 있고 원하는 제제에 적절한 임의의 조합으로 본원에 개시된 적어도 1종의 부형제를 포함할 수 있음을 추가로 인식할 것이다. 추가의 부형제는 일반적으로 문헌 [Remington's The Science and Practice of Pharmacy, Meade Publishing Co. 미국 약전/국가 처방서]에서 찾을 수 있다. 당업계의 숙련가는 당업자의 기술 및 지식 및 본원에 기재된 개시에 기초하여, 제제의 제조에 필요한 적절한 부형제 및 투여 경로에 맞는 적절한 제형을 선택할 수 있을 것이다. 모든 경우에 있어서, 최종 제형은 제조 및 보관 조건 하에서 멸균되고 안정적이어야 한다.
- [0325] **사용 방법**
- [0326] 양태에서, 본 개시는 피험체에게 적어도 1종의 본원에 개시된 국소 조성물을 투여하는, 치료를 필요로 하는 피험체의 치료 방법을 제공한다.
- [0327] 다른 양태에서, 본원에 개시된 국소 조성물은 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료에 이용될 수 있다.
- [0328] 본 개시의 국소 조성물은 1차 요법으로서, (1차 요법에 대한) 선행보조요법의 일부로서, 또는 보조 요법의 일부로서 이용될 수 있으며, 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 개량 또는 치유가 의도된다. 따라서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 피험체에게 본원에 개시된 국소 조성물이 투여되는 치료 방법을 제공한다.
- [0329] 특정 구체예에서, 질환은 호르몬 의존성 유방 질환이다. 다른 구체예에서, 질환은 호르몬 의존성 생식관 질환이다. 또 다른 구체예에서, 피험체는 호르몬 의존성 유방 질환 및 호르몬 의존성 생식관 질환 둘다를 갖는다. 일부 구체예에서, 호르몬 의존성 질환은 양성 유방 질환, 증식증, 이형성, 비정형 유관 증식증, 비정형 소엽 증식증, 증가된 유방 밀도, 여성형 유방, 맥쿤-올브라이트 증후군, 성조숙증, DCIS, LCIS, 유방암, 자궁내막암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 질암 또는 외음부암이다.
- [0330] 일부 구체예에서, 유방 질환은 증가된 유방 밀도이다. 예컨대 유방 질환은 클래스 B(이전에 클래스 II), 클래스

C(이전에 클래스 III) 또는 클래스 D(이전에 클래스 IV) 유방 밀도를 갖는다. 일부 구체예에서, 피험체는 클래스 C 또는 클래스 D 유방 밀도로서 분류되는 증가된 유방조영술 유방 밀도를 갖는다.

[0331] 일부 구체예에서, 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환은 성조숙증이다. 다른 구체예에서, 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환은 맥칸-올브라이트 증후군이다.

[0332] 일부 구체예에서, 유방 질환은 여성형 유방이다. 일부 구체예에서, 여성형 유방은 기저 질환에 2차로 나타난다. 따라서, 일부 구체예에서, 피험체는 또한 전립선암, 간경변 및 간 질환, 남성 성선기능항진증, 갑상선기능항진증, 신부전 및 혈액 투석 환자 또는 I형 당뇨병으로 이루어진 군에서 선택되는 기저 질환을 갖는다. 특정 구체예에서, 피험체는 기저 질환으로서 전립선암을 갖는다. 특정 구체예에서, 전립선암을 앓거나 또는 화학요법 치료를 개시하려고 하는 피험체는 약물 유도 여성형 유방을 갖거나 이를 발생시킬 위험을 나타낼 수 있다. 일양태에서, 본 개시는 호르몬 의존성 질환, 예컨대 여성형 유방을 갖거나 또는 가질 위험이 있는, 전립선암을 갖는 피험체의 치료 방법을 제공한다. 여성형 유방을 갖는 피험체는 여성형 유방의 증상을 나타내는 12 내지 18 개월 내에 비가역적 조직 변화를 겪는다. 따라서, 본 개시는 징후(즉, 여성형 유방을 나타냄) 12 개월 내의 여성형 유방을 갖는 피험체의 치료 방법을 제공한다.

[0333] Bannayan 및 Hadju(A. J. C. P. Vol. 57, 1972)는 꽃모양형, 섬유형 및 중간형의 세가지 조직학적 유형의 여성형 유방을 기재하였다. 꽃모양형은 느슨하고 부종성 기질이 있는 유관 증식증 및 증식을 특징으로 한다. 섬유형은 더 많은 기질 섬유화 및 더 적은 유관을 함유한다. 이름에서 알 수 있듯이, 여성형 유방의 중간형은 두가지 특징을 나타낸다. 또 다른 양태에서, 본 개시는 조직학적 변화에 의해 결정된 바의 꽃모양형 및 중간형 여성형 유방을 나타내는 피험체의 치료 방법을 제공한다. 다른 양태에서, 본 개시는 섬유형의 여성형 유방을 갖는 피험체에 대한 치료 원도를 제공한다. 따라서, 섬유 조직학적 변화를 나타내는 여성형 유방을 갖는 피험체의 치료 방법이 본원에서 제공되며, 여기서 피험체는 섬유성 여성형 유방을 1년 미만 동안 나타낸다.

[0334] 특정 구체예에서, 유방암은 DCIS, LCIS, ILC, IDC, MIC, 염증성 유방암, ER- 양성(ER+) 유방암, HER2+ 유방암, 아테노이드낭성 암종, 저급 샘종 암종, 수질성 암종, 점액성(또는 콜로이드) 암종, 유두 암종, 관상 암종, 화생 암종 또는 미세유두 암종이다. 적어도 하나의 구체예에서, 단일 유방암 종양은 상기의 조합이거나 침습성 및 내암의 혼합일 수 있다.

[0335] 본 개시는 진행성 및/또는 공격적 신생물, 즉, 수술 또는 방사선 치료, 전이성 질병, 국소 진행성 질병과 같은 국소적 방식의 치료에 의해 치료할 수 없는 피험체에서의 명백한 질병의 치료를 포함하여, 종양 발달 및 진행의 다양한 단계에서 본원에 개시된 화합물 및 조성물의 사용을 고려한다. 따라서, 일부 구체예에서, 유방암은 전암, 초기 단계 암, 비전이성 암, 전전이성 암 또는 국소 진행성 암이다. 적어도 하나의 구체예에서, 유방 질환은 전이성 암이다. 일부 구체예에서, 피험체는 전립선암을 추가로 가지며 여성형 유방을 갖거나 또는 가질 위험이 있거나, 또는 화학 요법을 개시했거나 개시하려고 한다.

[0336] 타목시펜은, 타목시펜을 복용하는 피험체에서 보여지는 낮은 혈장 엔독시펜 수준으로 인한 다양한 심각한 부작용, 불량한 환자 순응도 및 약물에 대한 내성에도 불구하고, 이러한 질환에 대한 치료제로 현재 선택되어 있다. 예컨대 CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9에서 CYP 유전자 변이와 같은 여러가지 이유로 타목시펜을 투여시 이러한 피험체는 엔독시펜 수준이 낮을 수 있으며, 이는 타목시펜을 이의 활성 대사산물인 엔독시펜로 대사할 수 없게 만들거나, 또는 저급 또는 기능이상성 에스트로겐 수용체가 충분한 타목시펜 섭취를 방지하게(또는 감소시키게) 하는데, 이는 다른 이유로 아직 확인되지 않았다. 피험체 내의 낮은 혈장 엔독시펜에 기초한 기전에도 불구하고, 본 개시의 조성물은 타목시펜을 투여시 피험체가 낮은 엔독시펜을 갖거나 또는 피험체가 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환을 갖거나 또는 가질 위험이 있는 임의의 병태에 유용하다. 따라서, 본 개시의 조성물은 타목시펜 내성 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환의 치료에 특히 중요할 수 있다.

[0337] 특정 구체예에서, 약학 조성물이 특히 유용한 환자 집단이 본원에 제공된다. 본 개시의 조성물은 또한 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환을 갖는 타목시펜 불응성 환자 집단에 속하는 피험체의 치료에 특히 중요하다. 따라서, 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물은 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 타목시펜 불응성 또는 타목시펜 내성 피험체의 치료에 유용하다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 용량으로 이러한 피험체에 투여되는 엔독시펜, 및 이의 염 및 용매화물(예컨대 국소 (Z)-엔독시펜 유리 염기, (E)/(Z)-엔독시펜 유리 염기 혼합물, 엔독시펜 글루코네이트, 엔독시펜 HCl 및 엔독시펜 시트레이트)을 포함하는 국소 조성물이 유리할 것이다.

- [0338] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 국소 조성물의 투여는 피험체의 혈장 엔독시펜을 ≤ 30 nM, ≤ 25 nM, ≤ 20 nM, ≤ 15 nM, ≤ 12 nM, ≤ 10 nM, ≤ 8 nM, ≤ 6 nM, ≤ 5 nM, ≤ 4 nM, ≤ 3 nM, ≤ 2 nM, 또는 ≤ 1 nM의 수준으로 유지시킨다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 국소 조성물의 투여는 피험체의 혈장 엔독시펜을 ≤ 30 nM의 항정 상태로 유지시킬 것이다. 적어도 하나의 구체예에서, 본원에 개시된 국소 조성물의 투여는 피험체의 혈장 엔독시펜을 ≤ 15 nM의 항정 상태로 유지시킬 것이다. 본 개시의 국소 조성물의 유방 조직, 예컨대 유방 피부 또는 유방관의 투여는 엔독시펜의 전신 혈액 수준이 매우 낮은 치료를 위한 최대 전달 및 국소적 흡수에 특히 유리하여, 타목시펜에서 보이는 부작용에 대한 가능성을 감소시킨다(실시예 9 참조). 특정 구체예에서, 국소, 경피, 경유두 및 관내 전달 모드를 통한 본 개시의 조성물의 투여는 간 대사를 피한다.
- [0339] 초기 용량의 타목시펜(타목시펜을 포함하는 제1 조성물)을 피험체에게 투여하고 피험체의 혈장 엔독시펜 수준을 결정함으로써, 피험체가 타목시펜 불응성 또는 타목시펜 내성인지를 결정할 수 있다. 타목시펜을 투여한 피험체에서의 혈장 엔독시펜 수준은 타목시펜 불응성 피험체에 대한 바이오마커로서 작용한다. 혈장 엔독시펜 수준(급성 및/또는 항정 상태)은, 혈액 샘플일 수 있고 피험체에게 타목시펜을 투여한 후 피험체로부터 수집되는 시험 샘플을 피험체로부터 얻어서 결정할 수 있다. 혈장 또는 혈청은 바이오마커 엔독시펜 수준을 시험하기 위한 혈액 샘플로부터 얻을 수 있다. 초기 용량은 적어도 1 일, 2 일, 3 일, 15 일, 1 주, 2 주, 4 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 또는 6 개월 동안 매일 타목시펜을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 피험체에게 또한 적어도 1 일, 2 일, 3 일, 15 일, 1 주, 2 주, 4 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 1 년, 2 년, 3 년, 4 년, 5 년 또는 10 년 동안 매일 타목시펜을 포함하는 제1 조성물이 투여될 수 있다.
- [0340] 피험체의 혈장 엔독시펜 수준은 시험 샘플 중 엔독시펜을 측정함으로써 결정할 수 있다. 피험체의 혈장 엔독시펜 수준을 기준 혈장 엔독시펜 수준과 비교한다. 본 개시의 목적을 위해서, 기준 혈장 수준은 30 nM이다. 피험체의 혈장 엔독시펜 항정 상태 수준이 30 nM 미만으로 결정되면, 피험체는 타목시펜 불응성으로 결정된다. 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환을 갖거나 또는 가질 위험이 있을 수 있는 이러한 타목시펜 불응성 피험체는, 본원에 개시된 국소 조성물(예컨대 본원에 개시된 엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물)을 피험체에게 투여함으로써 치료된다. 이러한 피험체에게는 본원에 개시된 국소 조성물이 국소, 경피, 경유두 또는 관내 투여된다.
- [0341] 일부 구체예에서, 예컨대 이러한 피험체에게 투여되는 국소 조성물은 (Z)-엔독시펜 유리 염기를 포함한다. 다른 구체예에서, 투여되는 조성물은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 아레콜린, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 베실레이트, 중탄산염, 비타르트레이트, 브로마이드, 부틸브로마이드, 카미실레이트, 염화물, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 2-히드록시에탄설포네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 핵산노에이트, 핵실레소르시네이트, 하이드라민, 하이드로브로마이드, 히드록시나프타노에이트, 요오드화물, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸프로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 파모에이트(엠보네이트), 판토테네이트, 펙티네이트, 퍼셀페이트, 페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈라쿠로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 설페이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 탄네이트, 테오클레이트, 트리에티오다이드, 운데카노에이트 등으로 이루어진 군에서 선택되는 엔독시펜 염을 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 엔독시펜의 양이온 염은 벤자틴, 클레미줄, 클로로프로카인, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 피페라진, 프로카인, 알루미늄, 바륨, 비스무트, 리튬, 마그네슘, 칼륨 및 아연으로 이루어진 군에서 선택된다. 다른 구체예에서, 엔독시펜을 포함하는 조성물은 엔독시펜 HCl 또는 엔독시펜 시트레이트이다. 다른 구체예에서, 이러한 피험체에게 투여되는 조성물은 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트, (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트, (E)-엔독시펜 D-글루코네이트, (E)-엔독시펜 L-글루코네이트, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 엔독시펜 글루코네이트를 포함한다.
- [0342] 본 개시는 또한 본원에 개시된 조성물 및 치료 요법의 효능 및 안전성이 치료 동안 및 치료 후에 평가 될 수 있음을 제공한다. 본 개시는 또한 피험체의 유방 상태가 본원에 개시된 국소 조성물로 예방 치료 전에 결정될 수 있음을 제공한다. 예컨대, 본 개시는 유방 질환 또는 에스트로겐 관련 질환의 이전 병력 및/또는 가족 병력을 갖는 여성이 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다의 발병 또는 재발 위험에 대해 시험되고 이러한 질환의 예방 및 치료를 위해 본원에 개시된 국소 조성물과 함께 투여되는 것을 제공한다. 따라서, 일부 구체예에서, 상기 방법은 본원에 개시된 조성물로 치료하기 전, 동안 및/또는 후에 피험체의 유방

상태(예컨대 유방 질환 및/또는 에스트로겐 관련 질환의 발병, 재발 및 예후의 위험)를 평가하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 피험체로부터 생물학적 샘플을 수집하고, 피험체에서 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 피험체 둘다를 예측 또는 진단한 시험 결과에 기초하여 생물학적 샘플을 시험하고, 본 개시의 국소 조성물을 이를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 것을 포함한다.

- [0343] 양태에서, 본 발명은 또한 피험체의 혈장 엔독시펜 수준이 질병의 발생 또는 진행(또는 이의 결핍)을 모니터링하기 위해 주기적으로 또는 필요에 따라 추적 또는 모니터링되는 것을 제공한다. 필요한 경우, 초기 용량의 타목시펜이 투여된 피험체는 시험 결과에 기초한 진행을 기준으로 본원에 개시된 바와 같은 엔독시펜 유리 염기 또는 이의 염을 포함하는 조성물을 투여함으로써 그의 혈장 엔독시펜 수준을 조정할 수 있다.
- [0344] 일부 구체예에서, 대조군 또는 정상 피험체에서 보이는 기준 타목시펜-대사산물 프로파일과 비교되는 피험체의 타목시펜-대사산물 프로파일을 결정함으로써, 피험체의 타목시펜 불응성 상태가 결정될 수 있다. 기준 타목시펜-대사산물 프로파일과 비교한 피험체의 타목시펜-대사산물 프로파일에서의 낮은 혈장 엔독시펜 수준을 갖는 피험체에게 본원에 개시된 엔독시펜 또는 그의 염을 포함하는 국소 조성물이 투여된다. 이러한 조성물은 합성으로 제조된 엔독시펜 또는 단리된 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함할 수 있다.
- [0345] 혈장 엔독시펜은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다. 시험 샘플 중 혈장 엔독시펜의 수준은 피험체의 CYP 유전자, DNA, RNA, 엔독시펜 단백질, 타목시펜-대사물질 프로파일 또는 이들의 조합에 기초하여 결정될 수 있다. 타목시펜-대사산물 프로파일은 Quest Laboratories에 의해 제공하는 것과 같은 시험에서 적어도 타목시펜, 4-OHT, N-데스메틸 타목시펜 및 엔독시펜을 함유하는 패널을 포함할 수 있다.
- [0346] 일부 구체예에서, 시험 샘플 중 혈장 엔독시펜 및/또는 타목시펜-대사산물 프로파일의 수준은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 가스 크로마토그래피 질량 분석법(GC-MS), 액체 크로마토그래피 질량 분석법(LC-MS), 액체 크로마토그래피 탠덤 질량 분석(LC-MS/MS), 면역 조직 화학(IHC), 폴리머라제 연쇄 반응(PCR), 정량적 PCR(qPCR) 등에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 타목시펜-대사산물 프로파일은 피험체의 유전자 조성에 기초하여 예측된다. 일부 구체예에서, 피험체의 CYP 유전자형은 CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 유전자 분석을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 피험체의 에스트로겐 수용체 수준이 분석될 수 있다. 다른 구체예에서, 혈장 엔독시펜의 결정은 제3자 실험실에 의해 수행될 수 있다.
- [0347] 다른 양태에서, 피험체는 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 나타낼 수 있는 바이오마커 프로파일에 대해, 또는 본원에 개시된 호르몬 의존성 질환(들)의 진행(또는 이의 결핍 또는 완화)을 모니터링하기 위해 시험된 시험 샘플을 가질 수 있다. 이러한 바이오마커는 당업계에 공지되어 있으며, 비제한적인 예로서, CYP2D6, BRCA-1, BRCA-2, ER, PR, Her2, uPA, PAI, Tf, p53, Ki67, 사이토케라틴, 암 종양 항원 및 Mammaprint, OncotypeDx, PAM50, EndoxPredict, MammoStrat 및 기타 진단 및 예측 시험에 의해 측정된 기타 바이오마커를 포함한다. 적어도 하나의 구체예에서, 피험체의 바이오마커는 Ki67이다. 피험체가 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있음을 나타내는 바이오마커 프로파일을 갖는 피험체는 본원에 개시된 국소 조성물을 투여받을 수 있다.
- [0348] 다른 양태에서, 환자의 질병 부담 및 질병의 재발 위험에 대한 조성물의 효능 및 예방 효과를 결정하기 위해, 피험체의 바이오마커 프로파일을 치료 기간 전, 도중 및 후에 모니터링할 수 있다.
- [0349] 일부 양태에서, 타목시펜 불응성 또는 타목시펜 내성 피험체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 피험체에게 본원에 개시된 국소 조성물(예컨대 엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물)을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 본원에 제공된다. 일부 구체예에서, 호르몬 민감성 유방 질환 또는 호르몬 민감성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 타목시펜 불응성 피험체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 피험체에게 본원에 개시된 국소 조성물(예컨대 엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 국소 조성물)을 투여하는 것을 포함하고, 피험체는 혈장 엔독시펜 수준이 ≤ 30 nM, < 25 nM, < 20 nM, < 15 nM, < 10 nM, < 5 nM 또는 < 1 nM인 치료 방법에 본원에 개시된다. 특정 구체예에서, 엔독시펜을 포함하는 국소 조성물은 엔독시펜 글루코네이트, 엔독시펜 HCl 또는 엔독시펜 시트레이트이다. 일부 구체예에서, 최종 조성물 중 엔독시펜 중에 적어도 40%의 (Z)-엔독시펜 유리 염기 w/w를 포함하는 국소 조성물이 피험체에게 투여된다. 다른 구체예에서, 최종 조성물에 0.01% 내지 10%의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물 w/w를 포함하는 국소 조성물이 피험체에게 투여된다. 엔독시펜 유리 염기 또는 이의 염을 포함하는 조성물의 이러한 투여가 피험체에서의 혈장 엔독시펜을 ≤ 30 nM의 항정 상태 수준으로 유지시킨다. 또 다른 구체예에서, 탈록시펜, 토레미펜, N-데스메틸-타목시펜, 요오독시펜, 드롤록시펜, 클로메핀, 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 오스페미펜, 나폭시딘, 폴베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이의 염 및 용매화물, 또는

이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 활성제를 포함하는 국소 조성물이 피험체에게 투여된다.

[0350] 타목시펜 불응성 피험체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 (a) 피험체로부터 얻어진 시험 샘플 중 혈장 엔독시펜 수준을 결정하거나 또는 결정 완료하는 단계; (b) 시험 샘플 중 혈장 엔독시펜의 수준을 기준 혈장 엔독시펜 수준과 비교하거나 또는 비교된 상기 수준을 갖거나 또는 결정된 상기 수준을 갖는 단계; (c) 기준 혈장 엔독시펜 수준과 비교한 시험 샘플 중 혈장 엔독시펜의 감소된 수준을 결정하거나 또는 상기 결정된 수준을 갖는 단계; 및 (d) 엔독시펜 유리 염기 또는 이의 염을 포함하는 조성물을 피험체에게 투여하는 단계로서, 상기 조성물은 국소, 경피, 경유두 또는 관내로 투여되는 단계를 포함하는 치료 방법이 또한 본원에 제공된다. 엔독시펜 유리 염기 또는 이의 염을 포함하는 조성물의 이러한 투여는 피험체내 혈장 엔독시펜을 ≤ 30 nM의 항정 상태 수준으로 유지시킨다. 또 다른 구체예에서, 탈록시펜, 토레미펜, N-데스메틸-타목시펜, 요오독시펜, 드롤록시펜, 클로메핀, 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 오스페미펜, 나폭시딘, 폴베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이의 염 및 용매화물, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 활성제를 포함하는 국소 조성물이 피험체에게 투여된다.

[0351] 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환을 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 (a) 피험체에게 타목시펜을 포함하는 제1 조성물을 투여하는 단계; (b) 피험체로부터 얻어진 시험 샘플 중 혈장 엔독시펜의 수준을 결정하거나 또는 결정 완료하는 단계; (c) 시험 샘플 중 혈장 엔독시펜이 혈장 엔독시펜의 기준 수준과 비교하여 감소되었는지의 여부를 결정하거나 또는 결정 완료하는 단계; 및 (d) 본원에 개시된 조성물을 피험체에게 투여하는 단계로서, 조성물이 국소, 경피, 경유두 또는 관내 투여되는 단계를 포함하는 치료 방법에 본원에 제공된다. 피험체에게 적어도 1 일, 2 일, 3 일, 15 일, 1 주, 2 주, 4 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 1 년, 2 년, 3 년, 4 년, 5 년 또는 10 년 동안 매일 타목시펜을 포함하는 제1 조성물이 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 엔독시펜 유리 염기 또는 이의 염을 포함하는 조성물의 투여는 피험체의 혈장 엔독시펜을 ≤ 30 nM, ≤ 15 nM, ≤ 10 nM, ≤ 5 nM 및 ≤ 1 nM의 항정 상태 수준으로 유지시킨다. 일부 구체예에서, 피험체에게 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트, (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트, (E)-엔독시펜 D-글루코네이트, (E)-엔독시펜 L-글루코네이트, 또는 이들의 조합을 포함하는 조성물이 투여되며, 조성물은 경피, 경유두 또는 관내를 비롯하여 국소로 투여된다. 다른 구체예에서, 엔독시펜 염을 포함하는 조성물은 엔독시펜 HCl 또는 엔독시펜 시트레이트이고, 조성물은 국소, 경피, 경유두 또는 관내로 투여된다.

[0352] 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환을 갖는 피험체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 (a) 피험체에게 타목시펜을 포함하는 제1 조성물을 투여하는 단계; (b) 피험체로부터 얻어진 시험 샘플 내 피험체의 타목시펜-대사산물 프로파일을 결정하거나 결정된 상기 프로파일을 갖는 단계; (c) 기준 타목시펜-대사산물 프로파일 중 기준 혈장 엔독시펜의 수준에 비교하여, 피험체의 타목시펜-대사산물 프로파일을 기준으로 하여 피험체의 혈장 엔독시펜이 감소했는지 여부를 결정하는 단계; 및 (d) 본원에 개시된 국소 조성물(예컨대 엔독시펜 유리 염기 또는 염 또는 이의 염을 포함하는 국소 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계로서, 조성물이 국소, 경피, 경유두 및/또는 관내로 투여되는 단계를 포함하는 치료 방법이 본원에 제공된다. 일부 구체예에서, 피험체에게 본원에 개시된 바의 최종 조성물에 대하여 0.01% 내지 10%의 (Z)-엔독시펜 w/w를 포함하는 국소 조성물이 투여된다. 특정 구체예에서, 엔독시펜을 포함하는 조성물은 엔독시펜 글루코네이트, 엔독시펜 HCl 또는 엔독시펜 시트레이트이며, 조성물은 경피, 경유두 또는 관내를 비롯하여 국소로 투여된다. 다른 구체예에서, 탈록시펜, 토레미펜, N-데스메틸-타목시펜, 요오독시펜, 드롤록시펜, 클로메핀, 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 오스페미펜, 나폭시딘, 폴베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이의 염 및 용매화물, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 활성제를 포함하는 국소 조성물이 피험체에게 투여된다.

[0353] 양태에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 피험체의 유방 조직의 절제 또는 피험체에게 방사선 요법을 투여하는 것 및 본원에 개시된 바의 엔독시펜 또는 이의 염을 포함하는 조성물을 국소 투여하는 것을 포함하며, 조성물이 국소, 경피, 경유두 및/또는 관내로 투여되는 치료 방법을 고려한다. 다른 양태에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 피험체의 유방 조직의 절제 또는 피험체에게 방사선 요법의 투여 전에 본원에 개시된 국소 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 조성물은 국소, 경피, 경유두 또는 관내로 투여되는 치료 방법을 포함한다.

[0354] 본 개시의 양태에서, 피험체에게는 1 초과의 전달 경로 또는 모드를 거쳐, 예컨대 국소 및 관내, 국소 및 경유두, 경유두 및 경피 등으로, 치료 동안 본원에 개시된 국소 조성물이 투여될 수 있다.

- [0355] 피험체에게 투여되는 용량은 일반적으로 단위 제형 내에 있을 것이다. 각각의 단위 제형 중 본원에 개시된 적어도 1종의 활성제, 예컨대 엔독시펜 유리 염기, 및 이의 염 및 용매화물의 범위의 예는 단위 용량당 0.01 mg 내지 200 mg 범위이다.
- [0356] 일부 구체예에서, 타목시펜, 랄록시펜, 토레미펜, N-데스메틸-타목시펜, 요오독시펜, 드롤록시펜, 클로메핀, 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 오스페미펜, 나폭시딘, 폴베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이의 염 및 용매화물, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 활성제를 포함하는 조성물은 0.01 mg 내지 200.0 mg의 용량으로 피험체에게 투여된다.
- [0357] 일부 구체예에서, 엔독시펜 유리 염기, 및 이의 염 및 용매화물을 포함하는 조성물은 0.01 mg 내지 200.0 mg의 용량으로 피험체에게 투여된다. 다른 구체예에서, 엔독시펜을 포함하는 국소, 경피, 경유두 및 관내 조성물 유리 염기 및 엔독시펜 염은 1 mg 내지 200 mg의 용량으로 피험체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 엔독시펜 유리 염기, 및 이의 염 및 용매화물을 포함하는 조성물은 유방당 0.01 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 3 mg, 4.0 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 40 mg, 50 및 100 및 200 mg의 용량으로 피험체에게 투여된다.
- [0358] 일부 구체예에서, 엔독시펜 유리 염기, 및 이의 염 및 용매화물을 포함하는 조성물은 0.01 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 40 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg 및 200 mg의 단위 용량으로 피험체에게 투여된다.
- [0359] 일부 구체예에서, (Z)-엔독시펜 유리 염기, 및 이의 염 및 용매화물을 포함하는 조성물은 0.01 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 3 mg, 4.0 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 40 mg, 50 mg, 75 mg 및 100 mg의 단위 용량으로 피험체에게 투여된다.
- [0360] 특정 구체예에서, 엔독시펜의 적어도 40%의 (Z)-엔독시펜(w/w)을 포함하는 조성물은 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 40 mg, 50 mg, 75 mg 및 100 mg의 단위 용량으로 투여된다.
- [0361] 일부 구체예에서, 엔독시펜, 이의 염 또는 용매화물, 예컨대 엔독시펜 글루코네이트를 포함하는 조성물은 0.01 내지 200 mg 범위의 용량으로 투여된다.
- [0362] 일부 구체예에서, (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트 또는 (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트를 포함하는 조성물은 단위 용량당 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4.0 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 40 mg, 50 및 100 mg 투여된다. 다른 구체예에서, 0.5 mg 내지 100 mg의 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트를 포함하는 조성물이 투여된다. 또 다른 구체예에서, 0.5 mg 내지 100 mg의 (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트를 포함하는 조성물이 투여된다. 또 다른 구체예에서, 0.5 mg 내지 200 mg의 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트 및 (E)-엔독시펜 D-글루코네이트를 포함하는 조성물이 투여된다. 추가의 구체예에서, 0.5 mg 내지 100 mg의 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트 및 (Z)-엔독시펜 L-글루코네이트를 포함하는 조성물이 투여된다.
- [0363] 본원에 개시된 국소 조성물로 유방 질환 또는 에스트로겐 관련 질환을 치료하기 위한 치료 요법은 유형, 연령, 체중, 성별, 식이 및 피험체의 의학적 상태, 및 사용되는 특정 활성제의 활성, 효능, 약동학적 및 독성학적 프로파일과 같은 약리학적 고려사항을 비롯한 다양한 인자에 의존할 수 있다는 것이 당업자에게 이해될 것이다. 따라서, 실제로 사용되는 치료 요법은 피험체마다 크게 다를 수 있다. 본 개시는 또한 본원에 기재된 용량 또는 치료 및 전달 방법에 한정되지 않는다. 당업자는 본 개시에 포함되는 투여 요법이 피험체에게 1 일 1 회, 1 일 2 회, 1 일 3 회, 매주, 격주, 반달, 매월, 2 개월마다, 분기마다, 6 개월마다, 그리고 연간 기준으로 또는 의사 또는 의료 전문가가 적절한 것으로 간주하는 임의의 요법으로 투여하는 것을 포함한다는 것을 인식할 것이다. 용량은 단일 용량 또는 분할 용량으로 투여될 수 있다.
- [0364] 본 개시의 조성물은 1차 요법, 선행보조요법 또는 보조 요법의 일부로서 단독으로 또는 적어도 1종의 치료제와 조합하여 사용될 수 있는 것이 본 개시의 양태이다. 조성물의 조합은 치료제의 효능을 개선시키도록 작용할 수 있고, 따라서 표준 암 요법을 개선시키는 데에 사용될 수 있다. 예컨대, 피험체가 전립선암을 가지며 전립선암 치료를 위해 비칼루타미드 또는 엔잘루타미드 요법을 받고 있는 경우, 피험체는 요법의 결과로 여성형 유방이 발생할 가능성이 있다. 본원에 개시된 조성물은 여성형 유방을 예방 및/또는 치료하기 위해 전립선암 환자에게 투여될 수 있다.
- [0365] 다른 예로서, ER+/Her2+ 양성 유방암을 갖는 피험체는 트라스투주맙 또는 항생물제, 면역 요법과 같은 다른 중

양학 약물과의 병용 요법을 받을 것이고, 본원에 개시된 조성물은 ER+/Her2+ 양성 유방암을 갖는 이러한 피험체를 치료하는 데에 사용될 수 있다.

[0366] 따라서, 일부 구체예에서, 조성물은 비칼루타미드, 엔잘루타미드, 아비라테론 아세테이트, 종양학 약물, 예컨대 항신생물제, 예컨대 카페시타빈(Xeloda), 카보플라틴(Paraplatin), 시스플라틴(Platinol), 시클로포스파미드(Neosar), 도세탁셀(Docefrez, Taxotere), 독소루비신(Adriamycin), 페길화 리포솜 독소루비신(Doxil), 에피루비신(Ellence), 플루오로우라실(5-FU, Adrucil), 겐시타빈(Gemzar), 메토트렉세이트(다수의 브랜드명), 파클리탁셀(Taxol), 단백질 결합 파클리탁셀(Abraxane), 비노렐빈(Navelbine), 에리볼린(Halaven), 익사베필론(Ixempra), 고세렐린 아세테이트, 트라스투주맵, 아도-트라스투주맵, 베마시주맵, 에버롤리무스, 체크포인트 억제제[예컨대 켈브롤리주맵(Keytruda™), 니볼루맵(Opdivo™), 아테졸리주맵(Tecentriq™), 더발루맵(Imfinzi™) 및 아벨루맵(Bavencio™)]을 더 포함한다.

[0367] 다른 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 피험체에서 엔독시펜의 생체 이용률을 증가시키는 치료제를 포함할 수 있다. P-당단백질(P-gp, ABCB1)은 뇌, 간 및 소장뿐만 아니라 암 세포에서도 발견되는 매우 효율적인 약물 유출 펌프로서, 약동학에 영향을 미치고, 많은 항암 약물에 대한 치료 내성을 부여한다. 따라서, 일부 구체예에서, 조성물은 ATP 결합 카세트(ABC 패밀리) 운반체의 억제제, 예컨대 유방암 내성 단백질(BCRP 단백질) 및 P-gp의 억제제를 더 포함한다. 몇가지 BCRP 단백질 및 P-gp의 억제제는 당업계에 공지되어 있다. 예컨대, BCRP 단백질의 억제제는 시클로스포린, 오메프라졸, 판토프라졸, 사퀴나비르 및 타크롤리무스를 포함한다.

[0368] P-gp 억제제의 비제한적인 예는 1세대 억제제, 예컨대 베라파밀, 시클로스포린 A, 레세르핀, 퀴니딘, 요힘빈, 타목시펜 및 토레미펜, 2세대 억제제, 예컨대 텍스베라파밀, 텍스니굴디핀, 발스포다르(PSC 833) 및 도페퀴다르 푸마레이트(MS-209), 3세대 P-gp 억제제, 예컨대 시클로프로필디벤조수베란 조수퀴다르(LY335979), 라니퀴다르(R101933), 미토탄(NSC-38721), 비리코다르(VX-710), 엘라크리다르(GF120918/GG918), ONT-093, 타르퀴다르(XR9576) 및 HM30181 및 항P-gp 단일 클론 항체, 예컨대 MRK-16을 포함한다.

[0369] 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환 또는 호르몬 의존성 생식관 질환을 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료에 사용하기 위한 조성물 중 적어도 1종을 포함하는 치료 키트를 추가로 제공한다. 본 개시의 키트는 본원에 개시된 조성물, 조성물을 수용하는 밀봉 용기 및 조성물의 사용을 위한 지시서를 포함한다. 특정 구체예에서, 키트의 내용물은 동결 건조될 수 있고, 키트는 동결 건조된 성분의 재구성을 위해 적절한 용매를 추가로 포함할 수 있다. 키트의 개별 구성요소는 별도의 용기에 포장되며, 이러한 용기와 관련하여, 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 통지서일 수 있으며, 이 통지서는 피험체의 투여를 위한 사용 또는 판매에 대한 제조사의 기관에 의한 승인을 반영한다.

[0370] 일부 구체예에서, 본 개시는 용량, 단위 용량 또는 다중 용량의 약학적 용량 패키지를 제공한다. 일부 구체예에서, 패키징은 1 일 2 회, 매일, 매주, 1 주 2 회, 2 주마다, 매달, 분기별로, 6 개월마다 또는 매년 적용과 같은 투여 요법 또는 적용 스케줄을 반영한다. 유리하게는, 약학 조성물의 이러한 패키징은 치료 유효량과 같은 조성물의 양의 정확한 적용을 용이하게 하며, 단일 용량 도포기 또는 장치 또는 계량 용량 도포기 또는 장치를 포함할 것이다.

[0371] 키트의 성분이 적어도 1종의 액체 용액 또는 겔로 제공될 경우, 액체 용액은 본원에 개시된 국소 조성물, 예컨대 적어도 1종의 활성제(예컨대 엔독시펜 유리 염기 또는 타목시펜, 랄록시펜, 토레미펜, N-데스메틸-타목시펜, 요오독시펜, 드롤록시펜, 클로메핀, 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 오스페미펜, 나폭시딘, 플베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이의 염 및 용매화물, 또는 이들의 조합), 제1 화합물 및 제2 화합물을 포함하는 살균 용액일 수 있다. 관내 투여를 위해, 조성물은 약학적으로 허용되는 주사 가능한 조성물로 제제화될 수 있다. 용기 수단 자체는 주사기, 카테터, 마이크로카테터, 관내 투여에 적절한 프로브일 수 있다. 용기는 또한 피펫, 점적기, 도포기, 변형 가능한 튜브, 바이알, 병, 계량 펌프 또는 디스펜서, 샷시, 블리스터 팩, 앰플, 파우치, 블로우-필-셀 튜브, 드럼, 자(jar), 정량 주입을 위한 펌프가 있는 유리 또는 플라스틱 병, 접을 수 있는 튜브, 에어로졸 스프레이, 또는 제제가 피험체의 영향을 받는 영역에 적용될 수 있는 이와 유사한 장치일 수 있다. 용기는 단일 단위 용량 또는 다중 단위 용량에 적절한 임의의 크기일 수 있다. 예컨대, 블로우-필-셀 단위 용량은 0.5 내지 20 ml 범위의 크기일 수 있다. 용기는 계량 용량을 제공하는 펌프를 갖는 병과 같은 일회용 용기 또는 다회용 용기일 수 있다. 본 개시의 키트는 장치(예컨대, 조성물을 유방의 피부 표면에 적용하기 위한 도포기, 또는 조성물의 관내 투여를 위한 주사기 또는 카테터) 또는 조성물을 투여하기 위한 경피 약물 전달계(예컨대 패치, 테이프, 붕대 등) 및 장치 또는 경피 약물 전달계의 사용을 위한 지시서를 포함할 수 있다.

- [0372] 본원에 개시된 조성물 중 적어도 1종을, 본원에 개시된 바의 적어도 1종의 치료제, 예컨대 비칼루타미드, 엔칼루타미드, 아비라테론 아세테이트, 종양학 약물, 예컨대 항신생물제, 예컨대 카페시타빈(Xeloda), 카보플라틴(Paraplatin), 시스플라틴(Platinol), 시클로포스파미드(Neosar), 도세탁셀(Docefrez, Taxotere), 독소루비신(Adriamycin), 페길화 리포솜 독소루비신(Doxil), 에피루비신(Ellence), 플루오로우라실(5-FU, Adrucil), 겐시타빈(Gemzar), 메토티렉세이트(다수의 브랜드명), 파클리탁셀(Taxol), 단백질 결합 파클리탁셀(Abraxane), 비노렐빈(Navelbine), 에리볼린(Halaven), 익사베필론(Ixempra), 고세렐린 아세테이트, 트라스투주맵, 아도-트라스투주맵, 베마시주맵, 에버롤리무스, 체크포인트 억제제[예컨대 켈브롤리주맵(Keytruda™), 니볼루맵(Opdivo™), 아테졸리주맵(Tecentriq™), 더발루맵(Imfinzi™) 및 아벨루맵(Bavencio™)] 및 ABC 결합 카세트 리포터의 억제제, 예컨대 BCRP 억제제 및 P-gp 억제제와 함께 포함하는 약학 키트 또는 팩도 본 개시에 의해 고려된다. 당업계에 공지된 다른 치료제도 이러한 키트 및 팩에 포함될 수 있다.
- [0373] 다양한 양태에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 (a) 적어도 1종의 활성제; (b) 제1 화합물; 및 (c) 제2 화합물을 포함하는 국소 조성물을 투여하는 것을 포함하고; 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산으로 이루어진 군에서 선택되는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0374] 다양한 구체예에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 (a) 적어도 1종의 활성제; (b) 제1 화합물; 및 (c) 제2 화합물을 포함하는 국소 조성물을 투여하는 것을 포함하고; 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산으로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0375] 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:9 내지 9:1 범위이고;
- [0376] 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:4 내지 4:1 범위이고;
- [0377] 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 1:2 내지 1:2 범위이고;
- [0378] 제1 화합물 대 제2 화합물의 비는 약 1:1이며;
- [0379] 제1 화합물 및 제2 화합물의 총 농도는 조성물의 최대 약 95%, 최대 약 90%, 최대 약 85%, 최대 약 80%, 최대 약 75%, 최대 약 70%, 최대 약 65%, 최대 약 60%, 최대 약 55%, 최대 약 50%, 최대 약 45%, 최대 약 40%, 최대 약 35%, 최대 약 30%, 최대 약 25%, 최대 약 20%, 최대 약 15%, 최대 약 10%, 또는 최대 약 5% w/w이고;
- [0380] 제1 화합물 및 제2 화합물의 총 농도는 국소 조성물의 10% 내지 90% w/w 범위이고;
- [0381] 적어도 1종의 활성제는 타목시펜, 탈록시펜, 엔독시펜, 토레미펜, 요오독시펜, N-테스메틸-타목시펜, 드롤록시펜, 클로메핀, 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 나폭시딘, 오스페미펜, 폴베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이의 염 및 용매화물로 이루어진 군에서 선택되며;
- [0382] 적어도 1종의 활성제는 엔독시펜 글루코네이트, 엔독시펜 HCl 및 엔독시펜 시트레이트, 또는 이의 용매화물이고;
- [0383] 엔독시펜은 조성물 중 엔독시펜에 대하여 적어도 40%의 (Z)-엔독시펜 유리 염기(w/w)를 포함하거나; 또는
- [0384] 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물은 99:1 내지 1:99, 90:10 내지 10:90, 85:15 내지 15:85, 80:20 내지 20:80, 75:25 내지 25:75, 70:30 내지 30:70, 65:35 내지 35:65, 60:40 내지 40:60, 55:45 내지 45:55 및 약 50:50 범위의 Z:E 비를 갖거나; 또는
- [0385] 국소 조성물은 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물;
- [0386] 증점제, 침투 향상제, 에몰리언트, 계면 활성제, 산화 방지제, 향균제, 제어 방출제, 피부 관리 활성제, 또는 이들의 조합;

- [0387] 제2 치료제를 포함하고;
- [0388] 제2 치료제는 비칼루타미드, 엔잘루타미드, 아비라테론 아세테이트, 종양학 약물, 예컨대 항신생물제, 예컨대 카페시타빈(Xeloda), 카보플라틴(Paraplatin), 시스플라틴(Platinol), 시클로포스파미드(Neosar), 도세탁셀(Docefrez, Taxotere), 독소루비신(Adriamycin), 폐경화 리포솜 독소루비신(Doxil), 에퍼루비신(Ellence), 플루오로우라실(5-FU, Aducril), 겐시타빈(Gemzar), 메토틱렉세이트(다수의 브랜드명), 파클리탁셀(Taxol), 단백질 결합 파클리탁셀(Abraxane), 비노렐빈(Navelbine), 에리블린(Halaven), 익사베필론(Ixempra), 고세렐린 아세테이트, 트라스투주맵, 아도-트라스투주맵, 베바시주맵, 에버롤리무스, 체크포인트 억제제[예컨대 켈브롤리주맵(Keytruda™), 니볼루맵(Opdivo™), 아테졸리주맵(Tecentriq™), 더발루맵(Imfinzi™) 및 아벨루맵(Bavencio™)] 및 ABC 결합 카세트 리포터의 억제제, 예컨대 BCRP 억제제 및 P-gp 억제제로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0389] 국소 조성물은 함수량이 1% 미만이거나 또는 조성물은 유전율이 50 미만이거나, 또는 둘다이고;
- [0390] 국소 조성물 중 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물은 적어도 3 개월, 적어도 6 개월, 적어도 9 개월, 적어도 12 개월, 적어도 15 개월 및 적어도 18 개월 동안 주위 온도에서 안정하며;
- [0391] 국소 조성물은 적어도 18 개월 동안 주위 온도에서 안정한 치료 방법에 관한 것이다.
- [0392] 특정 구체예에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 (a) 타목시펜, 탈록시펜, 토레미펜, N-데스메틸-타목시펜, 요오독시펜, 드롤록시펜, 클로페핀, 오르멜록시펜, 라소폭시펜, 오스페미펜, 나폭시딘, 폴베스트란트, 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄, 및 이의 염 및 용매화물, 또는 이들의 조합; (b) 제1 화합물; 및 (c) 제2 화합물을 포함하는 국소 조성물을 투여하는 것을 포함하고; 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산으로 이루어진 군에서 선택되는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0393] 일부 구체예에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 (a) 엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; (b) 제1 화합물; 및 (c) 제2 화합물을 포함하는 국소 조성물을 투여하는 것을 포함하며; 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산으로 이루어진 군에서 선택되는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0394] 다른 구체예에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 (a) (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; (b) 제1 화합물; 및 (c) 제2 화합물을 포함하는 국소 조성물을 투여하는 것을 포함하며; 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산으로 이루어진 군에서 선택되는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0395] 또 다른 구체예에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 (a) 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; (b) 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; (c) 제2 화합물을 포함하는 국소 조성물을 투여하는 것을 포함하고; 제2 화합물은 DMSO, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함하는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0396] 또 다른 구체예에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 상기 방법이 (a) 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; (b) DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 (c) 제2 화합물을 포함하는 국소 조성물을 투여하는 것을 포함하고; 제2 화합물은 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아

디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산으로 이루어진 군에서 선택되는 침투 향상제를 포함하는 치료 방법에 관한 것이다.

- [0397] 또 다른 구체예에서, 본 개시는 호르몬 의존성 유방 질환, 호르몬 의존성 생식관 질환 또는 둘다를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험체의 치료 방법으로서, 상기 방법이
- [0398] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 이소프로판올; 및 광유를 포함하는 제2 화합물;
- [0399] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 이소프로판올; 및 카프릴산/카프르산 글리세리드를 포함하는 제2 화합물;
- [0400] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 이소프로판올; 광유 및 카프릴산/카프르산 글리세리드를 포함하는 제2 화합물;
- [0401] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 유리 염기, 또는 이의 염 또는 용매화물; 15% 내지 45%(w/w)의 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 5% 내지 30%(w/w)의 이소프로판올; 25% 내지 45%(w/w)의 카프릴산/카프르산 트리글리세리드; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 광유를 포함하는 제2 화합물;
- [0402] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 25% 내지 65%(w/w)의 DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 10% 내지 30%(w/w)의 디에틸 세바케이트; 5% 내지 20%(w/w)의 디프로필렌 글리콜; 5% 내지 20%(w/w)의 디이소프로필 아디페이트; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG300을 포함하는 제2 화합물;
- [0403] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 25% 내지 55%(w/w)의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 5% 내지 20%(w/w)의 이소프로판올; 20% 내지 40%(w/w)의 카프르산 트리글리세리드; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 대두유를 포함하는 제2 화합물;
- [0404] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 25% 내지 65%(w/w)의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 10% 내지 30%(w/w)의 디에틸 세바케이트; 5% 내지 20%(w/w)의 디이소프로필 아디페이트; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG300을 포함하는 제2 화합물;
- [0405] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 25% 내지 65%(w/w)의 DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 5% 내지 15%(w/w)의 디프로필렌 글리콜; 5% 내지 20%(w/w)의 이소프로판올; 0.01% 내지 10%의 계면 활성제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르(Brij L4), 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20(Tween 20), 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 85 등; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 폴리프로필렌 글리콜, 예컨대 PEG 300을 포함하는 제2 화합물;
- [0406] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 15% 내지 45%(w/w)의 DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 15% 내지 45%(w/w)의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 5% 내지 15%(w/w)의 디프로필렌 글리콜; 5% 내지 20%(w/w)의 디이소프로필 아디페이트; 15% 내지 40%(w/w)의 디에틸 세바케이트; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 광유를 포함하는 제2 화합물;
- [0407] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 15% 내지 25%(w/w)의 디에틸 세바케이트를 포함하는 제1 화합물; 및 10% 내지 30%(w/w)의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 5% 내지 20%(w/w)의 디이소프로필 아디페이트; 5% 내지 20%(w/w)의 이소프로판올; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 카프릴산/카프르산 트리글리세리드를 포함하는 제2 화합물;
- [0408] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 10% 내지 30%(w/w)의 DMSO를 포함하는 제1 화합물; 및 20% 내지 60%(w/w)의 카프릴산/카프르산 트리글리세리드; 5% 내지 20%(w/w)의 이소프로판올; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 대두유를 포함하는 제2 화합물;
- [0409] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 10% 내지 40%(w/w)의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 20% 내지 60%(w/w)의 카프릴산/카프르산 트리글리세리드; 5% 내지 20%(w/w)의 이소프로판올; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 광유를 포함하는 제2 화합물;
- [0410] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 10% 내지 40%(w/w)의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 20% 내지 60%(w/w)의 카프릴산/카프르산 트리글리세리드; 5% 내지 20%(w/w)의 이소프로판올; 0.01% 내지 20%(w/w)의 세틸 알콜; 및 100%(w/w)까지 충분한량의 광유를 포함하는 제2 화합물;

- [0411] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 10% 내지 40%(w/w)의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 20% 내지 60%(w/w)의 카프릴산/카프르산 트리글리세리드; 5% 내지 20%(w/w)의 이소프로판올; 0.01% 내지 20%(w/w)의 세틸 알콜; 0.01% 내지 20%(w/w)의 스테아르산; 및 100%(w/w)까지 충분량의 광유를 포함하는 제2 화합물;
- [0412] 0.01% 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜 또는 이의 염; 10% 내지 40%(w/w)의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 제1 화합물; 및 20% 내지 60%(w/w)의 카프릴산/카프르산 트리글리세리드; 1% 내지 20%(w/w)의 디메틸 세바케이트; 5% 내지 20%(w/w)의 이소프로판올; 및 100%(w/w)까지 충분량의 광유를 포함하는 제2 화합물;
- [0413] 증점제, 침투 향상제, 에몰리언트, 계면 활성제, 산화 방지제, 향균제, 제어 방출제, 피부 관리 활성제, 또는 이들의 조합;
- [0414] 제2 치료제;
- [0415] 비칼루타미드, 엔잘루타미드, 아비라테론 아세테이트, 종양학 약물, 예컨대 항신생물제, 예컨대 카페시타빈 (Xeloda), 카보플라틴(Paraplatin), 시스플라틴(Platinol), 시클로포스파미드(Neosar), 도세탁셀(Docefrez, Taxotere), 독소루비신(Adriamycin), 페길화 리포솜 독소루비신(Doxil), 에피루비신(Ellence), 플루오로우라실 (5-FU, Aducril), 겐시타빈(Gemzar), 메토티렉세이트(다수의 브랜드명), 파클리탁셀(Taxol), 단백질 결합 파클리탁셀(Abraxane), 비노렐빈(Navelbine), 에리블린(Halaven), 익사베필론(Ixempra), 고세렐린 아세테이트, 트라스투주맵, 아도-트라스투주맵, 베바시주맵, 에버롤리무스, 체크포인트 억제제[예컨대 켈브롤리주맵(Keytruda™), 니볼루맵(Opdivo™), 아테졸리주맵(Tecentriq™), 더발루맵(Imfinzi™) 및 아벨루맵(Bavencio™)] 및 ABC 결합 카세트 리포터의 억제제, 예컨대 BCRP 억제제 및 P-gp 억제제로 이루어진 군에서 선택되는 제2 치료제를 포함하며;
- [0416] 를 포함하며;
- [0417] 국소 조성물은 함수량이 1% 미만이거나; 또는 조성물은 유전율이 50 미만이거나, 또는 둘다이고;
- [0418] (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물은 적어도 3 개월, 적어도 6 개월, 적어도 9 개월, 적어도 12 개월, 적어도 15 개월 및 적어도 18 개월 동안 주위 온도에서 안정하며;
- [0419] 국소 조성물은 적어도 18 개월 동안 주위 온도에서 안정하고;
- [0420] 0.01% 내지 20%(w/w)의 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물; 제1 화합물; 및 제2 화합물을 포함하고, 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산으로 이루어진 군에서 선택되고; 조성물은 증점제, 에몰리언트, 계면 활성제, 산화 방지제, 향균제, 제어 방출제, 피부 관리 활성제, 또는 이들의 조합을 더 포함하며;
- [0421] 0.01% 내지 20%(w/w)의 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물; 제1 화합물; 및 제2 화합물을 포함하고, 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산으로 이루어진 군에서 선택되며; 조성물은 제2 치료제를 더 포함하고;
- [0422] 0.01% 내지 20%(w/w)의 엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물; 제1 화합물; 및 제2 화합물을 포함하고, 여기서 제1 화합물 및 제2 화합물은 상이하고, 각각은 DMSO, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로판올, t-부탄올, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르, 세틸 알콜, 광유, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드 및 스테아르산으로 이루어진 군에서 선택되며; 조성물은 비칼루타미드, 엔잘루타미드, 아비라테론 아세테이트, 종양학 약물, 예컨대 항신생물제, 예컨대 카페시타빈(Xeloda), 카보플라틴(Paraplatin), 시스플라틴(Platinol), 시클로포스파미드(Neosar), 도세탁셀(Docefrez, Taxotere), 독소루비신(Adriamycin), 페길화 리포솜 독소루비신(Doxil), 에피루비신(Ellence), 플루오로우라실(5-FU, Aducril), 겐시타빈(Gemzar), 메토티렉세이트(다수의 브랜드명), 파클리탁셀(Taxol), 단백질 결합 파클리탁셀(Abraxane), 비노렐빈(Navelbine), 에리블린(Halaven), 익사베필론(Ixempra), 고세렐린 아세테이트, 트라스투주맵, 아도-트라스투주맵, 베바시주맵, 에버롤리무스, 체크포인트 억제제[예컨대 켈브롤리주맵(Keytruda™), 니볼루맵(Opdivo™), 아테졸리주맵(Tecentriq™), 더발루맵(Imfinzi™) 및 아벨루맵(Bavencio™)] 및 ABC 결합 카세트 리포터의 억제제, 예컨대

BCRP 억제제 및 P-gp 억제제로 이루어진 군에서 선택되는 제2 치료제를 더 포함하는

[0423] 국소 조성물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에 관한 것이다.

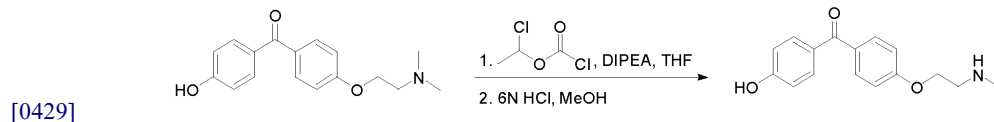
[0424] 본 개시의 구체예를, 예시적인 목적으로만 제공되며 본 개시의 범위를 제한하기 위해 사용되는 것이 아닌 하기 실시예를 참고로 하여 설명할 것이다.

[0425] 실시예

[0426] 실시예 1.

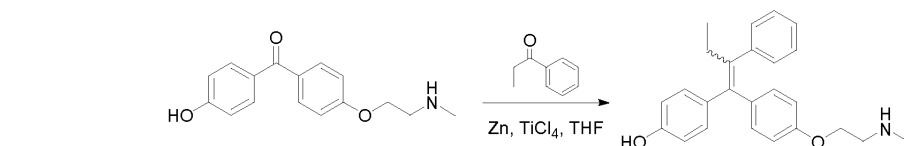
[0427] (Z)-엔독시펜 및 (E)/(Z)-엔독시펜 혼합물의 합성

[0428] 단계 1. [4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐] (4-히드록시페닐)메탄올의 데메틸화



[0430] N₂ 분위기 하에서 적절한 10L 반응기에 출발 물질 [4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐](4-히드록시페닐)메탄올, 화학식 (I)의 화합물(0.5 Kg, 1.0 당량), DIPE(1.5 Kg, 6.65 당량, 3.0 중량/중량) 및 테트라하이드로푸란(5 L, 10 부피/중량, 8.9 중량/중량)을 채웠다. NMT 20℃에서 내부 온도를 유지하면서, 1-클로로에틸 클로로포르메이트(1.7 Kg, 6.65 당량, 3.3 중량/중량)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 환류시키고, NLT 12 시간 동안 환류시키면서 교반하였다. 부피가 최저 교반가능 부피에 도달할 때까지, 혼합물을 NMT 75℃에서 감압 하에서 증발시켰다. 메탄올(2.5 L, 5 부피/중량, 4.0 중량/중량)을 천천히 첨가하고, 부피가 최저 교반가능 부피에 도달할 때까지, 혼합물을 NMT 75℃에서 감압 하에서 증류시켰다. 메탄올(2.5 L, 5 부피/중량, 4.0 중량/중량)을 첨가하고, 부피가 최저 교반가능 부피에 도달할 때까지, 혼합물을 NMT 75℃에서 감압 하에서 증류시켰다. 메탄올(2.5 L, 5 부피/중량, 4.0 중량/중량)을 재차 1 회 첨가하고, 부피가 재차 1 회 최저 교반가능 부피에 도달할 때까지, 혼합물을 NMT 75℃에서 감압 하에서 더 증류시켰다. 메탄올(2 L, 4 부피/중량, 3.2 중량/중량) 및 6N HCl(2 L, 4 부피/중량, 4.0 중량/중량)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 가열하여 환류시켰다. 혼합물을 NLT 12 시간 동안 환류시키면서 교반하였다. 반응 완료 후, MeOH의 대부분이 제거될 때까지, 혼합물을 NMT 75℃에서 감압 하에서 증발시켰다. 혼합물을 25±5℃까지 냉각시키고, 혼합물의 pH가 11-12가 될 때까지, 8N NaOH(2.5 L, 5 부피/중량, 5.0 중량/중량)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 NLT 2 시간 동안 0-5℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, H₂O(1 L, 2 부피/중량) 및 에틸 아세테이트(1 L, 2 부피/중량, 1.8 중량/중량)로 세정하였다. 습윤 케이크를 NMT 50℃에서 감압 하에서 건조시켜 (4-히드록시페닐)(4-(2-(메틸아미노)에톡시)페닐)메탄올, 화학식 (II)의 화합물을 얻었다. 수득량: 297 gm, 63%; 순도: 100%(예상 수율 - 60-90%)

[0431] 단계 2. 맥머리 반응



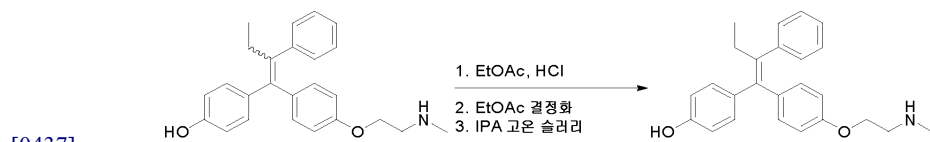
[0433] N₂ 분위기 하에서 적절한 10 L 반응기에 Zn 분말(0.27 Kg, 4.0 당량, 0.9 중량/중량) 및 테트라하이드로푸란(1.5 L, 5 부피/중량, 4.4 중량/중량)을 채웠다. NMT 15℃에서 내부 온도를 유지하면서, TiCl₄(0.42 Kg, 2.0 당량, 1.4 중량/중량)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 가열하여 환류시키고, NLT 2 시간 동안 환류하면서 교반하였다. 테트라하이드로푸란(3.0 L, 10 부피/중량, 8.9 중량/중량) 중 단계 1로부터 얻은 (4-히드록시페닐)(4-(2-(메틸아미노)에톡시)페닐)메탄올, 화학식 (II)의 화합물(0.297 Kg, 1.0 당량) 및 프로피오피논(0.21 Kg, 1.5 당량, 0.7 중량/중량)의 현탁액을 첨가하고, NLT 8 시간 동안 환류를 계속하였다. 혼합물을 20-30℃로 냉각시키고, Sigma Aldrich로부터 입수가 가능한 25% 염화암모늄(5.9 L, 20 부피/중량, 20 중량/중량)/실리카(규조토/이산화규소; 상표명 Celite®S)(0.3 Kg, 1.0 중량/중량) 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 테트라하이드로푸란(0.9 L, 3 부피/중량, 2.7 중량/중량)으로 세정하였다.

[0434] 혼합물을 상 분리를 위해 침강시켰다. 유기층을 수집하고, 수층을 테트라하이드로푸란(0.9 L, 3 부피/중량, 2.7

중량/중량)으로 세정하였다. 유기층을 재차 수집하고, 제1 유기층과 배합하였다. 배합된 유기층을 40% K₂CO₃(1.2 L, 4 부피/중량, 5.6 중량/중량)으로 세정하였다. 부피가 최저 교반가능 부피에 도달할 때까지, 유기층을 NMT 75℃에서 감압 하에서 농축시켰다. 에틸 아세테이트(1.5 L, 5 부피/중량, 4.5 중량/중량)를 첨가하고, 부피가 최저 교반가능 부피에 도달할 때까지, 혼합물을 NMT 75℃에서 감압 하에서 증류시켰다. 에틸 아세테이트(1.5 L, 5 부피/중량, 4.5 중량/중량)를 첨가하고, 부피가 5 부피(1.5 L)에 도달할 때까지, 혼합물을 NMT 75℃에서 감압 하에서 증류시켰다. 혼합물을 가열하여 용해시키고, n-헵탄(3.0 L, 10 부피/중량, 6.8 중량/중량)을 첨가하였다. 혼합물을 0±5℃로 냉각시키고, NLT 2 시간 동안 0±5℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 /n-헵탄=1/2 (v/v, 1.5 L, 5 부피/중량, 3.7 중량/중량)로 세정하였다. 잔류물 습윤 케이크를 NMT 60℃에서 감압 하에서 건조시켜 (E/Z)-4-[1-[4-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐]-2-페닐-1-부텐-1-일]-페놀, (Z)-엔독시펜과 (E)-엔독시펜의 혼합물, 화학식 (III)의 화합물을 얻었다. 수득량: 176 g, 42%; 순도: 81.96%. E/Z 비: 3.1:1(예상 수율 - 40-60%).

[0435] 적절한 10 L 반응기에 상기 (E/Z)-엔독시펜(0.250 Kg, 1.0 중량), 이소프로판올(1.25 L, 5 부피/중량, 3.9 중량/중량) 및 정제수(1.25 L, 5 부피/중량, 5.0 중량/중량)를 채웠다. 혼합물을 70±5℃로 가열하고, NLT 2 시간 동안 70±5℃에서 교반하였다. 혼합물을 0±5℃로 교반하고, NLT 2 시간 동안 0-5℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 미리 냉각시킨 이소프로판올/정제수=1/1(0.5 L, 2 부피/중량, 3.6 중량/중량)로 세정하였다. 잔류물 습윤 케이크를 NMT 60℃에서 건조시켜 (E/Z)-4-[1-[4-[2-(메틸아미노)에톡시]페닐]-2-페닐-1-부텐-1-일]-페놀, (Z)-엔독시펜과 (E)-엔독시펜의 혼합물, 화학식 (III)의 화합물을 얻었다. 수득량: 105 g, 41%; 순도: 96.79%. E/Z 비: 48.6:1(예상 수율 - 40-60%).

[0436] **단계 3. (Z)-엔독시펜의 농축 및 정제**



[0438] 화학식 (III)의 화합물 화학식 (IV)의 화합물

[0439] 적절한 반응기에 (Z)-엔독시펜과 (E)-엔독시펜의 혼합물, 화학식 (III)의 화합물(0.105 Kg, 1.0 중량) 및 에틸 아세테이트(1.1 L, 10 부피/중량, 9.0 중량/중량)를 채웠다. 혼합물을 0-5℃로 냉각시키고, 6N HCl(0.3 L, 3 부피/중량, 3.0 중량/중량)을 혼합물에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 60±5℃로 가열하고, NLT 6 시간 동안 60±5℃에서 교반하였다. 혼합물을 0±5℃로 냉각시키고, 혼합물의 pH가 ≥12가 될 때까지, 8N NaOH(0.3 L, 3.0 부피/중량, 3.0 중량/중량)를 천천히 첨가하였다.

[0440] 혼합물을 상 분리를 위해 침강시키고, 유기층을 수집하고, 수층을 에틸 아세테이트(0.5 L, 5 부피/중량, 4.5 중량/중량)로 세정하였다. 유기층을 수집하였다. 배합된 유기층을 20% NaCl(0.3 L, 3 부피/중량, 3.0 중량/중량)로 세정하였다. 유기층을 활성탄(차콜)(0.005 Kg, 0.05 중량)으로 처리하고, NLT 1 시간 동안 50±5℃에서 교반하였다. 혼합물을 규조토/실리카(Celite®S)층을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(0.5 L, 5 부피/중량, 4.5 중량/중량)로 세정하였다. 부피가 10 부피(1.1 L)에 도달할 때까지, 여액을 NMT 75℃에서 농축시켰다. 혼합물을 0-5℃로 냉각시키고, NLT 2 시간 동안 0-5℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 수집하였다. 부피가 최저 교반가능 부피에 도달할 때까지, 여액을 NMT 75℃에서 농축시켰다.

[0441] 이소프로판올(1.1 L, 10 부피/중량, 7.9 중량/중량)을 첨가하고, 부피가 최저 교반가능 부피에 도달할 때까지, 혼합물을 NMT 75℃에서 농축시켰다. 이소프로판올(1.1 L, 10 부피/중량, 7.9 중량/중량)을 재차 첨가하고, 부피가 최저 교반가능 부피에 도달할 때까지, 혼합물을 NMT 75℃에서 농축시켰다. 이소프로판올(1.1 L, 10 부피/중량, 7.9 중량/중량)을 첨가하고, 부피가 5 부피(0.5 L)에 도달할 때까지, 혼합물을 NMT 75℃에서 농축시켰다. 현탁액을 NLT 6 시간 동안 50±5℃에서 교반하였다. 혼합물을 20±5℃로 냉각시키고, NLT 4 시간 동안 20±5℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 이소프로판올(0.2 L, 2 부피/중량, 1.6 중량/중량)로 세정하였다. 습윤 케이크를 NMT 60℃에서 건조시켜 정제된 (Z)-엔독시펜 고체, 화학식 (IV)의 화합물을 회백색 고체로서 얻었다. 수득량: 39.5 g, 36%, (E)/(Z) 비: 1/12.2; 순도 (Z): HPLC에 의해 89.59%(예상 수율 - 20-40%).

[0442] 다음으로, 적절한 1 L 반응기에 상기 Z-엔독시펜(39 g) 고체, 화학식 (IV)의 화합물 및 이소프로판올(390 mL, 10 부피/중량)을 채웠다. 현탁액을 NLT 6 시간 동안 50±5℃에서 교반하였다. 혼합물을 20±5℃로 냉각시키고, NLT 4 시간 동안 20±5℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 이소프로판올(78 mL, 2 부피/중량)로

세정하였다. 습윤 케이크를 NMT 60℃에서 건조시켜 정제된 (Z)-엔독시펜 고체, 화학식 (IV)의 화합물을 회백색 고체로서 얻었다. 수득량: 25 g, 61%, (E)/(Z) 비: 1/55.1; 순도 (Z): 95.81%;(예상 수율 - 50-70%).

[0443] 상기 절차에 의해 제조된 엔독시펜 유리 염기는 실질적으로 엔독시펜 염을 포함하지 않았다. 불순물은 1% 미만이었다.

[0444] 실시예 2

[0445] 엔독시펜 유리 염기의 상대 용해도

[0446] (Z)-엔독시펜 유리 염기를 실시예 1에 상기 기재된 바와 같이 합성하였다. (Z)-엔독시펜을 표 1에 제공된 바의 다양한 용매에 용해시키고, 용액 중 물리적 및 화학적 안정성을 시험하였다. 용해도 및 안정성 시험을 위해 용액을 통상적으로 ~1 ml 배취로 제조하였다. 과량의 엔독시펜을 표 1에 열거된 용매에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 로터서리 상에서 교반하였다. 다음 날, 현탁액을 시린지 필터(0.2 μm 기공 크기 GHP 막)를 사용하여 여과하였다. 이어서, 여과된 용액을, 하기 설명된 바의 검증된 HPLC-UV 방법을 사용하여, (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜의 농도에 대해 분석하였다.

표 1

극성 유기 용매 중 (Z) 및 (E)-엔독시펜의 용해도

용매 번호	용매/담체	Z/E 비	Z:E (중량%/중량%)	용해도 한계		
				(E)-엔독시펜 유리 염기	(Z)-엔독시펜 유리 염기	총 엔독시펜 유리 염기
1	디메틸 설피록시드	1.87	65:35	++	++++	+++++
2	디에틸 세바케이트	1.7	63:37	+	+	++
3	디이소프로필 아디페이트	1.87	65:35	+	+	+
4	디메틸 이소소르비드	1.82	65:35	+	++	+++
5	디프로필렌 글리콜	1.82	65:35	+	+	++
6	에탄올	1.72	63:37	++	++++	+++++
7	이소프로판올	1.88	65:35	+	+	+
8	PEG300	1.77	64:36	+	+	++
9	프로필렌 글리콜	1.60	62:38	+	+	+
10	디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	1.89	65:35	++	+++	++++
11	PEG 400	1.78	64:36	+	+	+
12	이소프로필 미리스테이트	1.09	52:48	+	+	+
13	대두유	0.76	43:57	+	+	+
14	올레산	1.02	50:50	+	+	++
15	카프르산 트리글리세리드	0.63	38:62	+	+	+

[0447]

[0448] HPLC-UV. 간단히 말하면, (E)-및 (Z)-엔독시펜을, UV 검출기(Agilent)를 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피, HPLC(기구: Agilent 1100)에 의해 분석하였다. 40℃의 컬럼 온도에서 Luna 페닐 헥실 컬럼(3.0 μm x 4.6 μm x

150 mm)을 사용하여 크로마토그래피 해상도를 얻었다. 샘플을 10 μl 의 주입 부피로 주입하고, 1.0 ml/분의 유속으로 진행시켰다. 사용된 이동상 계는, A) 0.03% 포름산을 갖는 10 mM 암모늄 포르메이트(HCOONH_4)를 갖는 물 및 B) 10 mM 암모늄 포르메이트(HCOONH_4)를 갖는 메탄올로 구성되었다. 이동상을 ZapCap CR 0.2 μm 막 필터를 통해 여과하고, 표 2에 나타난 바와 같이 구배로 진행시켰다.

표 2

구배	
시간(분)	%B
0	50
15	70
19	85

[0449]

[0450]

(E)-엔독시펜 및 (Z)-엔독시펜 이성체의 UV 검출을 243 nm에서 30 분의 수행 시간으로 수행하였다. (E)-엔독시펜 및 (Z)-엔독시펜의 체류 시간은 각각 15.14 분 및 16.25 분이였다. 결과는 (Z)-엔독시펜이 상기 연구된 용매에 가용성임을 보여준다. 총 엔독시펜의 용해도는 약 2 mg/g의 용액 내지 50 mg/g 초과 용액 범위였다. (Z)-엔독시펜의 용해도는 약 1 mg/g의 용액 내지 30 mg/g 초과 용액 범위였다.

[0451]

엔독시펜은 DMSO, 에탄올, 디에틸렌 모노에틸 에테르 및 올레산과 같은 극성 유기 용매/MPE에 상당히 가용성이었다. (Z)-엔독시펜은 용액 중에서 이의 (E)-이성체로 빠르게 전환되는 것으로 알려져 있다. 그러나 놀랍게도, 상기 데이터는 (Z)-이성체의 이의 불활성 형태 (E)-이성체로의 전환이, Elkins 등에 의해 공개된 데이터에서의 예상보다 낮고, 용매 중의 (Z)-이성체 대 (E)-이성체의 비(Z:E)는 표 1에 상기 나타난 바와 같이 각 샘플에서 87:13 내지 38:62의 범위였다. Z/E 비는 0.63 내지 1.89의 범위였다. (Z)-엔독시펜은 놀랍게도 상기 개시된 극성 유기 용매 중에서 안정하다. 표 1의 극성 용매는 또한 안정적인 국소 조성물의 제조를 위한 다중화에 적절한 침투 향상제/MPE이다.

[0452]

실시예 3

[0453]

극성 유기 용매 중에서의 (Z)-엔독시펜 유리 염기의 안정성

[0454]

다양한 순수 극성 유기 용매/MPE 중에서의 엔독시펜 유리 염기의 안정성 연구를 하기 기재된 바와 같이 수행하였다. 용매/MPE 중에서의 (Z)-엔독시펜 유리 염기의 가속화된 안정성 연구를, 인간 사체 피부의 존재 및 부재 둘다 하에 45°C에서 2 일에 걸쳐 수행하여, 엔독시펜의 이성체화 및/또는 화학적 분해에 의한 (E)-엔독시펜으로의 (Z)-엔독시펜의 전환이 피부 및 피부 성분과의 접촉시 가속화되는 정도를 평가하였다. ~80%의 포화 농도의 (Z)-엔독시펜 용액을 하기 표 3에 열거된 바와 같이 용매 중 1 ml 배취로 제조하였다. (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜의 효능을 상기에서 설명한 바와 같은 HPLC-UV 분석에 의해 결정하였다. 안정성 연구 개시에서 샘플이 저장될 때 측정된 효능과 비교한 효능 결과가 제시된다.

표 3

피부의 부재 및 존재 하에서의 극성 유기 용매 중 엔독시펜 유리 염기의 안정성

용매	조건	%효능 (E)-엔독시펜	%효능 (Z)-엔독시펜
디메틸	45°C	101	102
설펍시드	45°C + 피부	101	101
디에틸	45°C	101	100
세바케이트	45°C + 피부	99	94
디이소프로필	45°C	100	99
아디페이트	45°C + 피부	101	99
디메틸	45°C	15	16
이소소르비드	45°C + 피부	16	17
디프로필렌	45°C	95	93
글리콜	45°C + 피부	95	94
이소프로판올	45°C	106	105
	45°C + 피부	106	105
PEG 300	45°C	91	91
	45°C + 피부	92	92
디에틸렌	45°C	100	100
글리콜	45°C + 피부	98	98
모노에틸			
에테르			
이소프로필	45°C	67	65
미리스테이트	45°C + 피부	68	63

[0455]

[0456]

결과는 (E)-및 (Z)-엔독시펜 유리 염기 둘다, 2 일 후 피부의 부재 하의 효능과 비교하여, 피부의 존재 하에서 용매 중에서 효능 및 안정성을 유지하였음을 보여준다. DMSO, 디메틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 이소프로판올 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르와 같은 극성 유기 용매/MPE에 대한 안정성 연구의 결과는, 이들이 엔독시펜을 포함하는 놀랍도록 화학적으로 그리고 물리적으로 안정적인 국소 제제의 제조에 유용하다는 것을 보여준다. 예상밖으로, 디메틸 이소소르비드 및 이소프로필 미리스테이트에 용해된 엔독시펜은 불량한 안정성을 나타냈다. 본원에 개시된 조성물의 제제는 따라서 이 표 3의 극성 유기 용매/MPE 중 적어도 1종을 포함할 수 있다.

[0457]

실시예 4

[0458]

국소 엔독시펜 유리 염기 제제의 제조

[0459]

(Z)-엔독시펜 유리 염기를 실시예 1에서 전술한 바와 같이 합성하였다. 피부에 (Z)-엔독시펜을 전달하기 위한 국소 제제를 제조하고, 물리적 및 화학적 안정성에 대해 시험하였다. 제제는 전형적으로 ~1 ml 배취로 제조되었다. 출원인은, 하기 성분의 놀랍게도 유리한 조합이 본 개시의 안정한 국소 조성물의 제조에 사용될 수 있음을 발견하였다. 모든 성분, 예컨대 표 4에 나타낸 바와 같은 엔독시펜(1.8:1의 Z/E 비), 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(transcutol®), 카프르산 트리글리세리드, 이소프로판올, 광유, 폴리에틸렌 글리콜 도데실 에테르(Brij L4), PEG 400, 디에틸 세바케이트 등을 유리 바이알에서 함께 혼합하고, 혼합물을 밤새 격렬하게 교반하여 투명하고 균질한 용액을 제조하였다. 엔독시펜 유리 염기는 조성물 중 지질-복합체에 밀봉되지 않았다.

표 4

엔독시펜 유리 염기 용액 제제

샘플 번호	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
성분 (중량%/중량%)														
엔독시펜	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
디에틸 세바케이트	20		20		20	20								10
디메틸 설폭시드	39			45	30		20							
다이소프로필 아디페이트	10		10		9	10								
디프로필렌 글리콜	10			10	10									
PEG 300	20		29	29										
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르		40	40		30	19		19		19	30	29	19	19
카프르산 트리글리세리드		30				40	40	40	40		30	30	40	40
대두유		19					29							
이소프로판올		10		10		10	10	10	10	10	10	10	10	10
Brij L4				5										
광유								30		40	25	20	20	10
디메틸 이소소르비드									19	19				
상업유										30				
세틸 알코올											4	5		
스테아르산												5		

[0460]

[0461]

상기 절차에 의해 제조된 엔독시펜 유리 염기를 갖는 제제에는 엔독시펜 염이 실질적으로 없다. 불순물은 1% 미만이었다.

[0462]

실시예 5

[0463]

(Z)-엔독시펜 유리 염기 제제의 안정성

[0464]

제제 안정성 연구를 위해, 제제 샘플 1 내지 10(표 1)을 먼저 1 ml 배취로 제조하였다. 10 일 가속화된 안정성 연구를 수행하였다. 제제로부터 샘플 분취량(~20 μl)을 취하여, HPLC-UV에 의해 샘플 중 (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜의 초기(0 일) 농도에 대해 분석하였다. 이어서, 남은 양의 제제를 10 일 동안 무수 질소(불활성) 하에 40°C에서 유리 바이알에 저장하였다. 10 일 동안 항온처리한 후, 20 μl 분취량의 제제를 3 회 수집하고, HPLC-UV에 의해 (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜 농도에 대해 분석하고, 데이터를 표 5에 나타냈다. 더 긴 기간 동안 특정 샘플 제제를 저장하고, 이들 제제의 추가 분취량을 5 내지 8 주에 수집하였다. HPLC-UV에 의해 샘플에 대해 (Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜 효능을 3 회씩 분석하고, 데이터를 표 6에 나타낸다. (E)-엔독시펜 및 (Z)-엔독시펜 각각의 효능을 0 일에 동일한 샘플에서의 효능에 대한 샘플에서의 백분율 효능으로서 나타낸다. 제시된 결과는 3 회 측정의 평균이다.

표 5

0 일에 비한 엔독시펜 이소형의 가속화된 10 일 안정성

샘플 ID.	평균 % 중량 E	평균 % 중량 Z	(Z):(E) %	Z/E 비	% 효능 E	% 효능 Z
1	0.338	0.619	64:36	1.831	97.7	97.1
2	0.368	0.665	64:36	1.804	97.2	96.9
3	0.335	0.593	64:36	1.772	93.6	90.8
4	0.331	0.592	64:36	1.790	93.0	90.2
5	0.362	0.638	64:36	1.763	99.2	95.3
6	0.368	0.651	64:36	1.771	99.0	95.3
7	0.316	0.543	63:37	1.717	83.5	80.6
8	0.371	0.635	63:37	1.713	98.2	98.0
9	0.080	0.143	64:36	1.791	23.9	24.4
10	0.089	0.157	64:36	1.768	26.6	27.1

[0465]

표 6

7-15 주 노출 후의 엔독시펜 국소 제제의 안정성

샘플 ID.	안정성 기간(주)	평균 % 중량 E	평균 % 중량 Z	Z/E 비	(Z):(E) %중량:%중량	% 효능 E	% 효능 Z
1	8	0.076	0.128	1.701	63:37	70.8	65.4
5	8	0.077	0.115	1.498	60:40	81.5	66.2
6	7	0.368	0.611	1.659	62:38	101.0	91.3
8	12.5	0.364	0.636	1.750	64:36	96.4	95.9
8	15	0.364	0.617	1.694	62:36	96.5	93.5

[0466]

[0467]

결과는, 본 개시의 국소 제제가 불활성 조건 하에서 40℃에서 10 일 및 7 내지 15 주 보관시 놀랍게 안정함을 보여준다. 문헌에 기초한 집단적 기대와는 대조적으로, (Z)-엔독시펜에서 (E)-엔독시펜으로의 상호전환은 본원의 연구에 의해 나타난 바와 같이 놀랍게 낮다(Elkins 등은 실온에서 149 일의 t₉₀을 제공하고, 45℃에서 9 일의 t₉₀을 제공하고, 15 일에 45℃에서 98%에서 75%로의 수성 매질 중 (Z)-엔독시펜 HCl의 분해를 관찰함).

[0468]

샘플 9 및 10을 제외하고, 국소 제제 중 (Z)-엔독시펜의 상대 효능은 80% 내지 98%의 범위였고, (Z):(E) 비는 10 일 후에 60:40 위로 유지되었다. 샘플 6 및 8은 88.5% 내지 91.3%로 유지되었고, (Z):(E) 비는 40℃에서 저장시 7 내지 15 주 후에도 60:40 위로 유지되었다. 이러한 가속화된 안정성 연구는 장기(~ 18 개월) 주위 온도 안정성을 예측하게 한다.

[0469]

실시예 6

[0470]

피부 투과 연구

[0471]

Franz 확산 세포 실험을 사용하여 기질 막을 가로지르는 다양한 엔독시펜 국소 제제의 유동 속도를 분석하였다. Franz 확산 세포는 경피 유동 속도를 측정하는 일반적이고 잘 알려진 방법이다(Lee et al., Breast Cancer (Dove Med Press) 2011, 3:61-70; Mah et al. Lee et al. Cancer Chemother Pharmacol 2015, 76:1235-1246; Int J Pharm 2013, 441:433-440). 일반적인 Franz 세포 절차는 문헌[Franz, T. J., Percutaneous absorption: on the relevance of in vitro data. J Invest Derm, 64:190-195 (1975)]에 기재되어 있다. 본 실시예에서 사용한 방법은 하기와 같다.

[0472] 본원에 개시된 국소 제제 및 Franz 확산 세포(FDC)에 인간 사체 피부를 사용하는 대조군에 대한 피부 전달 및 침투 연구가 수행되었다. 단일 공여자로부터의 피부를 얻고, 필요할 때까지 -20°C에서 냉동 보관하였다. 침투 연구를 수행하기 위해, 피부를 냉동고에서 꺼내어 실온까지 평형을 유지시킨 다음, 시험 전에 ~2 cm x 2 cm 조각으로 절단하였다. 3.3 ml 수신기 부피 및 0.55 cm² 확산을 갖는 FDC를 사용하였다. 수용체 웰에 수용체 유체 (1x PBS 버퍼, 중량% 0.01% NaN₃ 4% 히드록시 프로필 베타-사이클로덱스트린(HBCD) 포함 pH 7.4)를 채웠다. 피부 조각을 수용체 세포에 장착하였다. 다음으로, 공여자 웰을 수용체 웰에 적용하고, 핀치 클램프를 사용하여 어셈블리를 균일한 압력으로 함께 클램핑하였다. FDC의 조립 후, 피부를 수용체 유체와 접촉시켜 20 분 동안 수화시켰다. 이 기간 동안 누출이 발생한 임의의 FDC는 버렸다.

[0473] 삼중수소수의 경피 유동의 측정을 통해, 시험 제제의 적용 전에 피부의 완전성 및 품질을 시험하였다. 과도하게 높은 삼중수소수 유동을 나타내는 피부 조각을 버리고, 수용된 피부 조각의 삼중수소수 유동을 사용하여 피부 조각 세트에 대한 제제 샘플의 분포를 안내하였다. 공여자 웰로부터 삼중수소수 샘플을 제거한 후, 클램프 및 공여자 웰을 제거하였다. 피부를 KimWipe로 두드려 건조시키고, 수용체 웰 용액을 신선한 수용체 웰 배지로 보충하였다.

[0474] 각각의 제제(표 4의 샘플 1, 2, 5, 6 및 8)의 6개 복제물을 36개 FDC의 배치로 조사하였다. 각각의 시험 제제를 실험 전체에 걸쳐 32°C로 유지된 피부 상에 5 μl/0.55 cm²(약 9 mg cm⁻²에 해당)의 유한 용량으로 적용하였다. 수용체 웰의 유체를 전체적으로 자기 교반 막대로 교반하였다.

[0475] 4 시간, 8 시간, 24 시간 및 48 시간 각각에서 각각의 수용체 웰로부터 샘플 분취액을 추출하였고, 이 수용체 웰을 새로운 수용체 유체로 잘 보충하였다. 48 시간에, 피부를 제거하고 물/에탄올 용액으로 세척하고, 피부를 Kimwipe로 두드려 건조시켜 잔류 제제를 제거하였다. 이어서, 세척된 피부를 3 회 테이프스트리핑하고, 즉, 셀로판 테이프를 균일한 압력으로 피부에 적용하고, 박리하여 각질층의 최외층을 체계적으로 제거하였다. 그런 다음, 테이프스트리핑을 버렸다. 나머지 피부를 한 쌍의 주걱을 사용하여 표피 및 진피 구획으로 나누었다. 피부 조각을 유리 바이알에 넣고 바이알에 3 ml의 DMSO를 첨가하고 40°C에서 24 시간 동안 항온처리함으로써 각 피부 샘플의 표피 및 진피 구획 내 엔독시펜을 추출하였다. 24 시간에, 20 μl 샘플 분취량의 DMSO를 수집하였다. 각 수용체 웰 샘플(피부를 통해 아래 웰로 확산되는 엔독시펜의 양을 반영함) 및 표피 및 진피로부터의 DMSO 샘플 중 API(Z)-엔독시펜 및 (E)-엔독시펜의 농도를 전술한 HPLC 분석 방법에 의해 분석하였다.

[0476] FDC를 사용한 피부 침투 연구의 결과는, 본 개시의 국소 제제가 2 일 기간에 걸쳐 점차 누적되는 시간 의존적 방식으로 피부 장벽을 가로지를 수 있음을 보여준다. 표피와 진피는 또한 2 일 기간에 걸친 제제의 축적을 보여준다(도 2A, 2B, 2C 및 2D).

[0477] **실시예 7**

[0478] **체의 방출 시험**

[0479] (Z)-엔독시펜의 국소 및 경피 제제. 연장 방출형 제제의 예는 제어 방출, 지속 방출 및 장기 작용 약물 제품을 포함한다. 샘플은 USP 725: 국소 및 경피 약물 제품 - 제품 성능 시험 방법론에 의해 시험한다. 국소 및 경피 제제는 연장 방출 제제일 수 있으며, 예컨대, 표 4의 샘플 번호 5 및 8은 너줄중 깊이 2-3 cm; 1, 2, 4, 6, 12, 18, 24, 36, 48 및 72 시간 동안 20 mL를 담은 25~150 mm 시험관에서의 증류수 중 분당 30-60 사이클에서 경피 왕복 디스크(장치 7)를 사용하여 연장 방출 특성에 대해 시험될 수 있다. 경피 제제에 대해 또한 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 및 24 시간 동안 0.1 M 인산 완충액, 일엽기성, 500 mL 중에서 32°C에서 pH 5 중에서 50 RPM의 디스크 상의 패들(장치 5)을 사용하여, 또는 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 및 24 시간 동안 0.1 M 인산 완충액, 일엽기성, 1000 mL 중에서 32°C에서 pH 5 중에서 50 RPM의 회전 실린더(장치 6)를 사용하여, 연장 방출 특성을 시험할 수 있다.

[0480] **실시예 8**

[0481] **(E/Z)-엔독시펜 염의 제조**

[0482] (E/Z)-엔독시펜 유리 염기 혼합물의 에탄올성 슬러리를 D-글루콘산의 수용액과 혼합한 다음, 수중에서 D-글루코노락톤의 20% w/v 용액을 가수 분해하고 70°C에서 15 내지 30 분 동안 가열함으로써, (E/Z)-엔독시펜 D-글루코네이트 염을 제조하였다. 최소 부피의 에탄올을 사용하고, 엔독시펜 유리 염기 1 g당 5 ml의 D-글루콘산 수용액을 첨가한다. 이어서, 투명한 용액이 얻어질 때까지 교반을 계속한다. 이어서, 이 용액의 필요한 부피를 다른 부형제에 첨가하여, "활성 성분"이 엔독시펜 D-글루코네이트 염인 겔 제제를 생성한다.

표 8

(E/Z)-엔독시펜 D-글루코네이트 겔

성분	퍼센트(%)
E/Z-엔독시펜 D-글루코네이트	0.01 내지 10
HPMC	5
Dow Corning Q7-9180 실리콘 유체	100 까지 충분량

[0483]

[0484]

실시예 9

[0485]

국소 엔독시펜의 위약 대조군 연구

[0486]

18 내지 60세의 건강한 여성 피험체를 8명의 피험체의 3개 코호트로 무작위화하였다. 각 코호트에서 6명의 피험체는 매일 2 mg(1 mg/유방), 6 mg(3 mg/유방), 또는 10 mg(5 mg/유방)의 용량의 국소 엔독시펜을 받았고, 2명의 피험체는 위약을 받았다. 투여는 E/Z-엔독시펜 혼합물을 포함하는 국소 엔독시펜 중의 (Z)-엔독시펜의 양을 기준으로 하였다. 피험체들은 (28 일의 스크리닝, 28 일의 연구 및 7 일의 치료후 기간을 포함하여) 63 일의 기간 동안 연구에 참여하였다. 28 일의 스크리닝 기간 후, 피험체에게 1 내지 28 일에 매일 투여하였다. 14 일에, 안전성 데이터 검토를 수행하였다. 추가의 치료후 안전성 검토는, 28 일, 29 일, 31 일 및 33 일의 종료, 및 35 일 연구 방문의 종료 후 수행하였다.

[0487]

매일 아침, 피험체의 양쪽 유방의 피부를 세척하고 건조시켜 피부가 부서지지 않도록 하였다. 국소 엔독시펜은 2개의 미리 밀봉된 사제로 피험체에게 제공하였다. 각 사제는 개별적으로 열었다. 단일 사제의 내용물을 한쪽 유방에 적용하였다. 사제는 사제의 상단 가장자리 근처에 표시된 노치에서 절단하거나 찢었다. 왼쪽 유방부터 시작하여 사제의 내용물을 유방의 상단에 적용하여, 전체 내용물이 사용되도록 하였다. 한손 또는 양손을 사용하여, 국소 엔독시펜을 참가자가 왼쪽 유방 부위에 부드럽게 문질렀다. 국소 엔독시펜을 균일하게 도포하고, 3 분 동안 또는 국소 엔독시펜이 완전히 흡수될 때까지 계속 유방에 문질렀다. 그런 다음, 오른쪽 유방에 대해 과정을 반복하였다. 연속 용량을 24 시간(± 2 시간) 간격으로 투여하였다.

[0488]

연구 투약 1 일에, 위약 또는 국소 엔독시펜을 투여하기 전에, 활력 징후(수축기/이완기 혈압, 맥박, 온도, 호흡 속도), 및 투여 전 및 용량 투여 후 1, 2, 4, 8 및 12 시간 시점에서의 열성 홍조 발생을 확인하였다. 투여 전 및 제1 용량 투여 후 4 시간에 12-리드 ECG를 수행하였다. 기준선을 확립하기 위해, 용량 투여 전 10±1 분에, 바이오마커 및 약동학(PK) 분석을 위한 혈액 샘플을 수집하였다.

[0489]

4 일, 7 일, 14 일, 21 일 및 연구 종료시, 활력 징후(수축기/이완기 혈압, 맥박, 온도, 호흡 속도) 및 열성 홍조 발생을 확인하였다. 용량 투여 전 60 분 이내의 ECG도 수행하고, 연구 약물 투여 전 10±1 분에 혈액학, 혈청 화학, 응고 및 소변 검사 및 PK 분석을 위한 혈액 샘플을 수집하였다.

[0490]

안전성 중점을 용량 코호트에 의해 요약하였고, 위약을 코호트에 걸쳐 모았다. 치료 응급 부작용(TEAE)을 구두 용어로 분류된 최신 버전의 System Organ Class(SOC)에 의한 MedDRA 및 바람직한 조건을 사용하여 코딩하였다. TEAE의 발생률 및 빈도, 및 심각한 부작용(SAE)을 SOC 및 바람직한 조건에 따른 코호트, 및 심각도 및 관계에 의해 요약하였다. AE의 지속 시간을 결정하고, 취해진 조치 및 결과와 함께 목록에 포함시켰다. 기술 통계를 사용하여, 활력 징후, ECG 및 안전 실험실 파라미터를 각 예정된 시점에 요약하였다. 투약후 평가를 기준선 측정과 비교하였다. 실험실 이상 발생률을 요약하였다. 신체 검사 결과를 목록에 제시하였다.

[0491]

각각의 용량 코호트에 대해 평균 및 개별 (Z)-엔독시펜 혈청 농도-시간 곡선을 도표화하였다. 약물 동력학 파라미터를 각 참가자에 대해 결정하고, 기술 통계(산술 평균, 표준 편차, 변동 계수, 샘플 크기, 최소, 최대 및 중앙값)를 사용하여 코호트에 의해 요약하였다. 또한 AUC 및 Cmax에 대한 기하 평균을 계산하였다. 선형 모델을 사용한 분석을 수행하여 용량 비례, 시간 의존성 및 축적, 및 정상 상태(다중 용량)의 달성을 평가하였다.

[0492]

결과

[0493]

약동학 - 혈장 엔독시펜 수준. 피험체의 혈장 엔독시펜 수준은 유방 조직으로의 국소 엔독시펜 침투의 측정치로서의 검증된 탠덤 LC-MS/MS 타목시펜 대사산물 분석에 의해 결정하였다. 탠덤 LC-MS/MS 타목시펜 대사산물 분석에 의한 엔독시펜 분석물의 검출 감도는 0.15 ng/mL였다. 혈장 엔독시펜과 용량 의존적 관계가 있는지를 결정하

기 위해 분석을 수행하였다. 12개 샘플 모두로부터의 총 혈장 엔독시펜을 각 투여군의 각 피험체에서 결정하였다. 총 310개의 샘플을 분석하였다.

- [0494] 활성 약물 피험체로부터의 총 232개의 혈액 샘플 중 71%(165개)는 엔독시펜 수준을 검출할 수 있었다. > 80%는 혈장 엔독시펜 수준이 ≤ 1 ng/mL(2.68 nM)였다. 활성 엔독시펜을 투여받은 피험체로부터의 대략 56%의 샘플은, > 0.93 ng/mL 내지 5 ng/mL(13.4 nM) 범위의 혈장 엔독시펜 수준을 나타냈다. 결과는, 국소 엔독시펜이 유방 조직으로 침투한다면, 다양한 용량군에서의 혈장 엔독시펜 수준의 용량 의존적 증가를 시사하고(도 3 참조), 신뢰성이 낮지만 검출 가능한 수준에서 최적의 전신 노출을 달성한다.
- [0495] 심각한 부작용(SAE). 연구의 672명의 피험체-일 동안의 어느 시험에서도 어느 피험체에서도 SAE가 없었다. 용량 한정 독성 또는 부작용은 관찰되지 않았다.
- [0496] 치료 관련 부작용. 주 단위의 방문 동안, 이 연구를 반영하도록 적절히 수정된 FACT-ES 검정 설문지에 대한 치료의 부작용에 의해 피험체가 피로움지에 대한 질문을 받았을 때, 피험체의 96%가 "전혀 아님"으로 응답했고, 3% 피험체는 "약간"이라고 응답했고, 1% 피험체가 "어느 정도"라고 응답하였다. "약간" 또는 "매우"라는 보고는 없었다. 반응과 용량 관계는 없었다.
- [0497] 내약성. 관찰된 치료 관련 부작용은 일반적으로 경미하고 자기제한적이었다. 7명의 연구 피험체(1명의 위약 및 각 코호트로부터의 2명의 피험체)는 열성 홍조가 있다고 보고하였다(피험체의 46%가 경구용 타목시펜을 복용할 때 열성 홍조를 경험했다고 보고한 문헌과 비교하여, 국소 엔독시펜을 복용한 피험체의 33%가 열성 홍조를 보고함). 또한, 열성 홍조를 보고하는 7명의 피험체 중 4명은 시험 약물을 투여하기 전에 기준선에서 열성 홍조를 가졌다. 이 4명의 피험체들은 연구 중 21건 중 18건의 열성 홍조를 보고하였다. 복용전 열성 홍조를 보고하지 않은 3명의 피험체만이 연구 동안 각각 1회의 열성 홍조의 에피소드를 보고하였고, 치료가 위급한 열성 홍조를 1회 초과하여 보고한 피험체는 없었다. 혈장 엔독시펜 수준과 열성 홍조의 발생률 및/또는 심각도, 또는 참가자가 할당된 용량 수준 간에는 식별할 수 있는 관계가 없었다.
- [0498] 응고 파라미터. 드물지만 심각한 구강 타목시펜 독성에는 뇌졸중과 폐색전증이 포함된다. 이 연구를 위해, 기준선에서 그리고 연구 동안 국제 표준화 비율(INR) 및 활성화된 부분 트롬빈플라스틴 시간(aPTT)을 측정하였다. 연구에서 피험체에서 파라미터의 임상적으로 유의적인 변화는 없었다.
- [0499] 혈청 화학 파라미터. 경구 타목시펜은 환자의 약 5%에서 간 기능 검사, 특히 SGOT/AST와 관련이 있다. 이 연구에서, 연구 동안 24명의 모든 피험체에서 23명의 혈청 화학 파라미터를 기준선에서 그리고 4개의 간격에서 측정하였다. 모든 2,760건의 시험 분석에서 임상적으로 유의적인 방식의 변화가 없음을 보여 주었다.
- [0500] 혈액학 파라미터. 11개의 혈액학 파라미터를 연구 동안 24명의 모든 피험체에서 기준선 및 4개의 간격에서 측정하였다. 모든 1,320개의 시험 점수를 분석한 결과, 임상적으로 유의적인 방식의 변화가 없음을 보여 주었다.
- [0501] 소변 검사. 10명의 소변 분석 파라미터를 연구 동안 24명의 모든 피험체에서 기준 시점에서 그리고 4개의 간격에서 측정하였다. 모든 1,200건의 시험 분석에서 임상적으로 유의적인 방식의 변화가 없음을 보여 주었다.
- [0502] 활력 징후. 활력 징후를 연구 동안 24명의 모든 피험체에서 기준 시점에서 측정한 후, 22 회 측정하였다. 모든 활력 징후 측정의 분석은 연구에서 피험체 중 누구에서도 임상적으로 유의적인 방식의 변화가 없음을 보여 주었다.
- [0503] 심전도(ECG). 이 연구에서, 연구 동안 24명의 모든 피험체에서 ECG를 기준선에서 측정한 후, 9 회 측정하였다. 모든 ECG의 분석은 임상적으로 유의적인 방식의 변화가 없음을 보여 주었다.
- [0504] 국소적 내약성(자가평가). 97% 초과와 피험체는 발적, 작열, 가려움증, 자극 및 통증이 없다고 보고하였다. 3360 평가가 수행되었다. 1.8% 경증 및 0.2%가 발적, 작열, 가려움증, 자극 및 통증 경험을 보고하였다.

표 9

연구 치료와 관련된, 적어도 중등 강도의 치료 응급 부작용의 요약

기관계 대분류 바람직한 조건	국소 엔독시펜					
	코호트 1 2 mg (n=6)	코호트 2 6 mg (n=6)	코호트 3 10 mg (n=6)	모든 활성 (n=18)	위약 0 mg (n=7)	모든 피험체 (n=25)
적어도 1 TEAE 를 갖는 피험체		1 (17%)		1 (6%)	1 (14%)	2 (8%)
TEAE 의 수		(3)		(3)	(1)	(4)
신경계 질환		1 (17%) (2)		1 (6%) (2)	1 (14%) (1)	2 (8%) (3)
두통		1 (17%) (2)		1 (6%) (2)	1 (14%) (1)	2 (8%) (3)
위장관 질환		1 (17%) (1)		1 (6%) (1)		1 (4%) (1)
메스꺼움		1 (17%) (1)		1 (6%) (1)		1 (4%) (1)

[0505]

[0506]

결과는, 국소 엔독시펜이 약물에 대한 전신 노출을 낮게(≤ 30 nM) 유지하면서 피험체의 피부 장벽을 성공적으로 침투하여 유방 조직으로 들어가는 것을 시사한다. 국소 엔독시펜은 응고, 혈청 화학, 혈액학 및 소변 분석 파라미터, 활력 징후, ECG에서 임상적으로 유의적인 변화를 일으키지 않는다. 국소 엔독시펜은 모든 용량에서 국소 엔독시펜으로 치료된 피험체가 내약성이 양호하며, 경구 타목시펜과 비교하여 환자 순응도에 대한 실패 가능성이 낮은 것 같다.

[0507]

실시예 10

[0508]

남성에서의 국소 엔독시펜의 이중 맹검, 위약 대조군, 용량 증량 연구

[0509]

BMI가 18 내지 32 범위이고 급성 또는 만성 질환이 없는 18 내지 65세의 건강한 남성 피험체를 8명의 피험체의 3개 코호트로 무작위화하였다. 각 코호트에서 6명의 피험체는 매일 2 mg(1 mg/유방), 6 mg(3 mg/유방), 또는 10 mg(5 mg/유방)의 용량의 국소 엔독시펜을 받았고, 2명의 피험체는 위약을 받았다. 투여는 E/Z-엔독시펜 혼합물을 포함하는 국소 엔독시펜 중의 (Z)-엔독시펜의 양을 기준으로 하였다. 피험체들은 (28 일의 스크리닝; 28 일의 연구 약물 투여; 7 일의 치료후 기간을 포함하며) 63 일의 기간 동안 연구에 참여하였다. 28 일의 스크리닝 기간 후, 피험체는 1 내지 28 일에 연구 약물의 일일 용량을 자가 투여하였다. 14 일에, 안전성 데이터를 검토를 수행하였다. 추가의 치료후 안전성 검토는, 28 일, 29 일, 31 일의 종료, 및 33 일 및 35 일의 연구 방문의 종료 후 수행하였다.

[0510]

매일 아침, 피험체의 양쪽 유방의 피부를 세척하고 건조시켜 피부가 부서지지 않도록 하였다. 연구 약물(국소 엔독시펜 또는 위약)을 미리 밀봉된 샴페로 유방마다 단일 용량 샴페로 공급하였다. 각 샴페는 사용시에 개별적으로 개봉하였다. 단일 샴페의 내용물을 한쪽 유방에 적용하였다. 샴페는 샴페의 상단 가장자리 근처에 표시된 노치에서 절단하거나 찢었다. 왼쪽 유방부터 시작하여 샴페의 내용물을 유방의 상단에 적용하여, 전체 내용물이 사용되도록 하였다. 한손 또는 양손을 사용하여, 국소 엔독시펜을 참가자가 왼쪽 유방 부위에 부드럽게 문질렀다. 연구 약물을 균일하게 도포하고 3 분 동안 또는 완전히 흡수될 때까지 계속 유방에 문질렀다. 그런 다음, 오른쪽 유방에 대해 과정을 반복하였다. 연속 용량을 24 시간(± 2 시간) 간격으로 투여하였다.

[0511]

연구 투여 1 일에, 그리고 연구 약물(위약 또는 국소 엔독시펜) 투여 전에, 활력 징후(수축기/이완기 혈압, 맥박, 온도, 호흡 속도) 및 혈관 운동 증상(예컨대 열성 홍조 등)을, 그리고 또한 용량 투여 후 1, 2, 4, 8 및 12 시간 시점에서 얻었다. 투여 전 및 제1 용량 투여 후 4 시간에 12-리드 ECG를 수행하였다. 기준선을 확립하기 위해, 용량 투여 전 10 ± 1 분에, 바이오마커 및 약동학(PK) 분석을 위한 혈액 샘플을 수집하였다.

[0512]

4, 7, 14, 21 일 및 연구 종료시, 활력 징후(수축기/이완기 혈압, 맥박, 온도, 호흡 속도) 및 혈관 운동 증상

(예컨대 열성 홍조 등)의 발생이 일어졌고, 용량 투여 전 60 분 이내에 ECG도 수행하였으며, 연구 약물 투여 전 10±1 분에, 혈액학, 혈청 화학, 응고 및 소변 검사 및 PK 분석을 위한 혈액 샘플을 수집하였다.

[0513] 안전성 중점을 용량 코호트에 의해 요약하였고, 위약을 코호트에 걸쳐 모았다. 치료 응급 부작용(TEAE)을 구두 용어로 분류된 최신 버전의 System Organ Class(SOC)에 의한 MedDRA 및 바람직한 조건을 사용하여 코딩하였다. TEAE의 발생률 및 빈도, 및 심각한 부작용(SAE)을 SOC 및 바람직한 조건에 따른 코호트, 및 심각도 및 관계에 의해 요약하였다. AE의 지속 시간을 결정하고, 취해진 조치 및 결과와 함께 목록에 포함시켰다. 기술 통계를 사용하여, 활력 징후, ECG 및 안전 실험실 파라미터를 각 예정된 시점에 요약하였다. 투약후 평가를 기준선 측정과 비교하였다. 실험실 이상 발생률을 요약하였다. 신체 검사 결과를 목록에 제시하였다.

[0514] 각각의 용량 코호트에 대해 평균 및 개별 엔독시펜 혈청 농도-시간 곡선을 도표화하였다. 약물 동역학 파라미터를 각 참가자에 대해 결정하였고, 기술 통계(산술 평균, 표준 편차, 변동 계수, 샘플 크기, 최소, 최대 및 중앙값)를 사용하여 코호트에 의해 요약하였다. 또한 AUC 및 Cmax에 대한 기하 평균을 계산하였다. 선형 모델을 사용한 분석을 수행하여 용량 비례, 시간 의존성 및 축적, 및 정상 상태(다중 용량)의 달성을 평가하였다.

[0515] **결과.**

[0516] **안전 신호.** 혈액 화학, 응고 파라미터, 혈액학 파라미터, 소변 검사, 활력 징후, 심장 및 신체 검사에 대한 주간 평가에서 임상적으로 유의적인 안전 신호가 관찰되지 않았다.

[0517] **심각한 부작용/치료 응급 부작용.** 약물 연구와 관련된 심각한 부작용 또는 임상적으로 유의적인 치료 응급 부작용이 없었다

[0518] **내약성.** 매일 총 672건의 평가를 위해 24명의 피험체에 대해 28 일 동안 국소 내약성에 대한 매일의 자가진단을 수행하였다. 각 참가자는 부작용 정보에 대해 7 일마다 인터뷰를 실시하였다. 발적, 작열, 통증, 가려움증 및 자극을 매일 평가하였다. 피험체는 5가지 파라미터 모두에 대해 없음, 약함, 보통 또는 심각으로 점수를 매겼다. 내약성 점수에서 97% 초과가 없음으로, 내약성 점수에서 1.8%가 약함으로 점수를 매겼다.

[0519] **약동학 - 혈청 엔독시펜 수준.** 피험체의 혈청 엔독시펜 수준은 유방 조직으로부터의 전신 엔독시펜 분포의 측정치로서 검증된 탠덤 LC-MS/MS 타목시펜 대사산물 분석에 의해 결정하였다. 탠덤 LC-MS/MS 타목시펜 대사산물 분석에 의한 엔독시펜 분석물의 검출 감도는 0.15 ng/mL였다. 피험체의 혈청에서 식별 가능한 수준의 국소 엔독시펜이 검출되지 않았다.

[0520] 지금까지 얻은 결과에 기초하여, 국소 엔독시펜은, 국소 엔독시펜을 받는 피험체에서, 혈류에서 국소 엔독시펜의 검출 가능한 수준, 임상적으로 유의적인 안전 신호 및 임상적으로 유의적인 부작용이 없이, 각 용량 수준에서 그리고 연구에서 사용된 투여 기간 동안 내약성이 양호한 것으로 보인다.

[0521] **실시예 11**

[0522] **Z-엔독시펜 유리 염기의 국소 투여에 의한 타목시펜 불응성 유방암의 요법적 치료**

[0523] 연구의 목적은 타목시펜을 (Z)-엔독시펜으로 보충함으로써 타목시펜 불응성 환자에서 안정하고 치료적인 (Z)-엔독시펜 수준이 달성될 수 있음을 입증하는 것이다. 혈장 엔독시펜 수준은 이 집단에서 임상적 이점뿐 아니라 재발률을 예측하고 타목시펜과 비교했을 때 (Z)-엔독시펜 투여의 안전성 및 내약성을 확인하기 위한 대리 종점으로서 사용될 것이다.

[0524] 30 일 이상 동안 타목시펜의 보조 요법을 받은 초기 단계의 에스트로겐 수용체 양성 유방암을 가진 대체로 건강한 피험체가 최대 6 개월 동안 연구에 등록될 것이다. 평가 가능한 집단이 최소 25명의 타목시펜 및 25명의 (Z)-엔독시펜 피험체로 구성되도록 하기 위해, 적어도 75명의 타목시펜 불응성 유방암 피험체를 연구에 등록할 것이다. 원하는 타목시펜 불응성 피험체의 집단을 달성하기 위해 추가의 피험체가 등록될 수 있다. 이 피험체들은 유방암 진단을 받았으며, 유방 절제술이나 종양 절제술을 받았다.

[0525] 경구 타목시펜의 적어도 30 일 후에, 엔독시펜 혈장 수준이 측정될 것이다. 엔독시펜 수준이 30 또는 40 nM 미만인 경우, 1 mg의 국소 (Z)-엔독시펜이 경구 타목시펜 보조 요법이 추가될 것이다. ≤30 nM의 안정한 엔독시펜이 달성될 때까지 추가의 (Z)-엔독시펜 용량이 첨가 될 것이다. 종점은 적어도 6 개월 동안 타목시펜 + 엔독시펜 군에서 치료적으로 안정한 엔독시펜 수준을 확립하는 것이다.

[0526] **실시예 12**

- [0527] **Z-엔독시펜 D-글루코네이트의 국소 투여에 의한 에스트로겐 수용체 양성 유방암의 수술전 치료**
- [0528] 목적은 국소 Z-엔독시펜 D-글루코네이트가 수술전 에스트로겐 수용체 양성 유방암 환자에서 종양 활성을 감소시키는지를 결정하는 것이다. ER+ 유방암의 초기 진단시, 8명의 환자를 3개 군 중 하나에 할당할 것이며, 여기서 각 환자는 수술 전에 21 일 동안 유방당 1, 2 또는 5 mg의 국소 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트를 받을 것이다.
- [0529] 종양의 바이오마커 KI-67 수준은 초기 생검 시점부터 비교될 것이고, 수술 샘플은 3가지 용량 중 하나가 종양 활성의 감소를 초래하는지를 결정하기 위해 비교될 것이다.
- [0530] **실시예 13**
- [0531] **(Z)-엔독시펜 D-글루코네이트의 국소 투여에 의한 유방암의 요법적 치료**
- [0532] 연구의 목적은, 보조 유방암 요법을 개시하는 타목시펜 불응성 환자에서, 피험체의 혈장 내 치료적인 (Z)-엔독시펜 수준이 달성될 수 있음을 입증하는 것이다. 혈장 엔독시펜 수준은 이 집단에서 임상적 이점 및 재발률을 예측하고, 타목시펜과 비교할 때 경구 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트 투여의 안전성 및 내약성을 확인하기 위한 대리 종점으로서 사용될 것이다.
- [0533] 타목시펜이 완전한 치료 요법의 일부로 나타나는 에스트로겐 수용체 양성 유방암을 갖는 대체로 건강한 피험체가 최대 6 개월 동안 연구에 등록될 것이다. 평가 가능한 집단이 적어도 25명의 타목시펜 및 25명의 (Z)-엔독시펜 피험체로 구성되도록 하기 위해, 적어도 75명의 타목시펜 불응성 유방암 피험체가 연구에 등록될 것이다. 원하는 타목시펜 불응성 피험체의 집단을 달성하기 위해 추가의 피험체가 등록될 수 있다. 이 피험체들은 유방암 진단을 받았으며, 유방 절제술이나 종양 절제술을 받았다.
- [0534] 유방 절제술 또는 종양 절제술 직후, 25명의 피험체를 타목시펜군에 할당하고, 3 개월의 기간 동안 경구 20 mg 타목시펜을 매일 투여할 것이다. 추가로 25명의 피험체를 (Z)-엔독시펜군에 할당하고, 3 개월의 기간 동안 (Z)-엔독시펜 D-글루코네이트의 경구 10 mg 정제를 매일 투여할 것이다. 0 일(기준선) 및 7, 14, 21, 28, 60 및 90 일에 각 피험체로부터 혈액을 채취할 것이다. 혈장 (Z)-엔독시펜 수준, 혈액학, 화학 및 응고 파라미터는, 0 일(기준선 측정) 뿐 아니라, 7 일, 14 일, 21 일, 28 일, 60 일 및 90 일에, 두 치료 세트 모두에 대해 취해질 것이다.
- [0535] 두 치료 세트의 혈장 (Z)-엔독시펜 수준을 서로 비교할 것이다. 타목시펜 처리된 피험체의 혈장 엔독시펜 수준이 30 nM 미만인 경우, 이들 피험체는 (Z)-엔독시펜 요법군으로 옮겨지고, 추가 6 개월 동안 치료가 계속될 것이다. 타목시펜 치료 피험체의 혈장 엔독시펜 수준이 30 nM을 초과하면, 이들은 타목시펜으로 계속 치료될 것이다. 혈액 샘플은 피험체의 혈장 (Z)-엔독시펜 수준, 혈액학, 화학 및 응고 파라미터를 모니터링하기 위해 연구가 끝날 때까지 매주 계속 채취될 것이다. 피험체에서 암의 재발을 모니터링하고 치료군 사이에서 비교할 것이다. 안전성과 효능은 연구가 끝날 때까지 3 개월마다 평가될 것이다.
- [0536] **실시예 14**
- [0537] **유방조영술 유방 밀도를 감소시키기 위한 국소적 엔독시펜의 이중 맹검, 위약 대조군, 효능, 내약성 및 안전성 연구**
- [0538] 연구의 목적은 최대 12 개월 동안의 국소 엔독시펜 투여가 위약과 비교하여 유방조영술 유방 밀도를 감소시키는지를 결정하는 것이다. BIRADS B, C 및 D로 분류된 측정 가능한 유방조영술 유방 밀도의 이력이 있고 Volpara 유방조영술에 의해 측정된 밀도(부피)가 $\geq 4.5\%$ 인 40 내지 74 세 사이의 건강한 여성 240명이 이 연구에 참여할 것이다.
- [0539] 환자 집단을 무작위로 2 개군(1:1)에 할당할 것이다. 위약 대조군(군 1)은 국소 위약을 받는 120명의 피험체를 포함할 것이다(0 mg 국소 엔독시펜, 즉, 활성제 없음). 군 2 집단은 1 일 1 회(5 mg/유방/일) 10 mg 국소 엔독시펜을 받는 120명의 피험체를 포함할 것이다. 위약에 대한 국소 엔독시펜의 우수성 및 10 mg 국소 엔독시펜으로 투여된 피험체의 안전성 및 효능이 군 1 집단(위약 대조군)과 비교하여 추적될 것이다. 매일 아침 0 mg(위약) 및 하루 10 mg의 국소 엔독시펜의 용량의 국소 엔독시펜을, 상기 기재된 바와 같이 피험체의 각각의 유방의 건강한 온전한 피부를 세정하기 위해 적용할 것이다. 치료 기간은 12 개월이다. 이 연구에 사용될 국소 엔독시펜 조성물이 본원에 개시되어 있다. 표 1 및 4에 열거된 국소 엔독시펜 제제가 이 연구에 유용하다. 국소 엔독시펜은 사체에 포장된다. 투여 시점에, 피험체는 사체를 찢어서 열고, 국소 엔독시펜을 유방의 피부에 직접 적용할 수 있다.

- [0540] 유방 밀도는 6 개월 및 12 개월에 Volpara 유방조영술로 평가될 것이다. 유방조영술 밀도 변화의 내구성을 결정하기 위해, 피험체를 추가 12 개월 동안 유방조영술로 평가할 수 있다.
- [0541] 각 용량군의 안전성 프로파일 및 내약성이 연구 기간 내내 임상 평가, 피험체 보고서 및 능동적 후속 조치에 의해 결정될 것이다. 심각도에 관계없이 모든 부작용은 기록되고 평가될 것이다.
- [0542] 2개 군의 유방 밀도를 비교할 것이다(군 1 및 군 2). 위약 대조군에서 여성의 밀도는 전형적으로 나이가 들어감에 따라 자연적으로 감소하는 밀도에 의해서만 영향을 받는다. 기준선으로부터 6 및 12 개월까지의, 그리고 6 개월로부터 12 개월까지의 국소 엔독시펜 투여의 유방조영술 밀도의 변화에 의해 효능이 결정될 것이다. 국소 엔독시펜 치료와 대조군 암의 비교는 Wilcoxon 시험(Alpha = 0.05 양측)를 사용하여 수행된다.
- [0543] **실시예 15**
- [0544] **전립선암 환자에서의 여성형 유방에 대한 국소 엔독시펜의 이중 맹검, 무작위, 위약 대조군 연구**
- [0545] 유방 초음파 및 유방 사례의 수에 의해 결정되는 바와 같이, 최대 6 개월 동안의 국소 엔독시펜 투여가 여성형 유방의 발병을 예방하거나 여성형 유방을 완화시킬 수 있는지를 결정하는 것이, 연구의 목적이다. 전립선암 진단을 받고 안드로겐 요법의 일부로 비칼루타미드를 개시하는 성인 남성이, 여성형 유방의 예방 또는 완화에서의 국소 엔독시펜 안전성 및 효능에 대한 연구를 위해 포함될 것이다. 75명 이상의 피험체의 통계적으로 평가 가능한 집단을 확보하기 위해, 100명 이상의 피험체를 무작위로 선택하고 시험에 등록할 것이다.
- [0546] 비칼루타미드(매일 1 회 경구 투여되는 50 mg 캡슐)를 개시하고 받는 환자 집단은 2개의 용량군으로 나눌 것이다. 위약 대조군(군 1)은 경구 50 mg 비칼루타미드 외에, 국소 위약(0 mg 국소 엔독시펜, 즉, 활성제 없음)을 받는 25명의 피험체를 포함할 것이며, 군 2 집단은 경구 50 mg 비칼루타미드 외에, 매일 1 회 10 mg 국소 엔독시펜을 투여받는 50명의 피험체를 포함할 것이다. 위약에 대한 국소 엔독시펜의 우수성 및 10 mg 국소 엔독시펜으로 투여된 피험체의 안전성 및 효능은 군 1 집단(위약 대조군)과 비교하여 추적될 것이다.
- [0547] 매일 아침 0 mg(위약) 및 하루 10 mg의 국소 엔독시펜의 용량의 국소 엔독시펜을, 상기 기재된 바와 같은 피험체의 각각의 유방의 건강한 온전한 피부를 세정하기 위해 적용할 것이다. 피험체는 또한 비칼루타미드를 경구 투여받을 것이다. 위약 대조군 피험체(군 1)는 아침에 비칼루타미드를 경구로 투여받을 것이며, 활성 국소 엔독시펜은 받지 않지만 위약은 받을 것이다. 치료 기간은 6 개월이다.
- [0548] 이 연구에 사용될 국소 엔독시펜 조성물이 본원에 개시되어 있다. 표 1 및 4에 열거된 국소 엔독시펜 체제가 이 연구에 유용하다. 국소 엔독시펜은 사체에 포장될 것이다. 투여 시점에, 피험체는 사체를 찢어서 열어서 국소 엔독시펜을 유방의 피부에 직접 적용할 수 있다.
- [0549] 피험체의 여성형 유방은 유방 초음파에 의해 검출될 것이다. 여성형 유방은 캘리퍼 측정을 사용하여 등급을 매길 수도 있다. 여성형 유방의 심각도는 하기와 같이 가장 큰 직경을 기준으로 점수가 매겨질 것이다: 등급 1: 2 cm; 등급 2: 2-4 cm; 등급 3: 4-6 cm; 및 등급 4: > 6 cm. 국소 엔독시펜 치료 요법의 개시(기준선) 전 0 일에, 그리고 3, 6, 9 및 12 개월에서, 여성형 유방, 유방 통증, 화학 및 응고 파라미터 및 엔독시펜 수준에 대해 평가가 수행될 것이다. 월간 유방 통증 점수(없음, 약간의 중등도 및 중증도)를 사용하여, 국소 엔독시펜이 위약 대조군과 비교하여 피험체의 유방 통증을 감소시킬지 여부를 결정한다. 안전성은 유해한 혈액 안전 신호 차이를 비교하여 결정될 것이다. 국소 엔독시펜의 안전성 및 내약성은 피험체(군 1 대 군 2)에서 평가될 것이다. 국소 자극 및 염증과 같은 부작용이 모니터링될 것이다. 성적 관심 및 기능과 관련된 특정 질문을 포함하여 검증된 설문지를 사용하여 삶의 질(QoL)이 평가될 것이다. 설문지는 참여 동안 기준선과 3 개월 간격으로 관리된다.
- [0550] 여성형 유방이 없는 시간이, Kaplan-Meier 방법 및 로그 순위 시험(2 df P 값, 쌍별 비교에 대한 1 df P 값) 군 1 대 군 2를 사용하여 비교된 곡선으로 계산될 것이다.
- [0551] 본 개시의 상기 논의는 예시 및 설명의 목적으로 제시되었다. 기술한 내용은 본 명세서에 개시된 형태로 개시를 한정하려는 것이 아니다. 본 개시의 설명이 하나 이상의 구체예 및 특정 변형 및 수정에 대한 설명을 포함했지만, 다른 변형 및 수정은 예견대, 본 개시의 이해 후 당업자의 기술 및 지식 내에 있을 수 있는 바와 같이 본 개시의 범위 내에 있다. 청구된 대체의, 상호교환가능한 및/또는 등가의 구조, 기능, 범위 또는 단계가 본원에 개시되어 있는지의 여부와 관계없이 그리고 임의의 특허가능한 주제에 공개적으로 전할할 의도없이, 이러한 대안의, 상호교환가능한 및/또는 등가의 구조를 포함하여 허용되는 범위로 대안적인 구체예를 포함하는 권리를 얻고자 한다.

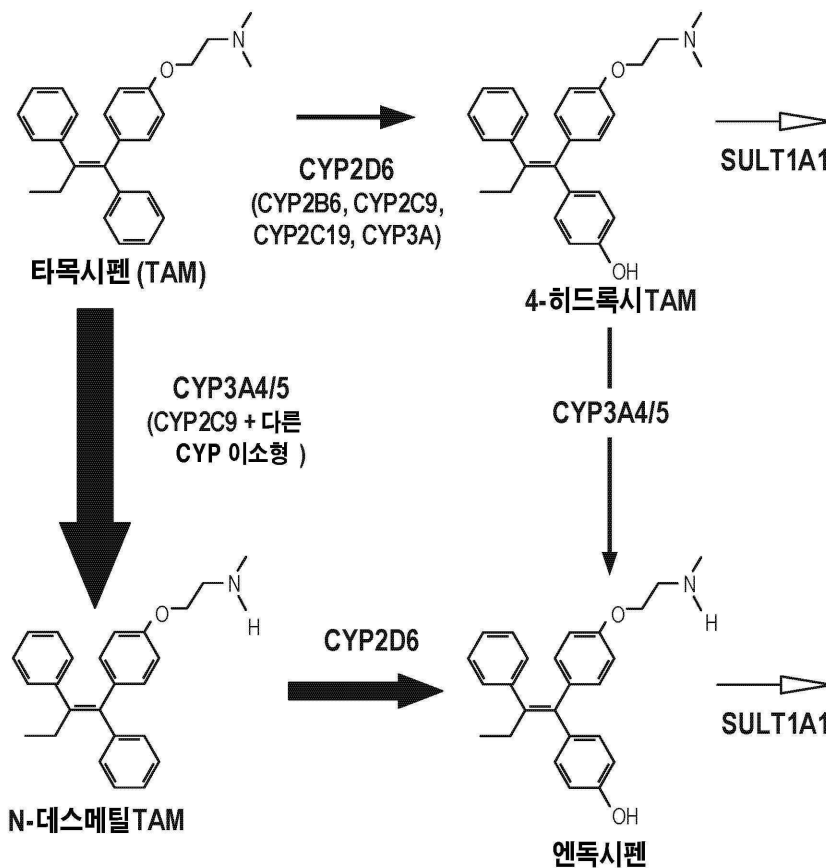
[0552] 백분율(%)은 최종 조성물 (w/w) 또는 (중량%/중량%)의 총 중량을 기준으로 한 중량 기준의 양을 의미하는 것으로 의도된다. 그러나, "40% 이상(w/w)의 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 엔독시펜", "60% 이상(w/w)의 (Z)-엔독시펜, 또는 이의 염 또는 용매화물 포함하는 엔독시펜" 등은, 최종 조성물 중 엔독시펜의 총 중량과 비교하여 (Z)-엔독시펜 이성체의 중량%를 지칭하는 반면, "0.01 내지 10%(w/w)의 (Z)-엔독시펜을 포함하는 조성물"은 조성물 중 (Z)-엔독시펜 이성체의 중량%를 지칭한다. 최종 조성물의 상이한 성분들의 합은 합계가 총 조성물의 100%(w/w)가 된다.

[0553] 본원에 개시된 엔독시펜 유리 염기 및 이의 염을 포함하는 조성물은 합성으로 제조된 엔독시펜 및 단리된 엔독시펜으로 제조될 수 있음을 이해해야 한다. 피험체의 투여는 조성물에 존재하는 (Z)-엔독시펜의 양을 기준으로 한다는 것이 추가로 이해되어야 한다.

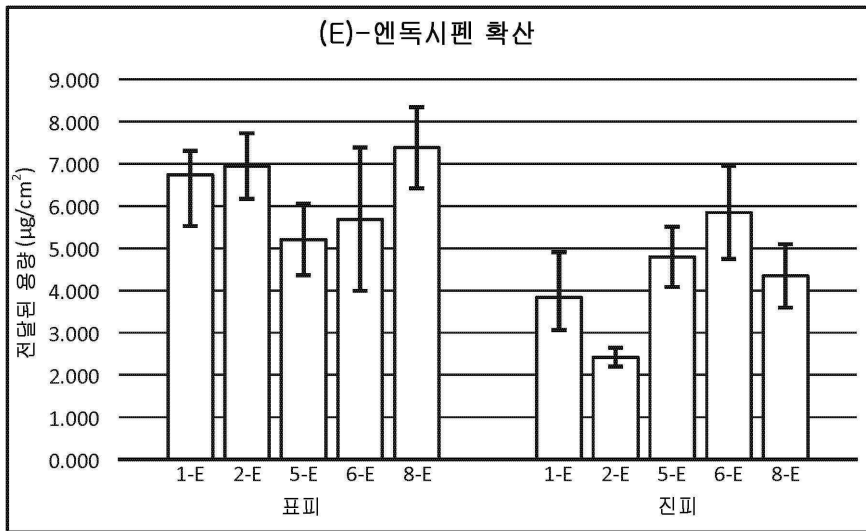
[0554] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 전체가 참고로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시되는 것과 동일한 정도로 전체가 참고로 포함된다.

도면

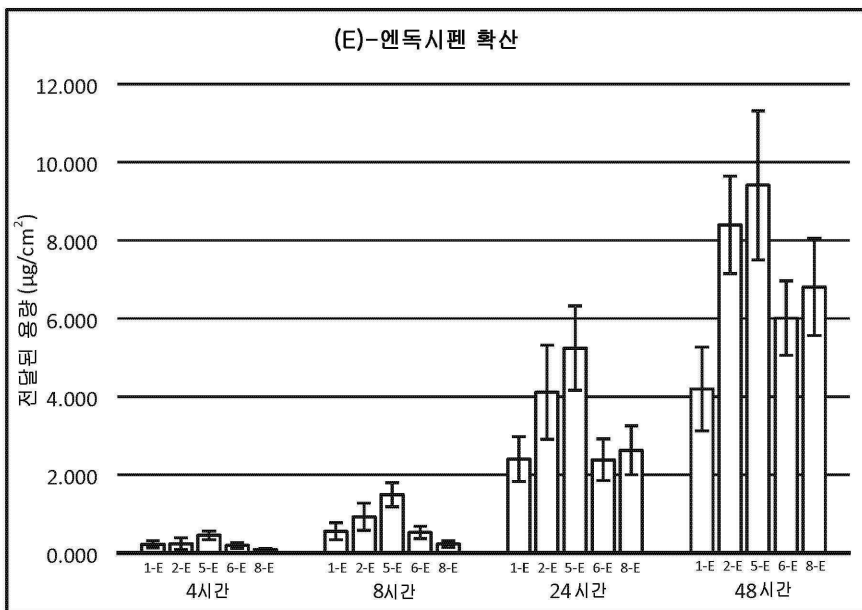
도면1



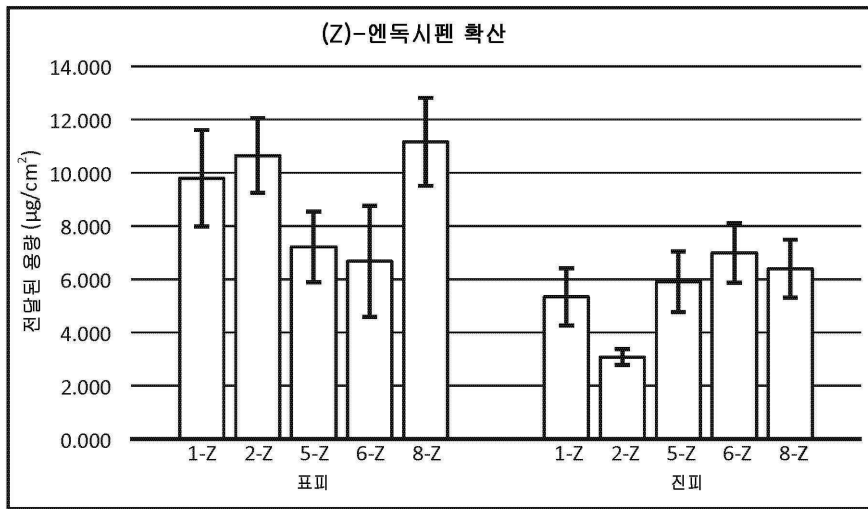
도면2a



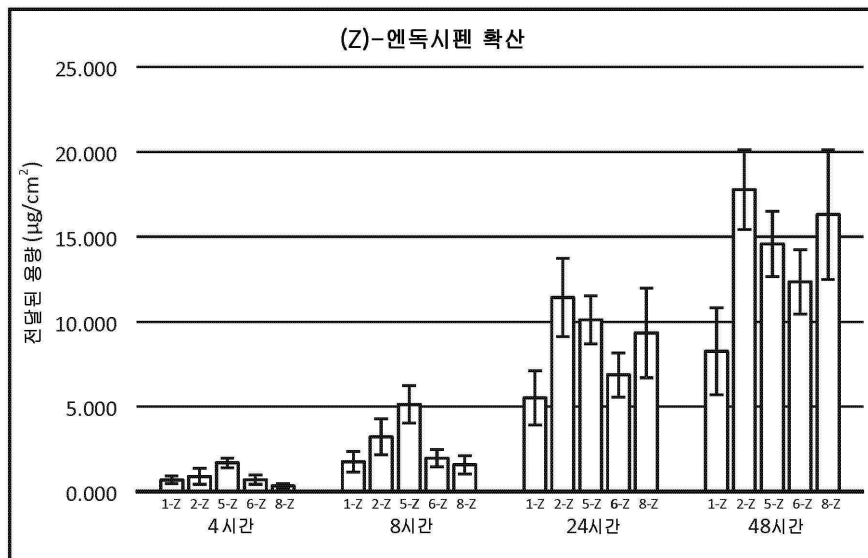
도면2b



도면2c



도면2d



도면3

