



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년11월24일

(11) 등록번호 10-1571400

(24) 등록일자 2015년11월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/57 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)

A61P 5/36 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7019181

(22) 출원일자(국제) 2009년01월28일

심사청구일자 2013년11월15일

(85) 번역문제출일자 2010년08월27일

(65) 공개번호 10-2011-0021709

(43) 공개일자 2011년03월04일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/050961

(87) 국제공개번호 WO 2009/095418

국제공개일자 2009년08월06일

(30) 우선권주장

12/021,610 2008년01월29일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Drug evaluation: Ulipristal, a progesterone receptor antagonist as a contraceptive and for the treatment of uterine fibroids, CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, 8(10), 859-866(2007.)*

UTERINE FIBROIDS, THE MERCK MANUAL 18TH EDITION*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

라보라토이레 에이치알에이 파르마

프랑스 75003 파리 루에 베랑거 15

더 유나이티드 스테이츠 오브 어메리카, 리프리첸티드 바이 더 셰크러테리, 디파트먼트 오브 헬스 앤드 휴먼 서비씨즈

미합중국, 20892-7660 메릴랜드, 베테스다 엠에스 씨 7660, 이그제큐티브 볼트바드 6011, 스위트 325, 내셔널 인스티튜츠 오브 헬스, 오피스 오브 테크놀로지 트랜스퍼

(72) 발명자

케이너, 에린

프랑스공화국, 에프-75019 빠리, 뒤 드 라플라스 18

니먼, 리네트

미합중국, 20817 메릴랜드, 베테스다, 해밀턴 스프링 코트 8220

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인오리진

전체 청구항 수 : 총 16 항

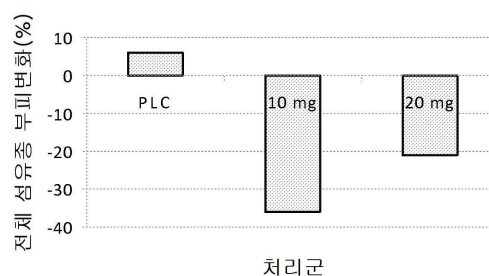
심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 자궁 섬유종의 치료를 위한 울리프리스탈 아세테이트의 용도

(57) 요약

본 발명은 유효량의 17 α -아세톡시-11 β -[4-N,N-디메틸아미노-페닐]-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온(울리프리스탈 아세테이트) 또는 이의 임의의 대사물을 필요로 하는 환자에게 이를 투여하는 것을 포함하는, 자궁 섬유종의 치료방법에 관한 것이다. 더욱 특히, 상기 방법은 자궁 섬유종을 앓는 환자에게서 출혈의 감소 또는 중지 및/또는 자궁 섬유종의 크기 감소에 유용하다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

울만, 앙드레

프랑스공화국, 에프-75005 파리, 튀 빠스갈 23

블라이드, 다이애너

미합중국, 20906 메릴랜드, 실버 스프링, 테크먼
레인 2319

명세서

청구범위

청구항 1

17 α -아세톡시-11 β -(4-*N,N*-디메틸아미노-페닐)-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온(ulipristal acetate: 울리프리스탈 아세테이트) 또는 CDB-3877, CDB-3963, CDB-3236 및 CDB-4183으로 이루어진 군으로부터 선택된 울리프리스탈 아세테이트의 대사물을 활성성분으로 포함하는, 자궁 섬유종 환자의 출혈을 감소 또는 중지하기 위한 의약으로서,

상기 출혈은 자궁 섬유종 환자의 자궁 섬유종의 증상인, 의약.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 의약은 자궁 섬유종 환자의 빈혈을 치료 또는 예방하기 위한 것이며, 상기 빈혈은 자궁 섬유종 환자의 자궁 섬유종의 증상인, 의약.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 의약은 전이성 평활근종을 치료 또는 예방하기 위한 것인, 의약.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 의약은 자궁 섬유종 환자의 지혈을 개선하기 위한 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의약은 일일 투여량 5 내지 20 mg의 울리프리스탈 아세테이트 또는 상기 울리프리스탈 아세테이트의 대사물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의약은 일일 투여량 5 내지 15 mg의 울리프리스탈 아세테이트 또는 상기 울리프리스탈 아세테이트의 대사물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 활성성분은 울리프리스탈 아세테이트인 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의약은 경구 투여하기 위한 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의약은 2개월 내지 4개월 동안 투여하기 위한 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 의약은 3개월 동안 매일 투여하기 위한 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 투여는 1년에 한 번 반복되는 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의약은 상기 환자에게 자궁의 수술이 수행되기 전에 투여되는 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 의약은 상기 환자에게 근종절제술 또는 자궁절제술이 수행되기 전에 투여되는 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의약은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의약은 정제 형태인 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의약은 경구로 투여되고, 일일 투여량 5 mg의 올리프리스탈 아세테이트를 포함하는 것을 특징으로 하는, 의약.

청구항 17

삭제

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 평활근종이라고도 불리우는 자궁 섬유종 또는 이로부터 유도된 종양의 치료방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 평활근종은 30세 이상의 여성 중 20%까지의 범위에서 발생하는 흔한 골반 섬유종 종양이다. 평활근종은 생식 연령의 여성에게서 수술의 빈도가 가장 높은 지표 중 하나를 나타낸다. 여성의 77%까지의 범위에서 폐경기에 현미경적인 또는 육안적인 자궁 섬유종을 갖는다는 것이 연구에 의해 밝혀졌다 (Cramer et al, 1990). 평활근종은 직경이 1mm 내지 20cm일 수 있다.

[0003] 평활근종은 세포외 콜라겐 기질이 풍부한 자궁근세포의 모노클로날 성 호르몬 반응성 종양이다. 섬유종 및 석회화(변질을 나타내는 것으로 생각됨)의 부분이 존재할 수 있더라도, 조직학적 외관은 압축 자궁근층의 가성 피막

에 의해 둘러싸인 정상 자궁근층과 유사하다. 평활근층은 폐경기 전 여성에게서는 대부분 양성이지만, 폐경기 후 여성에게서는 가장 흔한 종양인 평활근육종과 구분이 안 될 수 있다.

[0004] 이러한 종양은 징후가 없을 수도 있는 반면, 종양이 특히 클 때 종종 임상 양상, 예컨대 과도한 자궁 출혈, 만성 골반 통증 또는 압박, 또는 월경곤란증을 갖는다. 뿐만 아니라, 유산 및 불임도 섬유종과 관련된다 (Somigliana et al, 2007). 그러나, 상기 마지막 2개의 임상 문제와 관련하여 나타나는 것은 섬유종의 크기보다는 위치이다. 평활근종의 치료는 징후, 종양의 위치 및 크기, 및 여성의 나이에 의존한다. 징후가 없는 여성에게는 기대요법이 권장되며, 출혈이 과도한 여성에게는 월경과다증의 의학적 치료가 권장된다. 고수준의 에스트라디올은 종양의 성장을 야기하기 때문에, 다른 접근법은 폐경기, 즉 성선 스테로이드의 수준이 떨어지는 때까지 임시책을 포함한다. 또다른 연구에서, GnRH 작용제에 의한 에스트라디올 및 프로게스테론의 수준이 낮은 "의학적 폐경기"의 유도는 종양의 급속 수축을 야기하였다. 그러나, GnRH 작용제의 의학적 치료법은 열감(hot flush) 및 골다공증을 야기하므로 (후자는 6개월 이상 동안 치료될 때 야기됨), 이는 6개월까지만 사용이 권장된다. 또한, 선택적 프로게스테론 수용체 조절인자 미페프리스톤(mifepristone)은 투여량-의존 방식으로 섬유종의 크기를 축소시켰다 (Murphy 1995, Zeng 1998).

[0005] 평활근종에 대해 안전하고 효율적인 장기간의 의학적 치료법이 없기 때문에, 징후를 나타내는 여성에게는 자궁 절제술 또는 근종절제술에 의한 외과적인 적출이 주요한 치료 옵션이며, 미국에서는 1997년에 300,000번의 자궁 절제술 및 20,000번의 근종절제술이 보고되었다 (Farquhar 2002). 미국에서는, 이러한 수술을 위한 연간 입원 비용이 1997년에 20억 달러를 초과하였다 (AHRQ report 2001). 따라서, 공중보건 및 건강관리 비용에 대한 상기 조건의 영향은 중요하다.

[0006] 미국산부인과학회(ACOG)는 자궁절제술이 배란의 유지를 원하지 않는 여성에 대해 평활근종의 적합한 치료법이라는 한정된 조건을 갖는다 (ACOG Practice Bulletin 1994). 이는 환자에게 우려되는 과다 출혈, 골반 통증 또는 증가된 소변의 빈도, 또는 12주 임신기간의 크기보다 더 큰 자궁 확대를 포함한다. 복강경 또는 자궁경 근종절제술은 복강경의 기술 및 섬유종이 점막하인지 여부에 의존하는 개복술 또는 자궁절제술의 대안이 될 수 있으며, 이는 자궁경에 의해 접근될 수 있다 (ACOG Practice Bulletin 2000). 자궁내막을 파괴하는 자궁내막 제거는 자궁내막 출혈의 근원을 타겟으로 하는 것이며, 그것이 주요 징후일 때 유효할 수 있다. 한정된 후속조치와 함께 다수의 소연구들은 자궁 동맥 색전이 자궁에 혈류를 감소시킬 수 있으며, 평활근종 및 자궁의 크기를 축소시킬 수 있다고 제안한다. 그러나, 상기 처치는 고통스러울 수 있으며, 수술을 초래하는 감염 및 출혈을 야기시킬 수 있다. 자궁 및 난소 혈액 공급에 대한 손상 때문에, 가임 보존에 관심을 갖는 폐경기 전 여성에게는 추천되지 않는다. 상기 처치 후의 임신 결과는 잘 연구되어 있지 않다.

[0007] 임상의는 예컨대 폐경기 전에 또는 수술 전에 섬유종 징후를 감소시키는 새로운 의학적 치료를 환영할 것이다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 요약

[0009] 본 발명은 유효량의 울리프리스탈 아세테이트(ulipristal acetate) 또는 이의 대사물을 필요로 하는 환자에게 이를 투여하는 것을 포함하는, 자궁 섬유종 또는 이로부터 유도된 종양의 치료방법을 제공한다.

[0010] 바람직한 구현예에서, 상기 환자에게 울리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물을 포함하는 정제를 투여한다.

[0011] 놀랍게도, 본 발명자는 낮은 투여량, 예컨대 일일 투여량 5 내지 15mg, 바람직하게는 10mg의 울리프리스탈 아세테이트가 가장 효과적이었음을 입증하였다.

[0012] 이에 따라, 울리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물을 일일 투여량 5 내지 15mg, 바람직하게는 10mg으로 투여하는 것이 제안된다.

[0013] 상기 환자에게 약 2개월 내지 약 4개월의 기간 동안 경구적 투여량의 울리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물을 투여할 수 있으며, 상기 기간은 1년에 한 번 반복될 수 있다.

[0014] 울리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물은 자궁 섬유종을 앓는 환자에서 출혈을 감소시키거나 중지시키는 데 특히 효과적이며, 또는 자궁 섬유종의 크기를 감소시키는데 특히 효과적이다.

[0015] 울리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물은 자궁 섬유종 또는 이로부터 유도된 종양을 치료하는 한편, 피임약

으로서 유용할 수 있다.

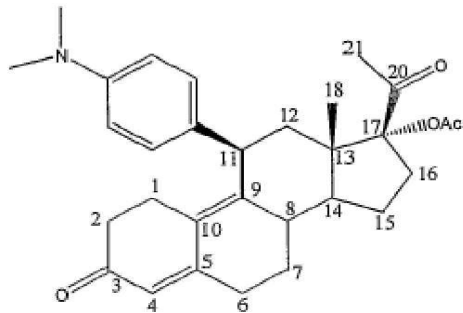
[0016] 특정 구현예에서, 상기 환자는 전이성(metastatic) 또는 전이하는(metastasizing) 평활근종증(leiomyomatosis)이라고도 불리는 전이성(metastatic) 평활근종(leiomyoma)을 앓고 있다.

[0017] 본 발명의 주제는, 유효량의 17 α -아세톡시-11 β -[4-*N,N*-디메틸아미노-페닐]-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온(올리프리스탈 아세테이트) 또는 이의 대사물을 필요로 하는 환자에게 이를 투여하는 것을 포함하는, 전이하는 평활근종증의 치료방법이다.

[0018] 본 발명의 상세한 설명

[0019] CDB-2914로 이미 알려진 올리프리스탈 아세테이트는 17 α -아세톡시-11 β -[4-*N,N*-디메틸아미노-페닐]-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온이며, 하기 화학식 I을 갖는다:

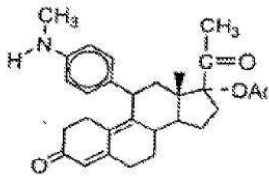
[0020] [화학식 I]



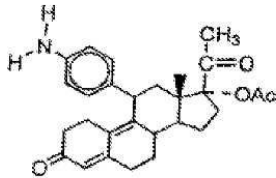
[0021]

[0022] 이는 잘 알려진 스테로이드, 보다 구체적으로는 19-노르프로게스테론이며, 항-프로게스테론 및 항-글루코코르티코이드 활성을 갖는다. 상기 화합물 및 이의 제조방법은 미국특허 제4,954,490호, 제5,073,548호 및 제5,929,262호와 국제특허출원 W02004/065405 및 W02004/078709에 기재되어 있다. 상기 화합물의 성질은 또한 문헌 [Blithe et al, 2003]에 기재되어 있다.

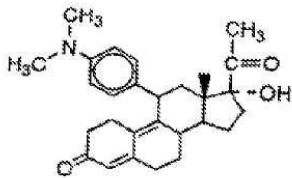
[0023] CDB-2914의 대사물에는 문헌 [Attardi et al, 2004]에 기재된 것들, 예컨대 모노탈메틸화된(monodemethylated) CDB-2914 (CDB-3877); 디탈메틸화된(didemethylated) CDB-2914 (CDB-3963); 17알파-히드록시 CDB-2914 (CDB-3236); CDB-2914의 방향족 A-고리 유도체 (CDB-4183)가 포함된다.



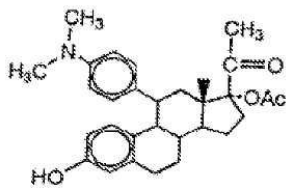
모노탈메틸화된 CDB-2914



디탈메틸화된 CDB-2914



17알파-히드록시 CDB-2914



방향족 A-고리 CDB-2914

[0024]

[0025]

자궁 섬유종의 치료를 위해, 더욱 특히 자궁 섬유종을 앓는 환자에게서 출혈의 감소 또는 중지, 자궁 섬유종의 크기 감소 및/또는 자궁 부피의 감소를 위해, 울리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물을 사용하는 것이 제안된다.

[0026]

더욱 특히, 본 발명자는 무작위의, 위약-조절된, 이중맹검의, 병행 시험에서, 울리프리스탈 아세테이트가 3개월 후에 섬유종의 부피를 유의적으로 감소시키고, 출혈을 중지시킨다는 것을 입증하였다.

[0027]

울리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물은 출혈, 골반 통증, 압박을 포함하는 자궁 섬유종의 증상을 완화시킨다.

[0028]

울리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물은 자궁 섬유종을 앓는 환자에게서 빈혈증의 예방 또는 치료에 유용하다.

[0029]

또한, 이는 평활근육종의 예방 또는 치료에 유용하며, 자궁 섬유종의 다른 기관으로의 전이의 예방에 유용하다.

[0030]

또한, 본 발명자는 울리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물이 3개월 후에 전이하는 평활근종증에서 골반 및 폐 병변에 대해 효과적이라는 것을 입증하였다.

[0031]

보다 일반적으로, 본 발명은 양성 또는 암 종양, 예컨대 평활근육종, 평활근종증 또는 전이하는 평활근종증을 포함하는, 평활근종으로부터 유도된 종양의 치료방법에 관한 것이다. 전이하는 평활근종증은 거의 모든 경우에

자궁의 선행 평활근중에서 기원한다. 종양은 혈행성 확산(hematogenous spread)을 통해 폐 또는 다른 자궁외부 조직으로 전이하는 것처럼 여겨진다. 그러나, 종양의 기원은 논란의 여지가 있다.

[0032] 약물 전달:

[0033] 올리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물은 경구, 협측(buccal), 비경구, 경피, 질, 자궁, 직장 등을 포함하는 임의의 편리한 경로로 투여될 수 있다.

[0034] 현재의 약물 전달 방법에 대해 간략한 리뷰를 위해, [Langer, Science 249:1527-1533 (1990)]가 참조되며, 이는 본원에 참조로 삽입된다. 투여가능한 화합물의 제조방법은 공지되어 있거나 당업자에게 자명하며, 보다 상세하게는 예를 들어 [Remington's Pharmaceutical Science, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985)]에 기재되어 있으며, 이는 본원에 참조로 삽입되며, 하기에서 "Remington"으로 언급한다.

[0035] 고형 조성물을 위해, 통상의 비독성 고형 담체가 사용될 수 있으며, 이는 예를 들어, 약학적 등급의 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 사카린나트륨, 활석, 셀룰로오스, 글루코오스, 수크로오스, 마그네슘, 카보네이트 등을 포함한다. 경구 투여를 위해, 약학적으로 허용가능한 비독성 조성물은 일반적으로 이용되는 임의의 부형제, 예컨대 상기 기재된 담체를 포함함으로써 생성된다.

[0036] 경구 고형 투여 형태는 바람직하게는 압축 정제 또는 캡슐이다. 압축 정제는 상기 기재된 임의의 부형제를 포함할 수 있으며, 이는 올리프리스탈 아세테이트의 벌크를 증가시키는 희석제이며, 이에 따라 실용적인 크기의 압축 정제의 생산이 가능하다. 분말 형태의 물질에 응집의 성질을 부여하는 제제인 결합제가 또한 필요하다. 전분, 젤라틴, 당류, 예컨대 락토오스 또는 텍스트로스, 및 천연 및 합성 검이 사용된다. 봉해제는 정제의 붕괴를 촉진하기 위하여 정제에 필요하다. 봉해제에는 전분, 클레이, 셀룰로오스, 알긴, 검 및 가교결합된 중합체가 포함된다. 마지막으로, 윤활제 및 활택제로서 알려진 물질의 소량이 정제에 포함되며, 이는 제조 과정에서 정제 물질이 표면에 접촉되는 것을 예방하고, 제조하는 동안 분말 물질의 유동 특성을 향상시킨다. 활택제로서 콜로이드 이산화규소가 가장 흔하게 사용되며, 윤활제로서 탈크 또는 스테아르산과 같은 화합물이 가장 흔하게 사용된다. 압축 정제의 생산 및 제조 과정은 당업자에게 잘 알려져 있다 (Remington 참조).

[0037] 캡슐은 올리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물 및 불활성 성분의 혼합물에 대한 용기로서 바람직하게는 경질 또는 연질 젤라틴 껍질을 사용하는 고형 투여 형태이다. 경질 젤라틴 및 연질 탄성 캡슐의 생산 및 제조 과정은 당업자에게 잘 알려져 있다 (Remington 참조).

[0038] 협측 형태 또는 장치가 또한 유용하며, 이는 예를 들어 미국특허출원 제20050208129호에 기재되어 있으며, 이는 본원에 참조로 삽입된다. 미국특허출원 제20050208129호에는 하나 이상의 활성성분을 포함하는 서방형 생접착성 점막 치료 시스템, 8시간에 걸쳐 70%를 초과하는 활성성분 용해 테스트, 및 이의 제조방법이 기재되어 있다. 상기 생접착성 치료 시스템은 50 중량% 이상의 활성성분 및 20 중량% 이상의 상기 정제, 10% 내지 20%의 친수성 중합체, 및 압축 부형제를 나타내고, 활성성분의 국부 유용성을 강화하는 4% 내지 10%의 알칼리 금속 알킬설페이트 및 0.1% 내지 1%의 일수화물 당류를 포함하는, 다수의 천연 단백질을 포함한다.

[0039] 비경구 투여를 위해, 유체 단위 투여 형태가 화합물 및 멸균 담체, 바람직하게는 물을 이용하여 제조된다. 올리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물은 담체 및 사용되는 농도에 의존하며, 이는 담체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 용액의 제조에 있어서, 화합물은 주사를 위해 물에 용해될 수 있으며, 적합한 바이알 또는 앰플에 채우고 밀봉하기 전에 멸균여과될 수 있다. 유리하게는, 아췌반트, 예컨대 국부마취제, 보존제 및 완충제가 담체에 용해될 수 있다. 안정성을 증대시키기 위하여, 상기 조성물은 바이알에 채워진 후에 동결될 수 있으며, 진공하에서 물이 제거될 수 있다. 동결건조된 분말은 이어서 바이알 내에 밀봉되며, 주사용 물의 동반 바이알이 사용에 앞서 액체를 재구성하기 위해 제공된다. 비경구적 현탁액은 실질적으로 동일한 방식으로 제조될 수 있으나, 다만 화합물이 용해되는 대신에 담체에 현탁되며, 멸균은 여과에 의해 수행될 수 없다. 상기 화합물은 멸균 담체에 현탁되기 전에 에틸렌 옥시드에 노출됨으로써 멸균될 수 있다. 유리하게는, 계면활성제 또는 습윤제는 올리프리스탈 아세테이트의 균등한 분배를 촉진하기 위하여 상기 조성물에 포함된다.

[0040] 또한, 좌제가 올리프리스탈 아세테이트를 운반하기 위해 사용될 수 있다. 활성 화합물은 당업계에 알려진 방법에 의해 임의의 공지된 좌제 기체에 혼입될 수 있다. 상기 기체의 예에는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜(카보왁스), 폴리에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트, 및 상기 물질과 용융점 또는 용해율을 변형하기 위한 다른 호환성 물질과의 혼합물이 포함된다. 상기 좌제의 중량은 약 1 내지 2.5 gm일 수 있다.

[0041] 침투 강화제 및 폐색성 배면(occlusive backing)을 포함하는 경피 운반 시스템은 올리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물을 전달하는데 유용하다. 침투 강화제의 예에는 디메틸 술폰옥시드, 디메틸 아세트아미드 및 디메틸

포름아미드가 포함된다.

- [0042] 또한, 울리프리스탈 아세테이트의 지속적인 공급을 제공하기 위해 체내에서 느리게 방출되거나 또는 느리게 침식 및 방출되는 중합체성 장치를 포함하는 시스템도 유용하다. 적합한 운반 시스템에는 피하 장치 또는 이식물, 예컨대 노르게스트리엔(norgestrienone) 또는 프로게스틴 R2323 및 기타 약제를 운반하는데 통상적으로 사용되는 것들이 포함된다.
- [0043] 개개인에 대한 투여량을 산출함에 있어서, 개인의 체중 및 투여 방식이 고려되어야 한다. 하기의 가이드라인은 임상적으로 유효한 울리프리스탈 아세테이트의 수준을 제공한다.
- [0044] 평균 체중이 120 파운드 또는 53 킬로그램이라고 가정한다면, 울리프리스탈 아세테이트의 일일 단위 투여량은 바람직하게는 일일 5 내지 15 mg이다. 놀랍게도, 섬유종 부피의 감소는 경구 투여량 20mg에 비해 10mg에서 더 중요하다. 따라서, 경구 투여량은 일일 10mg이 가장 바람직하다. 더 낮은 투여량, 예컨대 일일 1 mg 내지 10 mg, 바람직하게는 일일 5 내지 10mg이 또한 고려된다. 경구 경로가 바람직하다. 임상적 성공을 제공하는 혈액 농도를 사용하여 경구 경로에 비해 다른 투여 경로가 적합할 수 있다.
- [0045] 바람직하게는 울리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물의 상기 양은 임상적으로 유의적인 항-글루코코르티코이드 활성 없이 자궁 평활근종의 징후를 완화하는데 유효하다.
- [0046] 특정 구현예에서, 환자에게 약 2개월 내지 약 4개월의 기간 동안 경구적 투여량의 울리프리스탈 아세테이트를 투여할 수 있다.
- [0047] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 일일 5 내지 15mg의 투여량으로 울리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물을 미분화된 형태에서 경구적으로 투여하는 것을 포함하는, 여성의 평활근종 또는 이로부터 유도된 종양의 치료방법을 제공한다.
- [0048] 평활근종 종양에 대해 완전히 차도를 보이게 될 때, 약 5 mg의 유지 투여량은 오랜 기간에 걸쳐, 예컨대 12개월을 초과하여 투여될 수 있다.
- [0049] 또한, 본 발명에 따른 방법은 일일 투여량의 울리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물이 투여되는 동안의 치료기간을 포함하며, 상기 투여량은 최초 치료시 일일 투여량의 1/2 미만이다.
- [0050] 특정 구현예에서, 치료기간은 1년에 한 번, 또는 2년마다 반복될 수 있다.
- [0051] 환자:
- [0052] 환자는 임의의 인간 여성일 수 있지만, 인간이 아닌 포유류의 암컷일 수도 있다.
- [0053] 환자에게 필요할 때 임의의 시간에 울리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물을 투여할 수 있다.
- [0054] 그러나, 자궁의 수술 또는 섬유종의 비- 또는 최소-침습성 제거 또는 파괴를 수행하기 전에, 울리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물을 투여하는 것이 특히 흥미로울 수 있다.
- [0055] 실제로, 울리프리스탈 아세테이트 또는 이의 대사물에 의한 치료는 모든 출혈을 중지시키고, 환자가 무월경이 되도록 하며, 이는 수술 전에 환자의 일반 상태 및 지혈을 개선시킨다. 또한, 근종절제술, 자궁절제술과 같은 침습성 수술과 반대로, 섬유종의 비- 또는 최소-침습성 제거 또는 파괴가 유리하다. 수술적 처치 및 자궁 동맥 색전은 바람직하게는 복강경에 의해 또는 경질적으로 수행될 수 있다. 또한, 초음파 또는 열 치료가 잔존하는 섬유종을 파괴시키는 데에 충분할 수 있다. 이와 관련하여, ExAblate® 장치가 유용할 수 있다. 이러한 장치는 비침습성 치료에 해당하는, 여성에 대해 자궁-예비 대안을 제공한다. 이는 2개의 시스템을 조합한다 - 환자의 해부학적 구조를 시각화하며, 치료된 섬유종 조직의 부피를 보여주며, 열을 가한 후에 자궁 조직의 온도를 모니터링하는 자기공명영상(MRI) 기기, 및 고주파, 고에너지 음파를 이용하여 섬유종 조직을 가열하고 파괴하는 집중 초음파 빔.
- [0056] 하기의 실시예는 예시로서만 제공되는 것이며 본 발명을 제한하려는 것은 아니다. 당업자라면 본질적으로 유사한 결과를 도출해내기 위하여 중요하지 않은 다양한 파라미터를 교환 또는 변형할 수 있음을 용이하게 인식할 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0057] 도 1은 울리프리스탈 아세테이트(CDB-2914)의 3개월 투여 후에 섬유종 부피의 치료-관련 변화를 나타내는 그래

프이다. PLC = 위약(placeholder); T1 = 10mg CDB-2914; T2 = 20mg CDB-2914; T1 또는 T2 대 PLC에 대해 p=0.01임. 도 2는 주기당 출혈일의 평균 수, 및 치료군, 즉 위약, 10mg 또는 20mg 올리프리스탈 아세테이트(CDB-2914) 경구투여를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0058] **실시예 1: 선택적 프로게스테론 수용체 조절인자인 올리프리스탈 아세테이트(CDB-2914)의 무작위의, 위약-조절된, 이중맹검의, 병행 시험**

[0059] **재료 및 방법:**

[0060] 징후성 섬유증을 앓고 있으며 생리주기가 규칙적인 33세 내지 50세의 건강한 여성이 등록대상으로 고려되었다.

[0061] 포함 기준은 [ACOG practice bulletin 1994]에 규정된 바와 같이 주기의 규칙성 및 피임약 사용, 및 징후성 섬유증을 포함하였다.

[0062] - 하기에 의해 입증되는 과도한 자궁 출혈: 월경의 유출 또는 응혈 또는 8일을 초과하여 지속되는 반복 기간을 갖는 다량의 출혈; 또는 급성 또는 만성 혈액 손실에 기인한 빈혈증; 또는

[0063] - 평활근층에 의해 야기된 골반 통증, 급성 또는 중증 또는 만성 하복부 또는 요추부 압력 또는 소변이 빈발한 방광 압력, 요로 감염증에 기인한 것이 아님.

[0064] 제외 기준은 임신, 헤모글로빈 < 10g/dL, 현재 호르몬 치료, 급속하게 커진 자궁 및 FSH > 20IU/mL. 시험 약물을 개시하기 전에 그리고 수술의 2주 내에, 섬유증의 수, 위치 및 부피를 기록하기 위하여, MR 영상을 획득하였다. 여성들에게 3주기 동안 또는 여성들이 무배란성이 되었다면 90일 동안, 경구 투여량 10 또는 20 mg의 올리프리스탈 아세테이트 또는 위약(PLC: 미정질 셀룰로오스)를 투여하였다. 전체 섬유증의 부피 변화 %가 비교되었다. 윌콕슨 순위합검정(Wilcoxon rank sum test) 및 t-검정이 필요에 따라 사용되었다.

[0065] **결과:**

[0066] 22명의 여성이 포함 기준을 충족하였으며, 18명의 여성(72% 흑인, 28% 백인)이 시험을 완료하였다. PLC를 받은 6명은 올리프리스탈 아세테이트 군과 평균 나이 및 BMI가 유사하였다.

[0067] MR 영상에 의해 측정된 섬유증 부피의 전체적인 변화에 대한 완전한 데이터는 18명의 완료한 여성으로부터 이용 가능하였다. 3개월의 시험 간격 동안, 전체 섬유증 부피가 PLC를 받은 여성들 중에서 6% 정도 증가하였다; 10mg 및 20mg을 받은 여성들은 각각 섬유증 부피에서 36% 감소 및 21% 감소를 나타내었음이 입증되었다 (도 1 참조). PLC에 비해 2개의 CDB-2914 군이 결합되었을 때, 3개월의 치료 후에 전체 섬유증 부피에서 유의적으로 감소되었다 (PLC: 6%; CDB-2914: -29%; p=0.01).

[0068] 추가적 분석에 의해 생리 기능에서 치료-관련 차이점을 평가하였다. PLC를 받은 여성들은 시험 간격 동안 매월 생리를 하였다. 반면, 10 mg을 투여받은 여성들에게서는 생리 출혈이 단지 단회만 발생하였으며; 20 mg을 투여받은 여성들은 어떠한 출혈도 나타내지 않았다 (도 2 참조). PLC와 비교할 때, CDB-2914는 투여량-의존 효과의 증거와 함께 생리의 유의적인 감소와 관련되었다 (p<0.001).

[0069] 1명의 환자는 수술에서 이형성 없이 복잡성 자궁내막증식증을 가졌다.

[0070] **결론:**

[0071] 위약에 비해, 일일 10 또는 20 mg의 올리프리스탈 아세테이트는 90일 후에 각각 섬유증의 크기를 36% 및 21%의 정도로 유의적으로 감소시켰으며, 무월경을 유도하였다.

[0072] **실시예 2: 유전자 발현 프로파일링 시험**

[0073] **재료 및 방법:**

[0074] 징후성 섬유증을 갖는 폐경기 전 여성들에게 자궁절제술 전에 90일 동안 맹검 무작위 배분으로 올리프리스탈 아세테이트(10 또는 20 mg; n=12) 또는 위약(PL) (n=6)을 투여하였다. 다른 호르몬 치료는 수행되지 않았다. 섬유증 조직 및 인접한 자궁근층이 수술시에 수집되었으며, (RNA 분리를 위해) RNA later에서 처리되었다. 또한, 섬유증 조직은 (면역조직화학검사(IHC) 및 TUNEL 검정을 위해) 파라핀 포매를 위해 처리되었다. 전체 RNA는 U133 플러스 2.0 인간 칩을 갖는 Affymetrix 마이크로어레이에 대해 사용되었다. 목적하는 유전자의 차등적인 전사가

RT-PCR 분석에 의해 확인되었다. 인산화 히스톤 3(포스포 H3) 및 Ki67에 대한 IHC 및 TUNEL 검정이 파라인 포매된 조직 부분에 적용되었으며, 세포자멸 및 증식을 평가하기 위하여 양성 염색된 세포의 %가 기록되었다. RT-PCR 결과 및 증식 검정은 양측꼬리 스튜던트 t-검정을 사용하여 분석되었다; Kruskal-Wallis 검정은 TUNEL 분석 결과를 평가하기 위하여 사용되었다; $P < 0.05$ 는 유의적인 것으로 여겨졌다.

결과:

울리프리스탈 아세테이트에 노출된 섬유종은 PL에 비해 세포자멸의 증가가 측정되었으며, 증식의 감소가 측정되었다. 2 배수 변화 컷-오프 및 $P < 0.02$ 에 기초한 계층 분석은 울리프리스탈 아세테이트와 PL 사이에서 상이하게 발현된 314개의 유전자를 동정하였다. 관심대상인 8개의 유전자가 선택되었으며, 그 이유는 이들이 프로모터에서 프로그스테론 반응 인자의 존재 및 세포자멸 또는 증식에 잠재적인 역할을 하기 때문이다. RT-PCR은 Clu(Clusterin), FAIM2(Fas apoptotic inhibitory molecule 2), NDP(Norrie disease protein), Wnt5A(wingless-type MMTV integration site family, member 5A), Bcl2(B-cell leukemia/lymphoma 2), ZAK(sterile-alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK), PLP1(proteolipid protein 1)의 차등적인 발현을 입증하였다 (하기의 표 참조).

표 1

위약에 비해, 처리된 울리프리스탈 아세테이트에서 RT-PCR 유전자 산물의 배수 변화

유전자명	배수 변화	P 값
Clu	-2.1	0.019
FAIM	-1.8	0.017
NDP	-5.6	0.001
Wnt5A	-2.4	0.008
Bcl2	-1.5	0.224
ZAK	1.5	0.014
PLP1	9.2	0.006

결론:

울리프리스탈 아세테이트 치료와 관련되는 섬유종 수축은 세포자멸의 증가 및 증식의 감소, 및 이러한 관찰의 잠재적인 기저를 이루는 전사 변화가 수반된다.

실시예 3: 양성 전이성 평활근종의 치료

다수의 결절을 보여준 복부 수술의 후유증으로 알려진 양성 전이성 평활근종을 갖는 여성이 특별 프로토콜로 울리프리스탈 아세테이트(일일 경구 투여량 10-20mg)에 의해 치료되었다. 상기 치료는 우측 흉막삼출액의 용출, 간 결절의 감소, 및 2개의 자궁 섬유종의 일부 감소를 야기하였다. 보다 중요하게는, 상기 여성의 폐 기능 검정은 치료 3개월 후에 예측되는 50%로부터 예측되는 103%까지 개선하였다. 상기 여성은 회복되었다.

참조문헌

[0082] Attardi et al, Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2004, 88: 277-288

[0083] Blithe DL, Nieman LK, Blye RP, Stratton P, Passaro M. Steroids. 2003;68(10-13):1013-7.

[0084] Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. Am J Clin Pathol. 1990;94(4):435-8.

[0085] Farquhar CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. Obstet Gynecol. 2002;99(2):229-34.

[0086] Murphy AA, Morales AJ, Kettel LM, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata to the antiprogestosterone RU486: dose-response effect. Fertil Steril. 1995;64(1):187-90.

[0087] Langer R. New Methods of Drug Delivery. Science 1990;249:1527-33.

[0088] Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. Fibroids and female

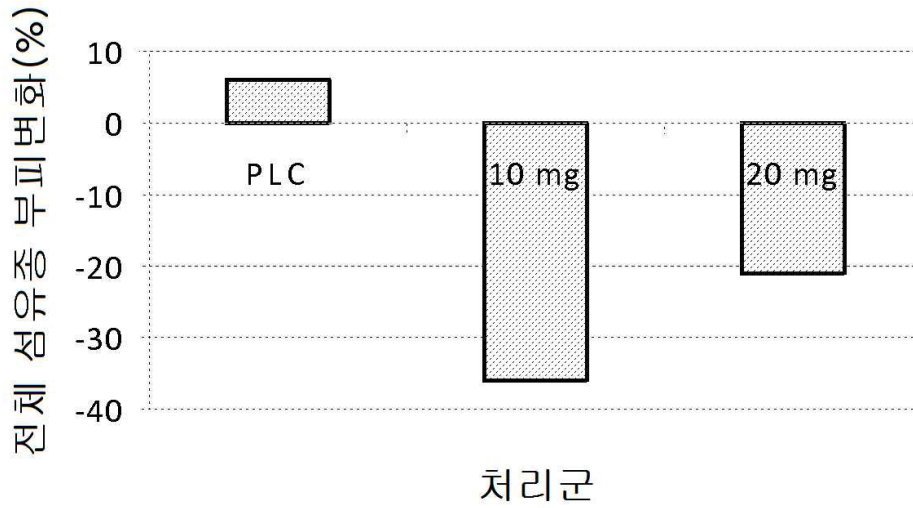
reproduction: a critical analysis of the evidence. Hum Reprod Update. 2007;13(5):465-76.

[0090]

Zeng C, Gu M, Huang H. [A clinical control study on the treatment of uterine leiomyoma with gonadotrophin releasing hormone agonist or mifepristone]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 1998;33(8):490-2.

도면

도면1



도면2

