



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년03월25일

(11) 등록번호 10-1505884

(24) 등록일자 2015년03월19일

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/085 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
 A61P 13/08 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7030717</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2007년05월22일
 심사청구일자 2012년04월02일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2008년12월17일</p> <p>(65) 공개번호 10-2009-0027640</p> <p>(43) 공개일자 2009년03월17일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2007/001321</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/135547
 국제공개일자 2007년11월29일</p> <p>(30) 우선권주장
 60/802,657 2006년05월22일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
 KR1020060016763 A*
 US06410043 B1*
 KR1020010006218 A
 KR1020060130788 A
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌</p> | <p>(73) 특허권자
 호르모스 메디칼 리미티드
 핀란드, 에프아이엔-20520 투르쿠, 이타이넨 핏카카투 4 비, 파마시티</p> <p>(72) 발명자
 산티 리스트
 핀란드 에프아이엔-20520 투르쿠 이타이넨 핏카카투 4 비 호르모스 메디칼 리미티드
 스트렝 토미
 핀란드 에프아이엔-20520 투르쿠 이타이넨 핏카카투 4 비 호르모스 메디칼 리미티드
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 최규팔, 이은선</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

전체 청구항 수 : 총 2 항

심사관 : 박제현

(54) 발명의 명칭 **만성 비세균성 전립선염 치료용 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 또는 아로마타아제 저해제**

(57) 요약

(i) 전립선에서 에스트로겐 길항제 효과를 갖는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), (ii) 아로마타아제 저해제 및/또는 (iii) 항에스트로겐의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 요도 괄약근 장애가 없는 개인에서 만성 비세균성 전립선염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

(72) 발명자

할로넨 카이야

핀란드 에프아이엔-21290 루스코 니티타이 10

베르노올리 제니

핀란드 에프아이엔-20520 투르쿠 이타이넨 핏카카
투 4 비 호르모스 메디칼 리미티드

야트킨 엠라흐

핀란드 에프아이엔-20520 투르쿠 이타이넨 핏카카
투 4 비 호르모스 메디칼 리미티드

특허청구의 범위

청구항 1

유효량의 피스페미펜(fispemifene)을 포함하는, 남성에서 요도 괄약근 장애와 관련이 없는 만성 비세균성 전립선염 치료용 약제학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 체중 kg 당 약 0.1 내지 약 100 mg 범위의 양의 피스페미펜(fispemifene)을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM) 화합물, 아로마타아제 저해제 및/또는 항에스트로겐을 사용하여 만성 비세균성 전립선염을 겪는 남성을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 전립선염은 전립선의 염증 장애로서, 모든 남성의 50%에 가까운 사람이 그들의 일생의 일부 단계에서 고통받고 있다. 만성 비세균성 전립선염은 전립선의 염증과 관련 있고 일반적으로 모든 연령의 남성에게 영향을 미친다. 이는 만성 골반통 통증 증후군(CPPS)을 일으킬 수 있고, 불편함 및 통증, 횡수 증가 및 질박을 포함하는 배뇨에 문제를 일으키거나 배뇨에 문제를 일으킬 수 있다.

[0003] 안드로겐이 존재하는, 적절한 호르몬 환경에서, 만성 비세균성 전립선염은 전립선 과도증식(양성 전립선 비대증("BPH")) 및 전립선 암으로 진행될 수 있다.

[0004] 선택적 에스트로겐 수용체 조절제("SERM")는 다양한 조직에서 에스트로겐 수용체와 결합하나 길항제 또는 작용제 효과를 발휘하는 화합물이다. 타목시펜, 토레미페넨, 랄록시펜, 라소폭시펜, 바제독시펜, 오스페미펜 및 피스페미펜과 같은 화합물이 전형적인 SERM이다. 이들은 유방암에서는 항에스트로겐성이고 뼈에서는 에스트로겐성과 같은 일부 공통적인 특성을 공유하지만, 다른 기관에서 이들은 에스트로겐 또는 항에스트로겐 특성의 정도가 다양한 것으로 나타난다. 요로에서는 항에스트로겐 특성이 우세한 것으로 나타난다.

[0005] 실험적 모델은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM)가 하부 요로 증상(LUTS)을 치료 또는 예방하는데 유용할 수 있음을 보여주었다. SERM을 사용하여, 비세균성 전립선염을 포함하는 하부 요로 증상을 치료 또는 예방하는 방법은, 참조로서 본원에 포함되는, 미국 특허 번호 10/454,823호에 총괄적으로 기재되어 있다.

[0006] 참조로서 본원에 포함되는, 미국 특허 번호 5,972,921호는 아로마타아제 저해제에 의해 LUTS를 일으키는 요도 괄약근 장애의 치료를 기재하고 있다.

[0007] SERM 또는 아로마타아제 저해제를 사용하여 요로 증상을 치료하는 원리는 에스트라디올 대 테스토스테론의 비율의 증가가 LUTS를 일으키는 요도 괄약근 장애의 진행을 초래하는 것의 관찰이었다. 그러나, 골반통 통증을 갖는 만성 비세균성 전립선염은 종종 요도 괄약근 장애와 관련있을 수 있지만, 만성 비세균성 전립선염의 원인은 앞선 에스트로겐 의존성인 것으로 보이지 않는다.

[0008] 남성에서, 양성 전립선 비대증(BPH)에 의한 요도의 폐색, 전립선의 양성 확장은 종종 LUTS의 주요 원인으로 간주된다. 그러나 일부 연구는 전립선 확대, 폐색과 LUTS는 단지 약한 상관관계가 있다고 보고하였다.

[0009] **발명의 요약**

[0010] 본 발명에 이르러 만성 비세균성 전립선염은 에스트로겐 의존성이 밝혀졌다. 성체 노블(Noble) 랫트에서 증가된 에스트로겐 대 안드로겐 농도 비율은 요도 괄약근 장애를 동반하지 않는 전립선에서 직접적인 효과로서 비세균성 전립선염을 일으킨다. 랫트에서 전립선염은 염증 세포의 관찰에 의해 결정되고, 조직학은 인간에서와 유사한 것으로 밝혀졌다.

[0011] 결과적으로, 본 발명은 남성에서 만성 비세균성 전립선염을 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 만성 비세균성 전립선염은 요도 괄약근 장애와 관련이 없다. 상기 방법은 (i) 전립선에서 항에스트로겐 효과를 갖는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (ii) 아로마타아제 저해제 및/또는 (iii) 항에스트로겐의 유효량을, 이를 요하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0012] 본 발명은 또한 BPH 및 전립선 암의 진행을 예방하는 방법에 관한 것이다. 기질 과도증식(인간 BPH에서 기질 과도증식에 상응)의 발생 및 전립선 암 발생은 장기간 지속되는 만성 전립선염과 관련 있다. SERM, 예를 들어, 피스페미펜, 또는 아로마타아제 저해제 또는 항에스트로겐을 사용하여 만성 전립선염을 치료하는 것은 BPH의 진행 또는 전립선 암 발생을 예방할 것이다.

발명의 상세한 설명

[0013] 본 발명자들은 SERM, 예컨대, 피스페미펜이 전립선에서 에스트로겐 효과를 길항하고 따라서 이는 만성 비세균성 전립선염을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있음을 발견하였다. 유사하게, 신체에서 아로마타아제 저해제 또는 항에스트로겐을 사용하여 에스트로겐 농도를 저하시키는 것은 상기 증상을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0014] 만성 비세균성 전립선염 상에서 증가된 에스트로겐 대 테스토스테론 비율의 영향을 보기 위하여, 노블 랫트의 제 1그룹을 6주 동안 테스토스테론(T)(240 ug/일) 및 에스트라디올(E2)(70 ug/일)로 처리하여, 정상적인 T/높은 E2의 동물의 프로필을 생성하였다(T/E2의 비율은 대조군에서 150인데 비하여 검사 그룹에서는 30이었다; T 농도는 대조군에서 1.5인데 비하여 0.8 ng/ml이었다; E2 농도는 대조군에서 10 pg/ml인데 비하여 30 pg/ml이었다). 동물은 폐색 배뇨 없는, 정상적 크기의 전립선에서 비세균성 전립선염을 나타내었다.

[0015] 낮은 테스토스테론 환경에서 에스트라디올의 더 높은 비율의 효과를 보기 위하여, 노블 랫트를 13주 동안 T(240 ug/일) 및 E2(70 ug/일)로 처리하여 낮은 T/높은 E2의 프로필을 나타내었다(T/E2의 비율은 대조군에서 150인데 비하여 검사 그룹에서는 1 내지 10이었다; 테스토스테론 농도는 대조군에서 1.5 ng/ml인데 비하여 100 pg/ml이었다; 에스트라디올 농도는 대조군에서 10 pg/ml인데 비하여 40-80 pg/ml이었다). 이 그룹에서 동물은 중요한 요역동학 변화 및 폐색 배뇨가 없는 만성 비세균성 전립선염을 나타내었다. 동물은 작은 전립선을 나타내었지만, 남성에서의 양성 전립선 비대증과 유사한 기질 과도증식을 보였다.

[0016] 높은 테스토스테론 환경에서 증가된 에스트라디올-대-테스토스테론 비율의 효과를 증명하기 위하여, 노블 랫트의 제 3의 그룹을 13주 동안 T(800 ug/일) 및 E2(70 ug/일)로 처리하였다(T/E2의 비율은 대조군에서 150인데 비하여 검사 그룹에서는 75이었다. 테스토스테론 농도는 대조군에서 1.5 ng/ml인데 비하여 검사 그룹에서는 4.5 ng/ml이었다. 에스트라디올 농도는 대조군에서 10 pg/ml인데 비하여 60 pg/ml이었다). 이들 동물에서 전립선은 정상보다 더 컸으며, 만성 전립선염 및 전립선의 전암성 병변 및 관암종을 나타내었고, 이는 BPH 및 전립선 암으로 진행될 것이라는 것을 암시한다.

[0017] 만성 비세균성 전립선염을 치료하는데 에스트로겐 길항제의 사용을 증명하기 위하여, 랫트의 제 4의 그룹을 3주 동안 T(240 ug/일) 및 E2(70 ug/일)로 처리하고, 그 후 3번째 주에 순수한 에스트로겐 길항제 풀베스트란트(5mg/kg)를 2 용량 투여하였다. 풀베스트란트는 T 및 E2 단독으로 처리된 대조군 그룹에 비해 유의하게 전립선염이 감소하였다. 전립선염은 항에스트로겐을 투여함으로써 반전될 수 있으므로, 이 증상은 에스트로겐 의존성인 것으로 보인다.

[0018] 전립선에서 피스페미펜의 에스트로겐 길항제 효과를 증명하기 위하여, 노블 랫트의 제 5 그룹을 거세하고 에스트라디올(70 ug/일)의 투여와 함께 또는 없이, 3, 10 및 30 mg/kg 용량의 피스페미펜으로 3주 동안 처리하였다. 에스트로겐 효과의 민감한 마커인 FRA2 또는 PR 발현의 측정으로, 피스페미펜은 전립선에서 에스트로겐 길항제이고, 전립선 상에서 용량 의존적으로 에스트라디올의 효과를 억제하는 것으로 관찰되었다.

[0019] 경구, 국소, 경피 또는 피하 경로를 포함하나 이로부터 제한되지 않는 다양한 경로에 의해 남성에 투여되는 0.1

내지 100 mg/kg의 피스페미펜(또는 다른 SERM)의 용량이 만성 미세균성 전립선염을 치료 및/또는 BPH 및 전립선암의 발생을 예방하는데 전립선에서 에스트로겐 길항제 효과를 가질 것으로 여겨진다. 바람직한 용량 범위는 약 0.1 내지 약 10.0 mg/kg이고, 예상되는 1일 용량은 사람 당 약 100 mg 내지 약 300 mg의 범위이다. 경구 투여 경로가 가장 바람직한 것으로 여겨진다. 적절한 제형은 예를 들어, 정제, 캡슐, 과립, 산제, 현탁제 및 시럽을 포함한다.