



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년11월25일
(11) 등록번호 10-1086147
(24) 등록일자 2011년11월16일

(51) Int. Cl.

A61K 31/557 (2006.01) A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7017702

(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년03월22일

심사청구일자 2009년03월20일

(85) 번역문제출일자 2005년09월21일

(65) 공개번호 10-2005-0119135

(43) 공개일자 2005년12월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/008623

(87) 국제공개번호 WO 2004/084878

국제공개일자 2004년10월07일

(30) 우선권주장

60/456,604 2003년03월21일 미국(US)

60/456,813 2003년03월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W0199300894 A1*

US6455066 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

넥스메드 홀딩스 인코포레이티드

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에이고 스위트 103
낸시 릿지 드라이브 6330

(72) 발명자

루, 밍키

미국 08648 뉴저지 로렌스빌 파운타인 레인 12

왕, 쿤

미국 08536 뉴저지 프레이нс보로 웨일 리지 드라이브 5017

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

남상선

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 김범직

(54) 조루증 치료용 조성물 및 치료 방법

(57) 요약

본 발명에 의해, 국소 마취제; 전단 담화(shear-thinning) 고분자 증점제; 지방족 C₁ 내지 C₈ 알코올, 지방족 C₈ 내지 C₃₀ 에스테르, 액체 폴리올 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 친유성 성분; 물; 및 약 3 내지 약 7.4 범위에 있는, 조성물에 완충된 pH 값을 제공하는 완충 시스템을 포함하는 조성물이 음경 도관으로 투여되는, 조루증 치료용 조성물 및 조루증 치료 방법이 제공된다.

(72) 발명자

예아거, 제임스, 엘.

미국 60045 일리노이스 레이크 포레스트 오크우드
애브뉴 476

모, 와이., 조셉

미국 08540 뉴저지 프린스턴 벨르뷰 테라스 1

특허청구의 범위

청구항 1

도관으로(meatally) 투여되어 음경의 주상와대로 적용되는, 조루증(premature ejaculation)의 치료가 필요한 환자의 조루증을 치료하기 위한 약제 조성물로서,

프로스타글란딘 E₁, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 C₁ 내지 C₆ 알킬 에스테르, 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 혈관작용성 프로스타글란딘;

국소 마취제;

전단 담화(shear-thinning) 갈락토만난 겜, 전단 담화 개질된 갈락토만난 겜 및 전단 담화 폴리아크릴산 중합체로 이루어지는 군으로부터 선택된 고분자 증점제;

지방족 C₁ 내지 C₈ 알코올, 지방족 C₈ 내지 C₃₀ 에스테르, 액체 폴리올 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 친유성 성분;

물; 및

상기 조성물에 대해 3 내지 7.4의 범위 내의 완충된 pH를 제공하는 완충 시스템을 포함하는, 약제 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 약제 조성물이 단위 투여 형태로 존재하고, 상기 혈관작용성 프로스타글란딘이 0.1 mg 내지 0.5 mg의 양으로 존재하는, 약제 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 약제 조성물이 단위 투여 형태로 존재하고, 상기 혈관작용성 프로스타글란딘이 0.2 mg 내지 0.3 mg의 양으로 존재하는, 약제 조성물.

청구항 6

제 1항, 제4항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 국소 마취제가 리도카인, 부피바카인, 메피바카인, 디부카인, 프로피바카인, 에티도카인, 토카이나이드, 디클로닌, 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 약제 조성물.

청구항 7

제 1항, 제4항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 국소 마취제가 리도카인, 부피바카인, 디클로닌, 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 약제 조성물.

청구항 8

제 1항, 제4항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 국소 마취제가 상기 조성물의 중량을 기준으로 0.01 중량% 내지 10중량%로 포함되는, 약제 조성물.

청구항 9

제 1항, 제4항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고분자 증점제가 전단 담화 폴리아크릴산 중합체인, 약제 조성물.

청구항 10

제 1항, 제4항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전단 담화 개질된 갈락토만난 검이 개질된 구아 검인, 약제 조성물.

청구항 11

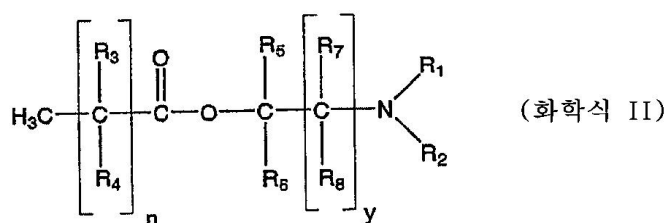
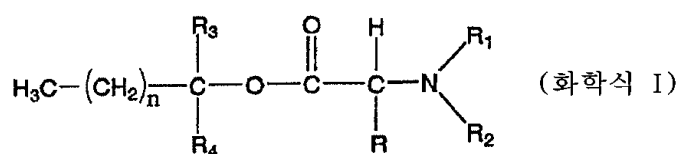
삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제 1항, 제4항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, C₄ 내지 C₁₈ 알킬-(N-치환된 아미노) 알카노에이트, 하기 화학식 I의 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노) 알카노에이트, 하기 화학식 II의 (N,N-이치환된 아미노) 알칸올 알카노에이트, 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 침투 향상제 (penetration enhancer)를 추가로 포함하는, 약제 조성물:



상기 화학식 I에서, n은 4 내지 18 범위의 값을 가지는 정수이고; R은 수소, C₁ 내지 C₇ 알킬, 벤질 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되며; R₁ 및 R₂는 수소 및 C₁ 내지 C₇ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며; R₃ 및 R₄는 수소, 메틸 및 에틸로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

상기 화학식 II에서, n은 5 내지 18의 범위에 있는 값을 갖는 정수이며; y는 0 내지 5의 범위에 있는 값을 갖는 정수이며; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, 및 C₃ 내지 C₈ 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되며; R₈은 수소, 히드록실, C₁ 내지 C₈ 알킬, 및 C₃ 내지 C₈ 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

청구항 14

제 13항에 있어서, 상기 침투 향상제가 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인, 약제 조성물.

청구항 15

제 1항, 제4항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 친유성 성분이 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 트리글리세라이드 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 글리세릴 에스테르를 포함하는, 약제 조성물.

청구항 16

제 1항, 제4항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 친유성 성분이 글리세릴 모노올레에이트, 트리올레인, 트리미리스틴, 트리스테아린 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 글리세릴 에스테르

를 포함하는, 약제 조성물.

청구항 17

제 1항, 제4항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 수크로오스 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 장쇄 알코올 및 글리세릴 에스테르로 이루어지는 군으로부터 선택된 유화제를 추가로 포함하는, 약제 조성물.

청구항 18

제 17항에 있어서, 상기 유화제가 글리세릴 모노올레에이트, 트리올레인, 트리미리스틴, 트리스테아린 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 글리세릴 에스테르를 포함하는, 약제 조성물.

청구항 19

제 1항, 제4항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 이러한 조성물의 전체 중량을 기준으로 5% 이하의 미르테놀을 추가로 포함하는, 약제 조성물.

청구항 20

제 1항, 제4항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 방부제, 방향제, 또는 둘 모두를 추가로 포함하는, 약제 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

명세서

[0001] 발명의 배경

[0002] 조루증(PE)은 미국 남성 30% 가량에 영향을 미치는 남성 성기능 장애의 가장 보편화된 형태이다. 정신질환의 진단 및 통계 편람 제 4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV, 1994))에 의해 제공된 조루증(PE)의 진단 기준은 다음과 같다: 삽입 전, 삽입 시 또는 삽입 직후 및 성교 파트너가 사정(ejaculation)을 원하기 전에 최소 성적 자극으로 지속적이거나 재발적으로 사정하는 것. 임상의

는 성교 파트너의 나이, 참신함 또는 상황, 및 성 행위의 최근 빈도수와 같은 흥분 상태의 지속에 영향을 미치는 인자들을 고려해야 한다. 이러한 성기능 장애는 현저한 고충 또는 대인관계의 어려움을 초래한다. PE는 오로지 물질(예를 들어, 약물 또는 의약) 또는 일반적인 의학적 상태의 직접적인 생리학적 효과에만 기인하는 것은 아니다 [참조: 미국 워싱턴 디씨에 소재한 미국 정신과 협회로부터 1994년에 발간된 상기 정신질환의 진단 및 통계 편람 제 4판].

[0003] 성교 파트너가 사정을 원하기 전에 사정이 일어난다는 것은 자발적 제어가 결핍되어 있음을 의미한다. PE의 몇몇 정의에서는, 삽입후 시간, 삽입 횟수 또는 파트너에 의한 오르가즘과는 상관없이 자발적 제어의 결핍이 주요 잣대가 된다. 실제적으로, PE는 1분 내지 7분 범위의 최소 잠복기간을 정의하는데 대한 동의가 부족하다 하더라도, 종종 작동적으로 질내 삽입후의 사정에 대한 잠복기간으로서 정의된다. 경험적으로는, 일평생 PE를 앓는 110명의 남성환자에 대한 연구서에서 스태트워치로 측정하는 경우 90%가 1분 미만의 질내 사정 잠복시간(IELT)을 갖는 것으로 보고되었다 [참조: Waldinger, M.D., The neurobiological approach to premature ejaculation, J. Urol., 2002, 168: 2359-2367].

[0004] 최근의 신경생리학적 연구로부터, 사정 반사가 하기와 같은 2개의 반사로 이루어짐이 제안되었다: 정액을 유도되도록 가져오는 요도음경-맥관 반사, 및 정액을 외부로 방출하는 요도근육성 반사 [참조: Shafik, A., The mechanism of ejaculation: the glans-vasal and urethromuscular reflexes. Arch Androl. 1998 41(2): 71-8]. 상기 제 1 반사는 외음부 수용체의 자극에 의해 개시되고, 이는 음부 신경을 통해서 변연엽 및 시상하부에 최종 목적지를 지니는 천수(sacral cord)로 이동한다. 제 2 반사는 요도로부터 사정 중추(세그먼트 S2-4)로 전달된다. 음부 부교감 신경의 날신경은 신호를 신경절로 전송하며; 이러한 신호에 의해 신경전달물질이 방출되어, 회음부 근육이 탈분극됨으로써 상기 신경전달물질의 방출은 리드미한 수축 및 정액 방출로 이어진다. 이들 반사중 어느 하나 또는 둘 모두의 기능이상은 사정 장애를 초래할 수 있다.

[0005] 사정이 일어나는 성적 흥분의 설정점 또는 출발점 수준이 존재한다는 PE에 대한 하나의 가설이 제안되고 있다. 이러한 가설 하에, 낮은 출발점을 갖는 남성은 보다 짧은 IELT를 갖는 것으로 예측될 것이다. 그러나, 그러한 가설은 상기 구심성 감각 유입(offering sensory input)의 출발점이 중추적으로 중추신경계에서의 시냅스 상호작용에 의해 설정되는지 또는 말초적으로 설정되는지 어떤지를 특정하고 있지 않다. 양자 대안책 모두는 치료 목표가 되었다.

[0006] 국소 마취제가 몸감각 구심성 신경 세포 내에서의 전도를 차단하도록 음경에 적용되었다. 예를 들어, 기질적인 문제 또는 발기 상의 문제가 없이 조루증을 앓는 11명의 건강한 기혼 남성에서 리도카인-프릴로카인 크림을 사용하여 개방된 예비 비맹검(unblinded) 시험을 수행하였다. 이들 환자에게 성 접촉 30분 전에 2.5g의 크림을 적용하고, 음경을 콘돔으로 덮도록 했다. 11명의 환자중 9명에게서 조루 증상의 개선이 보고되었다 [참조: Berkovitch, et al., Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation. J Urol. 1995 154(4): 1360-1].

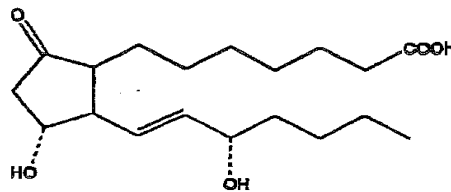
[0007] 다수의 약리학적 접근법은 중추신경계내의 척추 또는 상척추 수준에서의 추정적인 출발점 설정 메커니즘에 방향을 맞추고 있다. 다수의 세로토닌 재흡수 억제제가 존재한다. 비선택적인 세로토닌 재흡수 억제제인 트리사이클릭의 항우울성 클로미프라민이 PE를 치료하는데 사용되었다. 플루옥세틴, 파록세틴 및 세탈린을 포함하는 다수의 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs)가 PE를 치료하는데 사용되었다. 그러나, 세로토닌 재흡수 억제제는 일반적으로 바람직하지 못한 부작용을 갖는다 [참조: McCullough, A.R. & Melman, "Ejaculatory Disorders", pp. 351-370 in Mulcahy, J. J., ed., Male Sexual Function: A Guide to Clinical Management, Humana Press, Totowa, NJ, 2001].

[0008] PE는 많은 환자에서, 치료법의 선택에 영향을 미칠 수 있으나 어느 하나의 이슈에 대해서는 전혀 동의되지 않는 인자인 발기 장애(ED)로 나타날 수 있다. 하나의 연구에서, PE 증상을 나타내는 87명의 환자를 2개의 그룹으로 분류하였다: 기본 PE, 및 실데네필 치료된(sildenafil-treated) ED 환자에게서 나타나는 PE [참조: Chia, S., Management of premature ejaculation -- a comparison of treatment outcome in patients with and without erectile dysfunction. Int. J. Androl. 2002 25(5): 301-5]. 양 그룹의 환자를 예상되는 섹스 시간 4시간 전에 50mg의 서트랄린으로 처리하였다. 실데네필로 치료된 ED 환자의 28%에서 PE가 진행되었다. PE 및 PE + ED 그룹에 대한 처리전 평균 사정 잠복기간에서 현저한 차이(각각 46초 vs. 34.6초)가 보고되었다. 그러나, 6개월 동안 서트랄린으로 처리한 후에 2개 그룹 사이에서의 사정 잠복기간에는 매우 현저한 차이(각각 PE 및 PE + ED에 대해 247.2초 vs. 111.6초)가 보고되었다. 상기 연구로부터, 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs)가 기본 PE의 관리에는 효과적인 반면, 실데네필로 교정된 ED 환자에게는 그다지 효과적이지 않다는 결

론이 얻어졌다. 그러나, 조루증 및/또는 발기 장애를 앓는 남성의 성 기능에 대한 또 다른 SSRI인 플루옥세틴 효과의 예기되는, 이중 맹검의 위약 조절된 크로스오버 연구로부터, 사정까지의 잠복기간이 PE + ED 그룹($p = 0.03$) 및 함께 취해진 PE 및 PE + ED 그룹($p = 0.007$)에서는 현저히 증가되었으나 PE 그룹 단독에서는 증가되지 않았음이 보고되었다 [참조: Haensel, S. M., et al. Fluoxetine and premature ejaculation. a double-blind, crossover, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 1998 18(1): 72-7]. 또한, 일 문헌(참조: Chia, 2002)에서는 ED 환자에게서 PE가 진행될 수 있음이 보고된 반면, 다른 문헌(참조: Waldinger, 2002, p. 2364)에서는 일평생 PE를 앓는 환자들에서도 ED가 진행되지 않았음이 보고되었다.

[0009]

프로스타글란딘 E_1 (PGE_1)은 20개의 탄소원자를 갖는 지질산인 프로스탄산의 유도체로서 하기 화학식으로 표시되며, 이는 예를 들어, 키노인 파마슈티컬 및 케미컬 워크스 리미티드(Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Ltd (Budapest, Hungary))로부터 "알프로스타딜 유에스피(Alprostadil USP)"의 명칭으로 시판되고 있으며 또한 파마시아 앤드 업존(Pharmacia & Upjohn)으로부터 "카버젝트(Caverject)"라는 명칭으로 시판되고 있다:



[0010]

[0011]

알파-시클로텍스트린과 착물화된 프로스타글란딘 E_1 은 오노 파마슈티컬스(Ono Pharmaceuticals, Japan)으로부터 알프로스타틸 알파텍스(alprostatil alfadex)로서 시판되고 있으며, 이는 슈와르츠 파마(Schwarz Pharma, Germany)로부터 "에덱스(Edex)[®]" 또는 "비라텍스(Viradex)[®]"의 명칭으로 주사가 가능한 형태로 입수가능하다.

[0012]

하나의 시판되는 형태(뮤즈(MUSE)[®], Vivus, Menlo Park CA)에서, 알프로스타틸은 길이가 3.2cm이고 직경이 3.5mm인 중공 스템을 갖는 어플리케이터(applicator)를 사용하여 요도에 위치한 펠릿에 투여된다 [참조: Padma-Nathan, H., et al., N. Engl. J. Med., 336: 1-7(1997), 특히 도 1 참조]. 상기 파드마-나탄 등의 연구의 가정 치료 부분에서, 뮤즈[®]를 투여한 환자의 32.7%(투여자의 10.8%)가 음경 통증을 호소하였고 이들 환자의 5.1%가 미소한 음경 외상을 경험하였는데, 이것은 각각 위약을 투여한 환자의 3.3% 및 1.0%와 비교되었다. 이들 부작용의 보고된 빈도는 후속 연구에서는 달라졌다: 뮤즈[®]는 투여자의 17 내지 23.6%에서 음경 통증을 유발시켰는데 이것은 위약인 경우의 1.7%와 비교되며, 미소한 요도 출혈은 환자의 4.8%에서 보고되었다 [참조: Peterson, C.A., et al., J. Urol., 159: 1523-1528 (1998)]. 유럽인에 대한 연구에서, 뮤즈[®]를 투여한 환자 중 31%에서 음경 통증 또는 따가움(burning sensation)이 보고되었고, 4.8%에서는 요도 출혈이 보고되었으며, 2.9%에서는 극심한 고환 통증이 보고되었다 [참조: Porst, H., Int. J. Impot. Res., 9: 187-192 (1997)]. 간행된 편집 코멘트에서는 후자의 2가지 연구에 반응하는 환자 비율(%)이 30 내지 40%로서 더욱 적절히 보고됨을 제안하고 있으나 (참조: Benson, G., J. Urol., 159: 1527-1528 (1998)), 성교에 대해 충분한 것으로 간주된 1회 이상의 발기를 갖는 것으로 규정된, 뮤즈[®] 치료에 반응하는 환자 비율(%)은 43%(Porst, 1997), 65.9%(Padma-Nathan et al., 1997) 및 70.5%(Peterson et al., 1998)로 보고되었다.

[0013]

1 ml 폴리옥시에틸렌 글리콜중의 포스파티딜콜린 리포솜내 1 mg의 프로스타글란딘 E_1 제제의 요도내로의 적용은 프로스타글란딘 E_1 의 해면체내 주사보다 덜 효과적인 것으로 보고되었다 [참조: Englehardt, P.F., et al., British J. Urology, 81: 441-444, 1998]. 리포솜 제제를 투여한 어떠한 ED 환자에게서도 완전한 음경 경축(rigidity)이 달성되지 않았으며, 단지 6 내지 25명의 환자만이 질 삽입에 적절한 발기를 달성하였다. 대조적으로, 프로스타글란딘 E_1 의 해면체내 주사는 질 삽입에 대해 적절한 발기를 나타내었거나, 동일한 ED 환자의 23 내지 25명에게서 완전한 경축을 나타내었다. 당해 분야의 권위자는 프로스타글란딘 E_1 의 요도경유 효과가 아마도 프로스타글란딘 E_1 이 먼저 요도해면체로 그리고 나서 음경해면체로 확산됨으로써 야기됨을 제안하였다.

[0014]

최근에, 하나 이상의 침투 향상제를 포함하는 국소 PGE_1 조성물의 도관내(이것을 또한 "도관"으로 지칭하기도 함)로의 적용이, 발기 기능장애 치료를 위해 요도경유 좌약 또는 해면체내로의 주사에 대한 비침습성 대안책인

것으로 확인되었다 [참조: US 특허 제 6,323,241호 및 US 공개된 특허출원서 제 2003/0220292호, 이들 특허 문헌의 내용은 본원에 참조로 포함되었음]. 도관내로의 적용은, 음경을 직립 상태로 유지시키고 도관을 개방 상태로 유지하고 의약 용기를 도관내로 도입시키지 않고 의약을 주상와 내로 떨어뜨림으로써 음경 끝의 의약을 주상와 내로 적용하는 것이다.

[0015] **발명의 개요**

[0016] 일 구체예에서, 본 발명은 국소 마취제, 전단 담화(shear-thinning) 다당류 겔 및 전단 담화 폴리아크릴산 중합체로 이루어지는 군으로부터 선택된 고분자 증점제; 지방족 C₁ 내지 C₈ 알코올, 지방족 C₈ 내지 C₃₀ 에스테르, 액체 폴리올 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 친유성 성분; 물; 및 약 3 내지 약 7.4, 바람직하게는 약 3 내지 약 6.5의 조성물의 pH를 제공하는 완충 시스템을 포함하는 국소 조성물을 제공한다. 바람직한 구체예에서, 상기 조성물은 PGE₁, PGA₁, PGB₁, PGF_{1α}, 19-히드록시-PGA₁, 19-히드록시-PGB₁, PGE₂, PGA₂, PGB₂, 19-히드록시-PGA₂, 19-히드록시-PGB₂, PGE₃, PGF₃ 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 적합하게 선택된 혈관작용성 프로스타글란딘을 추가로 포함한다. 보다 바람직한 구체예에서, 혈관작용성 프로스타글란딘은 프로스타글란딘 E₁, 프로스타글란딘 E₂, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 이들의 저급 알킬 에스테르 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 혈관작용성 프로스타글란딘이 PGE₁인 것이 가장 바람직하다. 전형적으로, 혈관작용성 프로스타글란딘은 약 0.1 mg 내지 약 0.5 mg의 양으로 존재한다.

[0017] 다른 바람직한 구체예에서, 상기 조성물은 알킬-(N-치환된 아미노) 알카노에이트, 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노) 알카노에이트, (N-치환된 아미노) 알칸올 알카노에이트, (N,N-이치환된 아미노) 알칸올 알카노에이트, 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 침투 향상제를 추가로 포함한다.

[0018] 바람직한 구체예에서, 국소 마취제는 리도카인, 부피바카인, 메피바카인, 디부카인, 프로피바카인, 에티도카인, 토카이나이드, 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노아미드 국소 마취제이다. 특히 바람직한 구체예에서, 국소 마취제는 리도카인, 부피바카인, 디클로닌, 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일 구체예에서, 국소 마취제는 조성물의 중량을 기준으로 약 0.01중량% 내지 약 4중량%이다. 또 다른 구체예에서, 국소 마취제는 조성물의 중량을 기준으로 약 0.01중량% 내지 약 10중량%이다.

[0019] 또 다른 일면에서, 본 발명은 혈관작용성 프로스타글란딘, 국소 마취제, 침투 향상제, 다당류 겔 및 폴리아크릴산 중합체로 이루어지는 군으로부터 선택된 중합체, 지방족 C₁ 내지 C₈ 알코올, 지방족 C₈ 내지 C₃₀ 에스테르, 액체 폴리올 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 친유성 성분, 물 및 산성 완충 시스템을 포함하는 조성물을 도관내로 투여하는 것을 포함하여, 조루증을 치료하는 방법을 제공한다. 바람직한 구체예에서, 상기 혈관작용성 프로스타글란딘은 프로스타글란딘 E₁, 프로스타글란딘 E₂, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 이들의 저급 알킬 에스테르 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 전형적으로, 혈관작용성 프로스타글란딘은 약 0.1 mg 내지 약 0.5 mg의 양으로 존재한다.

[0020] 특정의 바람직한 구체예에서, 국소 마취제는 리도카인, 부피바카인, 메피바카인, 디부카인, 프로피바카인, 에티도카인, 토카이나이드, 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 아미노아미드 국소 마취제이다. 특히 바람직한 구체예에서, 국소 마취제는 리도카인, 부피바카인, 디클로닌, 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 다른 바람직한 구체예에서, 국소 마취제는 디클로닌 (1-(4-부톡시페닐)-3-(1-피페리디닐)-1-프로판)을 포함한다. 전형적으로, 국소 마취제는 조성물의 중량을 기준으로 약 0.01중량% 내지 약 10중량%의 양으로 포함된다. 다른 구체예에서, 국소 마취제는 조성물의 중량을 기준으로 약 0.01중량% 내지 약 4중량%의 양으로 존재한다.

[0021] 바람직한 구체예에서, 전단 담화 다당류 겔은 갈락토만난 겔 또는 개질된 갈락토만난 겔이다. 바람직한 구체예에서, 침투 향상제는 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 바람직한 구체예에서, 친유성 성분은 하나 이상의 지방족 C₈ 내지 C₃₀ 에스테르를 포함한다. 바람직한 일 구체예에서, 친유성 성분은 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 트리글리세라이드 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 글리세릴 에스테르를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 친유성 성분은 글리세릴 모노올레에이트, 트리올레인, 트리미리스틴, 트리스테아린 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 글리세릴 에스테르를 포함한다. 전형적으로,

로, 상기 완충 시스템은 약 3 내지 약 7.4, 바람직하게는 약 3 내지 약 6.5 범위에 있는, 상기 조성물에 완충된 pH 값을 제공한다. 특정 구체예에서, 상기 조성물은 수크로오스 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 장쇄 알코올 및 글리세릴 에스테르로 이루어지는 군으로부터 선택된 유화제를 추가로 포함한다. 적합하게는, 유화제가 글리세릴 모노올레에이트, 트리올레인, 트리미리스틴, 트리스테아린 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 글리세릴 에스테르를 포함한다. 임의적으로, 상기 조성물은 방향제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 조성물은 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 5% 이하의 미르테놀을 추가로 포함한다. 적합하게는, 상기 조성물은 방부제를 추가로 포함한다.

[0022] 일 구체예에서, 다당류 겔은 전단 담화 폴라사카라이드 겔, 바람직하게는 갈락토만난 겔 또는 개질된 갈락토만난 겔을 포함한다. 바람직한 개질된 갈락토만난 겔은 개질된 구아르 겔이다. 일 구체예에서, 침투 향상제는 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트 또는 약제학적으로 허용되는 염이다. 일 구체예에서, 친유성 성분은 하나 이상의 지방족 C₈ 내지 C₃₀ 에스테르를 포함한다. 바람직한 일 구체예에서, 친유성 성분은 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 트리글리세라이드 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 글리세릴 에스테르를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 친유성 성분은 글리세릴 모노올레에이트, 트리올레인, 트리미리스틴, 트리스테아린, 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 글리세릴 에스테르를 포함한다. 전형적으로, 상기 완충 시스템은 약 3 내지 약 7.4, 바람직하게는 약 3 내지 약 6.5 범위에 있는, 상기 조성물에 완충된 pH 값을 제공한다. 특정 구체예에서, 상기 조성물은 수크로오스 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 장쇄 알코올 및 글리세릴 에스테르로 이루어지는 군으로부터 선택된 유화제를 추가로 포함한다. 적합하게는, 유화제가 글리세릴 모노올레에이트, 트리올레인, 트리미리스틴, 트리스테아린 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 글리세릴 에스테르를 포함한다. 임의적으로, 상기 조성물은 방향제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 조성물은 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 5% 이하의 미르테놀을 추가로 포함한다. 적합하게는, 상기 조성물은 방부제를 추가로 포함한다.

[0023] **본 발명의 상세한 설명**

[0024] 정의

[0025] 다르게 언급되지 않는 한, 명세서 및 청구범위를 포함하는 본 출원서에 사용된 하기 용어는 하기 제공된 정의를 갖는다. 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태는 문맥에서 명확하게 설명되지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다.

[0026] "도관내로(intrameatally)" 또는 "도관으로(meatally)"는, 음경을 직립 상태로 유지시키고, 도관(meatus)을 개방 상태로 유지하고, 의약 용기를 도관 내로 도입시키지 않고 의약을 주상와 내로 떨어뜨림으로써 음경 끝의 의약을 주상와 내로 적용하는 것을 의미한다.

[0027] "사정 잠복기간을 연장시키는 양"은 질내 사정 잠복기간을 2분 이상으로 증가시키는데 유효한 양이다.

[0028] "알킬"은 별다르게 언급되지 않는 한, 오로지 탄소 및 수소 원자로 구성되며 1개 내지 20개의 탄소 원자를 포함하는, 1가의 선형 또는 분지된 포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬 라디칼의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, 펜틸, n-헥실, 옥틸, 도데실, 테트라데실, 에이코실 등이 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0029] "저급 알킬"은 별다르게 언급되지 않는 한, 오로지 탄소 및 수소 원자로 구성되며 1개 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는, 1가의 선형 또는 분지된 포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 저급 알킬 라디칼의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3차-부틸, n-부틸, n-헥실 등이 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0030] "저급 알콕시"는 라디칼 -O-R(여기에서, R은 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬 라디칼이다)을 의미한다. 저급 알콕시 라디칼의 예로는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시 등이 있으나 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0031] "할로겐"은 라디칼 플루오로, 브로모, 클로로 및/또는 요오도를 의미한다.

[0032] "임의적" 또는 "임의적으로"는 후속적으로 설명된 사건 또는 상황이 일어날 수는 있으나 일어날 필요는 없음을 의미하며, 이러한 설명에는 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우가 포함됨을 의미한다. 예를 들어, "임의적 결합"은 이러한 결합이 존재하거나 존재할 수 없으며, 이 설명에는 단일, 이중 또는 삼중 결합이 포함됨을 의미한다.

[0033] "약제학적으로 허용되는"은 대체적으로 안전하고 비독성이며 생물학적으로 또는 다른 점에서 바람직하지 않은

것이 아닌 약제 조성물을 제조하는데 유용함을 의미하며, 여기에는 동물 뿐만 아니라 사람의 약제학적 용도에 대해 허용됨의 의미가 포함된다.

[0034] 화합물의 "약제학적으로 허용되는 염"이라는 것은 상기 정의된 바와 같은 약제학적으로 허용되며, 모 화합물의 목적하는 약리 활성을 보유하는 염을 의미한다. 그러한 염에는 하기 것들이 있다:

[0035] 1. 염산, 브롬화수소산, 플루오로화수소산, 요오드화수소산, 트리플루오로아세트산, 황산, 질산, 인산, 붕산 등과 같은 무기산; 또는 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄페술폰산, p-클로로벤젠술폰산, 신남산, 시트르산, 시클로펜탄프로피온산, 에탄술폰산, 1,2-에탄디술폰산, 포름산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 핵산산, 헵탄산, o-(히드록시벤조일)벤조산, 히드록시나프토산, 2-히드록시에탄술폰산, 락트산, 라우릴 황산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄술폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 4,4'-메틸렌 비스(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 뮤콘산, 2-나프탈렌술폰산, 옥살산, 3-페닐프로피온산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 타르타르산, 3차 부틸아세트산, p-톨루엔술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, 트리메틸아세트산 등과 같은 유기산으로 형성된 산 부가염; 또는

[0036] 2. 모 화합물 내에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 또는 알루미늄 이온으로 대체되는 경우에 형성된 염; 또는 유기 또는 무기 염기와의 배위체. 허용가능한 유기 염기로는 디에탄올아민, 에탄올아민, N-메틸글루카민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 메틸아민, 에틸아민, 히드록시 에틸아민, 프로필아민, 디메틸아민, 디에틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸렌디아민, 히드로에틸아민, 모르폴린, 피페라진 및 구아니딘 등이 있다. 허용가능한 무기 염기로는 수산화알루미늄, 수산화암모늄, 수산화 칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 및 히드라진이 있다. 바람직한 약제학적으로 허용되는 염은 염산 및 트리플루오로아세트산으로부터 형성된 염이다.

[0037] "피검체"는 포유동물 및 비포유동물을 의미한다. "포유동물"이란 사람, 침팬치 및 기타 유인원, 및 원숭이 종과 같은 비사람 영장류; 소, 말, 양, 염소 및 돼지와 같은 농업용 동물; 토끼, 개 및 고양이와 같은 가축; 랫트, 마우스 및 기니피그와 같은 설치류를 포함하는 실험실 동물 등을 포함하나 이들에 한정되지 않는 포유동물 부류에 속하는 임의의 동물을 의미한다. 비포유동물의 예로는 조류 등이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 용어 "피검체"는 특정 나이 또는 성별을 의미하는 것은 아니다.

[0038] "치료학적 유효량"은 질병 치료를 위해 피검체에 투여하는 경우 그러한 질병의 치료를 수행하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료학적 유효량"은 화합물, 치료할 질병 상태, 치료할 질병의 중증도, 피검체의 나이 및 상대적 건강 상태, 투여 경로 및 형태, 수행하는 의사 또는 수의사의 판단, 및 그 밖의 인자에 따라 달라질 것이다.

[0039] 본원에 사용된 용어 "약리학적 효과"는 치료의 의도하는 목적을 달성하는 피검체로부터 얻어지는 효과를 포함한다. 바람직한 일 구체예에서, 약리학적 효과는 치료할 피검체의 혈관경련 증상이 예방, 경감 또는 감소됨을 의미한다. 예를 들어, 약리학적 효과는 처리된 피검체에게서의 혈관경련 증상의 예방 또는 감소를 초래하는 것일 것이다.

[0040] "질병 상태"는 임의의 질병, 병태, 증상 또는 징후를 의미한다.

[0041] 질병 상태를 "치료하는" 또는 질병 상태의 "치료"에는 하기 의미가 포함된다:

[0042] 1. 질병 상태의 예방, 즉 질병 상태에 노출되거나 질병에 걸리기 쉬울 수는 있으나 아직까지 질병 상태의 증상을 경험하거나 나타내지는 않는 피검체에게서 질병 상태의 임상적 증상이 진행되지 않도록 하는 것;

[0043] 2. 질병 상태의 억제, 즉 질병 상태 또는 이의 임상적 증상이 진행되는 것을 억제하는 것, 또는

[0044] 3. 질병 상태의 완화, 즉 질병 상태 또는 이의 임상적 증상의 일시적 또는 점진적 후퇴를 초래하는 것.

[0045] "전구약물"은 목적하는 약리학적 효과를 얻기 위해 투여 후에 피검체에 의해 생체내에서 약리학적 활성 형태의 화합물로 대사되어야 하는 약리학적으로 비활성 형태의 화합물을 의미한다. 피검체에게 투여한 후, 약리학적으로 비활성인 형태의 화합물은 생물학적 유체 또는 효소의 영향하에서 생체내에서 약리학적으로 활성 형태의 화합물로 전환된다. 다수의 화합물이 주로 간에서 대사된다 하더라도, 거의 모든 그 밖의 조직 및 기관, 특히 폐는 다양한 정도의 대사를 수행할 수 있다. 전구약물 형태의 화합물은, 예를 들어 생체이용률 개선, 쓴맛과 같은 불쾌한 특성의 차폐, 정맥내 사용을 위한 용해도 변화, 또는 화합물의 위치 특이적인 전달을 제공하는데 활용될 수 있다. 본원에서의 화합물의 기준에는 전구약물 형태의 화합물이 포함된다.

- [0046] 바람직한 일 구체예에서, 약제 조성물은 국소 마취제, 혈관작용성 프로스타글란딘, 전단 담화 고분자 증점제, 친유성 성분, 물, 및 약 3 내지 약 7.4, 바람직하게는 약 3 내지 약 6.5의 조성물 pH를 제공하는 완충 시스템을 포함한다. 바람직하게는, 상기 혈관작용성 프로스타글란딘은 프로스타글란딘 E₁, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 저급 알킬 에스테르 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 바람직한 구체예에서, 상기 조성물은 알킬-(N-치환된 아미노) 알카노에이트, 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노) 알카노에이트, (N-치환된 아미노) 알칸올 알카노에이트, (N,N-이치환된 아미노) 알칸올 알카노에이트, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 침투 향상제를 추가로 포함한다.
- [0047] 또 다른 바람직한 구체예에서, 약제 조성물은 국소 마취제; 전단 담화 고분자 증점제; 및 C₁ 내지 C₈ 지방족 알코올, C₈ 내지 C₃₀ 지방족 에스테르, 액체 폴리올 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 친유성 성분; 물; 및 약 3.0 내지 약 7.4의 조성물 pH를 제공하는 완충 시스템을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 조성물은 알킬-(N-치환된 아미노) 알카노에이트, 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노) 알카노에이트, (N-치환된 아미노) 알칸올 알카노에이트, (N,N-이치환된 아미노) 알칸올 알카노에이트, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된 침투 향상제를 추가로 포함한다.
- [0048] 프로스타글란딘 E₁ 및 국소 마취제를 포함하는 반고체 조성물은 유리하게는 음경 도관에 매우 근접한 자연 확장된 공간인 주상와에 위치하여, 조루증을 효과적으로 치료할 수 있는 것으로 밝혀졌다.
- [0049] 본 발명의 실시예에 적합한 반고체 조성물 및 침투 향상제는 미국 특허 제 6,046,244호, 6,118,020호 및 6,323,241호에 상세히 기술되어 있으며, 이들의 교시사항은 본원에 참조로 포함되어 있다.
- [0050] 혈관작용성 프로스타글란딘은 말초 혈관확장제로서 작용하는 것들, 예를 들면 자연적으로 발생하는 프로스타글란딘, 예컨대 PGE₁, PGA₁, PGB₁, PGF_{1α}, 19-히드록시-PGA₁, 19-히드록시-PGB₁, PGE₂, PGA₂, PGB₂, 19-히드록시-PGA₂, 19-히드록시-PGB₂, PGE₃, PGF_{3α}; 천연 프로스타글란딘의 반합성 또는 합성 유도체, 예를 들면 카보프로스트 트로메타민, 디노프로스트 트로메타민, 디노프로스톤, 리포프로스트, 켐프로스트, 메테노프로스트, 술프로스트 및 티아프로스트를 포함한다. 본 발명의 방법 및 조성물과 결합하여 사용하기에 특히 바람직한 혈관작용성 프로스타글란딘은 프로스타글란딘 E₁ 및 프로스타글란딘 E₂ 이다.
- [0051] 또한, 1종 이상의 비(非)에코사노이드계 혈관확장제를 동시에 투여하는 것이 바람직할 수 있으며, 경우에 따라서는 상승 효과를 발휘할 수 있다. 이 점에서 프라조신과 프로스타글란딘 E₁의 조합이 특히 유리한 것으로 밝혀졌다.
- [0052] 적합한 비-에코사노이드계 혈관확장제로서는, 질산염, 예를 들면 니트로글리세린, 이소소르비드 디니트레이트, 에리트리트 테트라니트레이트, 아밀 니트레이트, 나트륨 니트로프루시드, 몰시도민, 린시도민 클로르하이드레이트("SIN-1") 및 S-니트로소-N-아세틸-d,l-페니실라민("SNAP"); 아미노산, 예컨대 L-아르기닌; 장기 및 단기 작용성 α-아드레날린성 차단제, 예컨대 페녹시벤즈아민, 디베나민, 펜톨아민, 탐솔로신 및 인도라민, 특히 쿠나올린 유도체, 예컨대 알푸조신, 부나조신, 독사조신, 테라조신, 프라조신 및 트리마조신; 혈관확장성 천연 약초 조성물 및 이들의 생물활성 추출물, 예를 들면 우차현기환(gosyajinki-gan), 윈터 세이보리(*Satureja obovata*), 백화전호(bai-hua qian-hu), 리포탭(lipotab), 자박탕(Saiboku-to), 벤포세틴, 은행잎 추출물(*Ginkgo biloba*), 바코파(bacopa), 돌외(*Gynostemma pentaphyllum*), 지페노사이드, 오수유(*Evodia rutaecarpa*), 루태카르핀, 데하이드로에보디아민, 단삼(dan-shen), 단삼근(*salviae miltiorrhizae radix*), 소자호탕(shosaikoto), 대조(*Zizyphi fructus*), 인삼 및 이들의 혼합물(미국 특허 제 6,007,824호); 에르고트 알칼로이드, 예컨대 에르고타민 및 에르고타민 유사체, 예를 들면 아세트에르가민, 브라제르골린, 브로메르구리드, 시아네르골린, 델로르고트릴, 디술에르긴, 에르고노빈 말레에이트, 에르고타민 타르트레이트, 에티솔레르긴, 레르고트릴, 리세르기드, 메솔레르긴, 메테르골린, 메테르고타민, 니세르골린, 페르골리드, 프로피세르기드, 프로테르구리드 및 테르구리드; 항고혈압제, 예컨대 디아족시드, 히드랄라진 및 미녹시딜; 혈관확장제, 예컨대 니모데핀, 피나시딜, 시클란텔레이트, 디피리다몰 및 이소옥슈프린; 클로르프로마진; 할로페리돌; 요힘빈; 트라조돈 및 혈관작용성 장펩티드를 들 수 있다.
- [0053] 프로스타글란딘 E₁은 당업자에게 잘 알려져 있다. 프로스타글란딘 E₁의 약리 활성, 부작용 및 표준 용량 범위에 관하여 다양한 참고 문헌들을 참조할 수 있다. 예를 들면, 문헌 [*Physician's Desk Reference*, 제51판 (1997), *The Merck Index*, 제12판, Merck & Co., 뉴저지 (1996), 및 *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 제

28판, 런던, The Pharmaceutical Press (1982)]을 참조할 수 있다. 프로스타글란딘 E₁ 및 본원에 참조된 그 밖의 화합물은, 생리학적 친화성 염 및 이의 에스테르 유도체를 포함하는 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0054] 약제 조성물에서 프로스타글란딘 E₁과 같은 혈관작용성 프로스타글란딘의 양은 치료적으로 유효량이고, 필연적으로 원하는 용량, 단위용량 형태 (예컨대 좌제 또는 국소용), 및 사용된 혈관작용성 프로스타글란딘의 특정 형태에 따라 달라진다. 본원에서 일반적으로 사용되는 용어 "프로스타글란딘"은 프로스타글란딘 유리산과 약제학적으로 허용될 수 있는 이의 유도체, 예를 들면 PGE₁, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 저급 알킬 에스테르 (용어 "저급 알킬"은 본원에서 하나 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 알킬을 의미한다)를 나타낸다. 조성물은 일반적으로 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여 0.001 중량 % 내지 1 중량 %, 전형적으로 0.05 중량 % 내지 1 중량 %, 바람직하게는 0.1 중량 % 내지 0.5 중량 %의 혈관작용성 프로스타글란딘, 예컨대 프로스타글란딘 E₁을 함유한다.

[0055] 혈관작용성 프로스타글란딘과 병용하는 경우, 피페라지닐 퀴나졸린 항고혈압제, 예를 들면 프라조신은 특정한 피페라지닐 퀴나졸린 항고혈압제의 효능 및 사용된 혈관작용성 프로스타글란딘의 유형과 용량에 따라 단위 용량당 약 0.1 mg 내지 약 2.0 mg의 양으로 존재한다. 혈관작용성 프로스타글란딘과 피페라지닐 퀴나졸린 항고혈압제의 용량 및 비율은 과도한 실험을 거치지 않고도 당업자에 의해 통상의 방식에 따라 결정될 수 있다.

[0056] 바람직한 구체예에서, 국소 조성물은 하나 이상의 국소 마취제를 포함한다. 적합한 국소 마취제에는 국소 적용에 대해 승인받은 것들, 예를 들면 하기한 것들에 한정되는 것은 아니지만 하기 것들이 있다: 암부카인, 아몰라논, 아밀로카인 히드로클로라이드, 아르티카인, 베녹시네이트, 벤조카인, 베크시카인, 비펜아민, 부피바카인, 부타카인, 부탐벤, 부타닐리카인, 부테타민, 부톡시카인, 카르티카인, 클로로프로카인 히드로클로라이드, 코카에틸렌, 코카인, 시클로메티카인, 디부카인 히드로클로라이드, 디메토카인, 디페로돈 히드로클로라이드, 디클로닌, 엑고닌, 엑고닌, 에틸 클로라이드, 에티도카인, 베타-유카인, 유프로신, 페날코민, 포모카인, 헥실카인 히드로클로라이드, 히드록시테트라카인, 이소부틸 p-아미노벤조에이트, 류시노카인 메실레이트, 레브옥사드롤, 리도카인, 메피바카인, 메프릴카인, 메타부톡시카인, 메틸 클로라이드, 미르테카인, 나에파인, 옥타카인, 오르토카인, 옥사에타인, 파르메톡시카인, 페나카인 히드로클로라이드, 페놀, 피페로카인, 피리도카인, 폴리도카놀, 프라독신, 프릴로카인, 프로카인, 프로파노카인, 프로파라카인, 프로피포카인, 프로폭시카인 히드로클로라이드, 슈도코카인, 피로카인, 로피바카인, 살리실 알코올, 테트라카인 히드로클로라이드, 톨리카인, 트리메카인, 졸라민 및 이들의 혼합물.

[0057] 일반적으로 몇가지 예외를 제외하면 유용한 국소 마취제는 친유성 라디칼 (대부분은 방향족 구조), 중간 사슬의 친수성 라디칼 (종종 아미노기)을 함유한다. 국소 마취제는 또한 화학적으로 알코올 및 알킬 에테르 (예컨대 클로르부탄올, 벤질 알코올, 살리제닌 및 피스토카인), 아민, 아미노 알코올, 아미노 알킬 에테르 (예컨대 프라모카인 및 디메티소킨), 아미노 케톤 (예컨대 팔리카인), 카르복실산 에스테르 (예컨대 벤조카인, 프로카인 및 파로폭시카인), 카르복실산 아마이드 (예컨대 리도카인 및 디부카인), 카르밤산 에스테르 (예컨대 디페로돈), 및 아마이드 및 구아니딘 (예컨대 페나카인 및 구아니카인)으로서 분류될 수 있다 (Buechi, J., and Perlia, X., "Structure-Activity Relations and Physico-Chemical Properties of Local Anesthetics. Part I. Relations between Chemical Structure and Local Anesthetic Activity," pp. 39-130 in Int. Encycl. Pharm. Therapeut., Local Anesthetics, Vol. I, Pergamon Press, New York, 1971).

[0058] 바람직한 구체예에서, 국소 마취제의 분자 구조는 치환된 방향족 고리에 중간 사슬에 의해 결합된 3차 아민으로 구성된다. 어떤 구체예에서 중간 사슬은 카르보닐기와 하나 또는 그 이상의 알킬기 모두를 포함한다. 중간 사슬은 추가로 에스테르 결합 또는 아마이드 결합을 함유할 수 있다. 적당한 아미노아마이드 국소 마취제는 리도카인, 부피바카인, 메피바카인, 디부카인, 프로피바카인, 에티도카인 및 토카이니드를 포함한다. 적당한 아미노에스테르 국소 마취제는 프로카인, 클로로프로카인, 테트라카인, 이소카인, 벤조카인, 및 모노카인을 포함한다. 중간 사슬이 카르보닐기와 하나 또는 그 이상의 알킬기 모두를 포함하는 구체예에서 바람직한 국소 마취제는 디클로닌, 1-(4-부톡시페닐)-3-(1-피페리디닐)-1-프로판올이다.

[0059] 바람직한 국소 마취제는 적절한 마취 기간을 생성하는 것들, 보다 바람직하게는 긴 마취 작용 기간을 가지고 있는 것들이다. 예를 들면 프로카인과 클로로프로카인은 짧은 작용 기간을 가지고 있다. 리도카인, 메피바카인 및 프릴로카인은 중간 정도의 마취 기간을 생성한다. 적당한 장기간-작용 국소 마취제는 로피바카인, 테트라카인, 부피바카인 및 에티도카인이다.

- [0060] 국소 마취제는 조성물의 중량을 기준으로 약 0.01 내지 약 20중량%, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 10중량%를 포함한다. 인지될 수 있는 바와 같이, 국소 마취제의 적합한 농도는 특정 마취제, 및 기타 성분의 존재에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 적합한 농도에는 약 1 내지 약 20중량%의 벤조카인, 약 0.25 내지 약 2.5중량%의 디부카인, 약 0.01 내지 약 10중량%의 리도카인, 또는 약 0.25 내지 약 1중량%의 테트라카인이 포함된다. 일 구체예에서, 상기 조성물은 약 2.5 내지 약 5중량%의 리도카인을 포함한다. 일 구체예에서, 상기 조성물은 약 0.5 내지 약 1.0 중량%의 디클로닌 HCl을 포함한다.
- [0061] 단독으로 작용하는 경우, 프로스타글란딘 제형에 포함된 대부분의 약물은 다른 약물 전달 경로로부터 얻어진 것에 필적하는 약물 농도 수준을 제공하도록 피부를 충분히 투과하지 못한다. 이러한 문제를 해결하기 위해, 국소 약물 제형에 전형적으로 피부 침투 향상제가 포함된다. 피부 침투 향상제는 또한 흡수 향상제, 가속화제, 보조제, 가용화제, 수작 향상제 등으로 지칭될 수 있다. 명칭이 무엇이든지 간에, 이러한 성분은 피부를 가로지르는 약물 흡수를 개선시키는 작용을 한다. 이상적인 침투 향상제는 피부를 자극, 예민하게 하거나 손상시키지 않으면서 피부를 가로지르는 약물 흐름을 증가시킨다. 또한, 이상적인 침투 향상제는 이용가능한 투여 형태(예를 들어, 크림 또는 젤)의 물리적 품질 또는 국소 조성물의 미용학적 품질에 역효과를 미치지 않아야 한다.
- [0062] 다양한 화합물이 피부를 통한 약물의 침투율을 향상시키는데 있어서의 이들의 유효성에 대해 평가되었다 [참조: 다양한 피부 침투 향상제의 용도 및 시험을 조사하는 *Percutaneous Penetration Enhancers*, Maibach, H. I., and Smith, H. E., (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, FL (1995); 및 Bueyuektimkin et al., *Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Gosh, T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, IL (1997)]. 프로스타글란딘 국소 조성물에 사용하기에 적합한 침투 향상제는 미국 특허 제 4,980,378호, 제 5,082,866호 및 제 6,118,020호에 기술되어 있다. 프로스타글란딘을 전달하기 위해 그러한 침투 향상제를 사용하는 국소 조성물은 미국 특허 제 6,046,244호, 제 6,323,241호, 제 6,414,028호 및 제 6,489,207호에 기술되어 있다.
- [0063] 본 발명의 국소 조성물은 하나 이상의 침투 향상제를 함유할 수 있다. 본 발명에 바람직한 침투 향상제로서는, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 에틸 라우레이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 미리스테이트, 라우로카프람(AzoneTM), 디옥솔란(미국 특허 제 4,861,764호에 기술된 것들), 매크로시클릭 케톤, HP-101, 옥사졸리돈 및 생분해성 침투 향상제(웅(Wong) 등의 미국 특허 제 4,980,378호 및 5,082,866호에 기술된 것들, 예를 들면 알킬-2-(N,N-이치환 아미노) 알카노에이트 (예: 도데실 N,N-디메틸아미노 이소프로피오네이트(DDAIP)), N,N-이치환 아미노 알칸올 알카노에이트) 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 침투 향상제는 혈관작용성 프로스타글란딘, 예를 들어 프로스타글란딘 E₁의 침투를 향상시키는데 충분한 양으로 존재한다. 구체적인 양은 사용된 프로스타글란딘 E₁의 요망되는 방출 속도와 특정 형태에 따라서 필연적으로 달라진다. 일반적으로, 침투 향상제는 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량% 범위의 양으로 존재한다. 바람직하게는, 침투 향상제는 조성물 중량을 기준으로 하여 약 0.5 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 더욱 바람직하게는, 침투 향상제는 조성물 중량을 기준으로 하여 약 0.25 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다.
- [0064] 일반적으로, 적합한 침투 향상제는 전술한 바와 같은 것들 뿐만 아니라 술폰사이드, 알코올, 지방산, 지방산 에스테르, 폴리올, 아미드, 계면활성제, 테르펜, 알칸온, 유기 산 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 이에 관해서는 문헌 [Chattaraj, S.C. 및 Walker, R.B., *Penetration Enhancer Classification*, pp. 5-20, Maibach, H.I. 및 Smith, H.E. (eds.), *Percutaneous Penetration Enhancers*, CRC Press, Inc., Boca Raton, 플로리다(1995) 및 Bueyuektimkin, N. 등, *Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement*, Gosh, T.K. 등 (eds.) *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, 일리노이 (1997)]을 참조할 수 있다. 적합한 술폰사이드의 예로서는, 디메틸술폰사이드, 데실메틸술폰사이드 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적합한 알코올의 예로서는, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 펜탄올, 헥산올, 옥탄올, 노난올, 데칸올, 2-부탄올, 2-펜탄올, 벤질 알코올, 카프릴 알코올, 데실 알코올, 라우릴 알코올, 2-라우릴 알코올, 미리스틸 알코올, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 올레일 알코올, 리놀릴 알코올, 리놀레닐 알코올 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적합한 지방산으로서는, 발레르산, 헵탄산, 페라르곤산, 카프로산, 카프르산, 라우르산, 미리스탄, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 카프릴산, 이소발레르산, 네오펜탄산, 네오헵탄산, 네오노난산, 트리메틸 헥산산, 네오테칸산, 이소스테아르산 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.
- [0065] 적합한 지방산 에스테르로서는, 이소프로필 n-부티레이트, 이소프로필 n-헥사노에이트, 이소프로필 n-데카노에이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 옥틸도데실 미리스테이트, 에틸 아세테이트, 부틸 아

세테이트, 메틸 아세테이트, 메틸 발레레이트, 메틸 프로피오네이트, 디에틸 세바케이트, 에틸 올레에이트, 에틸 라우레이트 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적합한 폴리올로서는, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 글리세롤, 프로판디올, 소르비톨, 텍스트란, 부탄디올, 펜탄디올, 헥산트리올 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

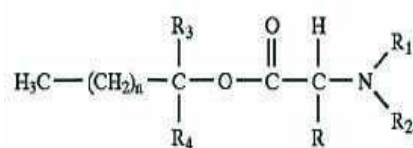
[0066] 적합한 아마이드로서는, 우레아, 디메틸아세트아미드, 디에틸톨루아미드, 디메틸포름아미드, 디메틸옥타미드, 디메틸데카미드, 1-알킬-4-이미다졸린-2-온, 피롤리돈 유도체, 시클릭 아마이드, 헥사메틸렌라우르아미드 및 그 유도체, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적합한 피롤리돈 유도체로서는, 1-메틸-2-피롤리돈, 2-피롤리돈, 1-라우릴-2-피롤리돈, 1-메틸-4-카르복시-2-피롤리돈, 1-헥실-4-카르복시-2-피롤리돈, 1-라우릴-4-카르복시-2-피롤리돈, 1-데실-티오에틸-2-피롤리돈(HP-101), 1-메틸-4-메톡시카르보닐-2-피롤리돈, 1-헥실-4-메톡시카르보닐-2-피롤리돈, 1-라우릴-4-메톡시카르보닐-2-피롤리돈, N-시클로헥실피롤리돈, N-디메틸아미노프로필피롤리돈, N-코코알킬피롤리돈, N-탈로우알킬피롤리돈, N-(2-히드록시메틸)-2-피롤리돈의 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적합한 시클릭 아마이드로서는, 1-도데실아자시클로헥탄-2-온(라우로 카프람, AzoneTM), 1-게라닐아자시클로헥탄-2-온, 1-파르네실아자시클로헥탄-2-온, 1-게라닐게라닐아자시클로헥탄-2-온, 1-(3,7-디메틸옥틸)아자시클로헥탄-2-온, 1-(3,7,11-트리메틸옥틸)아자시클로헥탄-2-온, 1-게라닐아자시클로헥산-2-온, 1-게라닐아자시클로펜탄-2,5-디온, 1-파르네실아자시클로펜탄-2-온 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

[0067] 적합한 계면활성제로서는, 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, 담즙산염 및 레시틴을 들 수 있다. 적합한 음이온성 계면활성제로서는 나트륨 라우레이트, 나트륨 라우릴 술페이트 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적합한 양이온성 계면활성제로서는, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 테트라데실트리메틸암모늄 브로마이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 옥타데실트리메틸암모늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 도데실트리메틸암모늄 클로라이드, 헥사데실트리메틸암모늄 클로라이드 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적합한 비이온성 계면활성제로서는, α-히드로-ω-히드록시-폴리(옥시에틸렌)-폴리(옥시프로필)폴리(옥시에틸렌)블록 공중합체, 폴리옥시에틸렌 에테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 지방산 알코올의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적합한 α-히드로-ω-히드록시-폴리(옥시에틸렌)-폴리(옥시프로필)폴리(옥시에틸렌)블록 공중합체로서는, 폴록사머(Poloxamer) 231, 182와 184 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적합한 폴리옥시에틸렌 에테르로서는, 4-라우릴 에테르(Brij 30), (Brij 93), (Brij 96), 20-올레일 에테르(Brij 99) 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적합한 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르로서는, 모노라우레이트(Tween20, Span20), 모노팔미테이트(Tween40), 모노스테아레이트(Tween60)와 모노올레에이트(Tween80) 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 지방산의 적합한 폴리에틸렌 글리콜 에스테르로서는, 8-옥시에틸렌 스테아레이트 에스테르(Myrij45), (Myrij51), 40-옥시에틸렌 스테아레이트 에스테르(Myrij52) 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적합한 담즙산염의 예로서는, 나트륨 콜레이트, 라우로콜린산, 글리콜린산 및 테스옥시콜린산의 나트륨 염 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

[0068] 적합한 테르펜으로서는 D-리모넨, α-피넨, β-엔렌, α-테르피네올, 테르피넨-4-올, 카르볼, 카르본, 플레곤, 피페리톤, 멘톤, 멘톨, 게라니올, 시클로헥센 옥사이드, 리모넨 옥사이드, α-피넨 옥사이드, 시클로펜텐 옥사이드, 1,8-시네올, 일랑일랑(ylang ylang) 오일, 아니스유, 명아주유, 유칼립투스유 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적합한 알칸온으로서는, N-헵탄, N-옥탄, N-노난, N-데칸, N-운데칸, N-도데칸, N-트리데칸, N-테트라데칸, N-헥사데칸 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적합한 유기산으로서는, 시트르산, 숙신산, 살리실산, 살리실산염(메틸, 에틸 및 프로필 글리콜 유도체 포함), 타르타르산 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

[0069] 바람직한 일 구체예에서, 침투 향상제는 알킬-2-(N-치환된 아미노)-알카노에이트, (N-치환된 아미노)-알칸올 알카노에이트, 또는 이들의 혼합물이다. 편리한 참조를 위해 알킬-2-(N-치환된 아미노)-알카노에이트 및 (N-치환된 아미노)-알칸올 알카노에이트를 함께 알킬 (N-치환된 아미노)에스테르라는 용어로 묶을 수 있다.

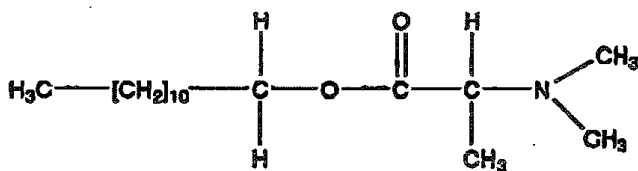
[0070] 본 발명에 적당한 알킬-2-(N-치환된 아미노)-알카노에이트는 다음과 같이 표시될 수 있다:



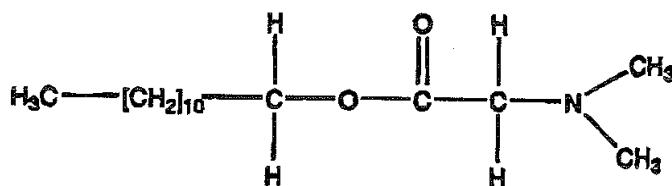
[0071]

[0072] 상기 식에서, n은 약 4 내지 약 18 범위의 값을 가지는 정수이고; R은 수소, C₁ 내지 C₇ 알킬, 벤질 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되며; R₁ 및 R₂는 수소 및 C₁ 내지 C₇ 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며; R₃ 및 R₄는 수소, 메틸 및 에틸로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0073] 바람직한 것은 알킬(N,N-이치환된 아미노)-알카노에이트로, 예를 들면 C₄ 내지 C₁₈알킬(N,N-이치환된 아미노)-아세테이트 및 C₄ 내지 C₁₈알킬(N,N-이치환된 아미노)-프로피오네이트 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 유도체들이다. 예시적인 구체적인 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노)-알카노에이트로는 하기된 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트 (DDAIP):

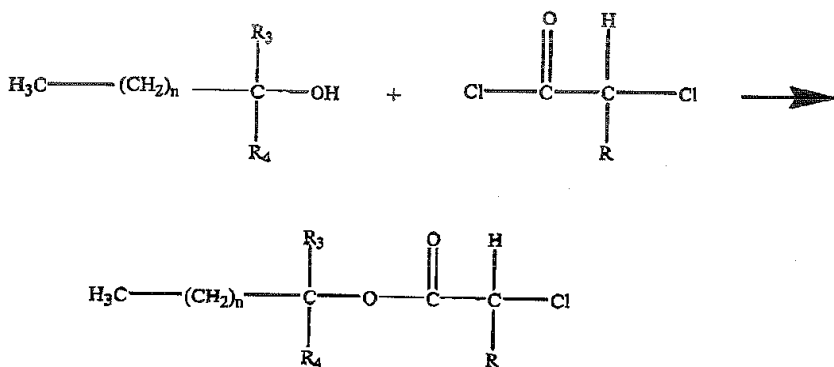


[0074] ; 및 하기된 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-아세테



이트(DDAA)가 있다:

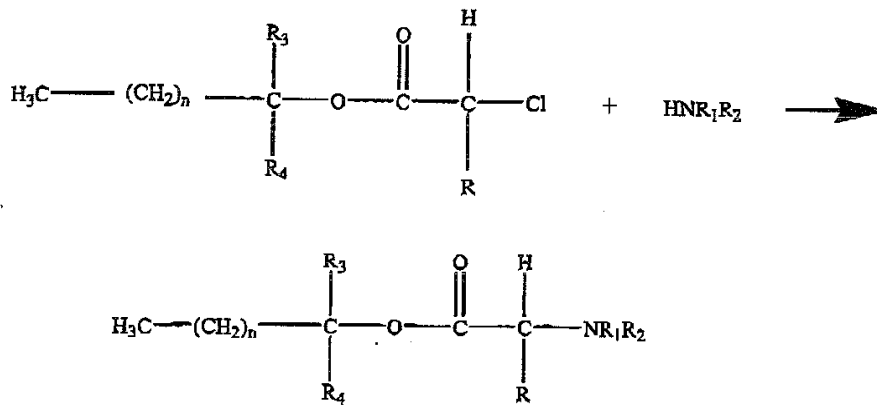
[0075] 알킬-2-(N-치환된 아미노)-알카노에이트는 공지되어 있다. 예를 들어, 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트 (DDAIP)는 스테로이드, 리미티드(Steroids, Ltd.: Chicago, IL)로부터 입수가 가능하다. 또한, 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노)-알카노에이트는 그 내용이 일치되는 정도로 본원에 참조로 포함되는 웡(Wong) 등에게 허여된 미국 특허 제 4,980,378호에 기술된 보다 용이하게 입수가 가능한 화합물로부터 합성될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노)-알카노에이트는 2 단계 합성법을 통해 용이하게 제조된다. 제 1 단계에서, 장쇄의 알킬 클로로아세테이트는, 전형적으로는 클로로포름과 같은 적합한 용매 중에서 트리에틸아민과 같은 적합한 염기의 존재하에서 상응하는 장쇄 알칸올을 클로로메틸 클로로포르메이트 등과 반응시킴으로써 제조된다. 이 반응은 하기와 같이 설명될 수 있다:



[0076]

[0077] 상기 식에서, R, R₃, R₄ 및 n은 상기 정의된 바와 같다. 반응 온도는 약 10 내지 약 200℃ 또는 환류에서 선택될 수 있으나, 실온이 바람직하다. 용매의 사용은 임의적이다. 용매가 사용되는 경우, 다양한 유기 용매가 선택될 수 있다. 마찬가지로 염기의 선택도 중요하지 않다. 바람직한 염기로는 트리에틸아민, 피리딘 등과 같은 3차 아민이 있다. 반응 시간은 일반적으로 약 1시간에서 3일이다.

[0078] 제 2 단계에서, 장쇄의 알킬 클로로아세테이트가 하기 반응 도식에 따라 적합한 아민을 사용하여 축합된다:



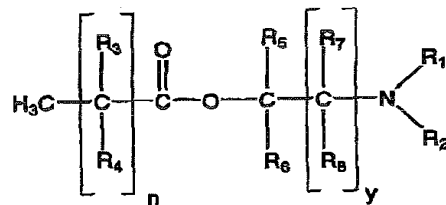
[0079]

[0080]

상기 식에서, n, R, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 상기 정의된 바와 같다. 과량의 아민 반응물이 일반적으로 염기로서 사용되며, 반응은 에테르와 같은 적합한 용매 중에서 편리하게 수행된다. 이러한 제 2 단계는 실온에서 수행되는 것이 바람직하지만, 온도는 달라질 수 있다. 반응 시간은 대개 약 1시간에서 수일로 달라진다. 통상적인 정제 기법이 적용되어 약제 화합물에 사용하기 위해 얻어지는 에스테르가 준비될 수 있다.

[0081]

적합한 (N-치환된 아미노)-알칸올 알카노에이트는 하기 화학식으로 표시될 수 있다:



[0082]

[0083]

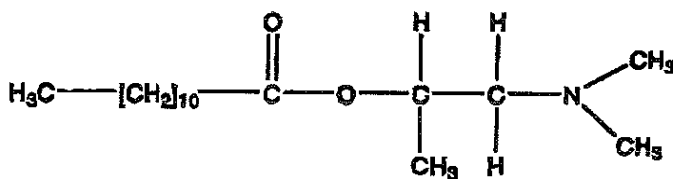
상기 식에서, n은 약 5 내지 약 18의 범위에 있는 값을 갖는 정수이며; y는 0 내지 약 5의 범위에 있는 값을 갖는 정수이며; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬, 및 C₃ 내지 C₈ 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되며; R₈은 수소, 히드록실, C₁ 내지 C₈ 알킬, 및 C₃ 내지 C₈ 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택된다. (N-치환된 아미노)-알칸올 알카노에이트의 제조 및 침투 향상제로서의 이의 용도는 그 내용이 본원에 참조로 포함된, 공개된 PCT 국제 출원 WO 95/09590호에 기술되어 있다.

[0084]

C₅ 내지 C₁₈ 카르복실산 에스테르와 같은 (N-치환된 아미노)-알칸올 알카노에이트 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 바람직하다. 예시적인 구체적인 (N,N-이치환된 아미노)-알칸올 알카노에이트에는 하기 것들이 있다:

[0085]

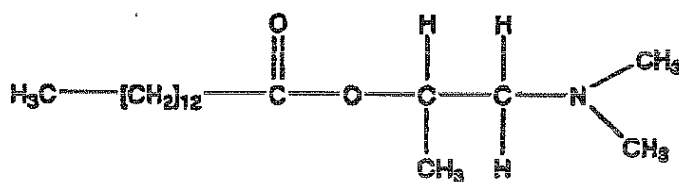
1-(N,N-디메틸아미노)-2-프로판올 도데카노에이트(DAIPD):



[0086]

[0087]

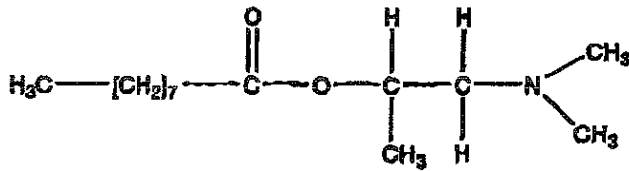
1-(N,N-디메틸아미노)-2-프로판노일 미리스테이트(DAIPM):



[0088]

[0089]

1-(N,N-디메틸아미노)-2-프로판올 올레에이트(DAIPO):



[0090]

[0091]

(N,N-이치환된 아미노)-알칸올 알카노에이트는 트리에틸아민의 존재하에서 라우로일 클로라이드와 상응하는 아미노알키놀을 반응시킴으로써 용이하게 제조된다. 클로로포름과 같은 용매는 임의적으로 사용되거나 사용하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 1-(N,N-디메틸아미노)-2-프로판올은 트리에틸아민의 존재하에서 클로로포름 중의 라우로일 클로라이드와 반응하여 1-(N,N-디메틸아미노)-2-프로판올 도데카노에이트 (DAIPD)를 형성할 수 있다.

[0092]

침투 향상제는 프로스타글란딘 E₁의 침투를 향상시키기에 충분한 양으로 존재한다. 구체적인 양은 사용된 프로스타글란딘 E₁의 구체적인 형태 및 목적하는 방출 속도에 따라 필연적으로 달라진다. 일반적으로, 이 양은 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 0.1 내지 약 10중량%이다. 침투 향상제가 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 0.5 내지 약 10중량%인 것이 바람직하다.

[0093]

또한, 그 밖의 공지된 경피 침투 향상제가 필요에 따라 첨가될 수 있다. 예시적인 것으로는 디메틸 술폭시드 (DMSO), 디메틸 아세트아미드 (DMA), 2-피롤리돈, N,N-디에틸-m-톨루아미드 (DEET), 1-도데실아자시클로헥탄-2-온 (AzoneTM, 넬슨 리서치(Nelson Research)의 등록 상표), N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 칼슘 티오글리콜레이트, 옥사졸리딘, 디옥솔란 유도체, 라우로카프람 유도체, 및 마크로시클릭 향상제, 예컨대 마크로시클릭 케톤이 있다.

[0094]

천연 및 개질된 다당류 검이 또한 본 발명의 조성물의 중요 성분이다. 적당한 대표적인 검은 천연 및 개질된 갈락토만난 검 카테고리에 속하는 것들이다. 갈락토만난 검은 D-갈락토스와 D-만노스 단위를 함유하고 있는 탄수화물 중합체, 또는 그러한 중합체의 다른 유도체이다. 비교적 많은 수의 갈락토만난이 있는데, 이들은 이들의 기원에 따라 조성이 다르다. 갈락토만난 검은 결합된 (1→4) β-D-만노피라노실 단위의 선형 구조를 특징으로 한다. 주 사슬과 결합된 (1→6) 단일 구성원의 α-D-만노피라노실 단위는 결합지로서 존재한다. 갈락토만난 검으로는 2 개의 콩과 식물 (*Cyamopsis tetragonolobus* 및 *psoraloids*)중 하나의 씨앗의 분쇄된 배유 (endosperm)인 구아르 검, 및 카롭나무 (carobtree: *ceratonia siliqua*) 씨앗의 배유에서 발견되는 로커스트 빈 검이 있다. 적당한 개질된 다당류 검으로는 천연 또는 치환된 다당류 검의 에테르, 예컨대 카르복시메틸 에테르, 에틸렌 글리콜 에테르 및 프로필렌 글리콜 에테르가 있다. 예시적인 치환된 다당류 검은 메틸셀룰로스가 있다.

[0095]

다른 적당한 대표적인 검으로는 아가 검, 카라기난 검, 가티 검, 카라야 검, 람산 검 및 크산탄 검이 있다. 본 발명의 조성물은 다양한 검의 혼합물, 또는 검과 산성 중합체의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0096]

검, 특히 갈락토만난 검은 잘 알려져 있는 물질이다 (*Industrial Gums: Polysaccharides & Their Derivatives*, Whistler R. L. and BeMiller J. N. (eds.), 3rd Ed. Academic Press (1992) and Davidson R. L., *Handbook of Water-Soluble Gums & Resins*, McGraw-Hill, Inc., N. Y. (1980)). 대부분의 검은 다양한 형태, 통상 분말로서 시판중이며, 식품이나 국소 조성물에 바로 사용된다. 예를 들어 분말 형태의 로커스트 빈 검은 틱 검즈 인크. (Tic Gums Inc.) (Belcam, MD)로부터 입수가능하다.

[0097]

다당류 검이 존재할 때는 다당류 검은 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여 약 0.1 % 내지 약 5 % 범위, 바람직하게는 0.5 % 내지 3 % 범위로 존재한다. 바람직한 한 구체예에서는 2.5 중량 %의 다당류 검이 존재한다. 예시적인 조성물은 하기 실시예에서 제시된다.

[0098]

다당류 검에 대한 임의의 대체물은 폴리아크릴산 중합체이다. 통상적인 종류의 폴리아크릴산 중합체는 일반적으로 "카보머(carbomer)"로서 알려져 있다. 카보머는 폴리알케닐 폴리에테르와 약하게 가교된 폴리아크릴산 중합체이다. 이것은 비.에프. 굿리치 컴퍼니 (B. F. Goodrich Company) (Akron, Ohio)로부터 "CARBOPOLTM"이라는 명칭으로 시판중이다. 특히 바람직한 종류의 카보머는 "CARBOPOL 940"으로 표시된 것이다.

[0099]

사용하기에 적당한 다른 폴리아크릴산 중합체는 "PemulenTM" (B. F. Goodrich Company) 및 "POLYCARBOPHILTM"

(A. H. Robbins, Richmond, VA)이라는 명칭으로 시판중이다. PemulenTM 중합체는 C₁₀ 내지 C₃₀ 알킬 아크릴레이트와, 아크릴산, 메타크릴산, 또는 수크로스의 알릴 에테르 또는 펜타에리트리톨의 알릴 에테르와 가교된 이의 간단한 에스테르의 하나 이상의 단량체와의 공중합체이다. POLYCARBOPHILTM 향상제는 디비닐 글리콜과 가교된 폴리아크릴산이다.

[0100] 폴리아크릴산 중합체가 존재할 때 이들은 전체 중량을 기준으로 하여 약 0.5 % 내지 약 5 %를 나타낸다.

[0101] 본 발명의 반고체 조성물은 조성물이 주상와 내에서 자연스럽게 유지되도록 적절하게 선택된 점도를 가진다. 반고체 조성물은 뉴턴식 또는 비-뉴턴식 유동학적 특성을 나타낼 수 있다. 바람직한 일부 구체예에서, 본 발명의 반고체 조성물은 비-뉴턴 유동학적 특성을 나타내는데, 즉 겔보기 점도는 조성물에 적용된 전단율에 따라 좌우된다. 바람직하게는 조성물은 "전단-담화" 유동학적 성질을 갖는다. 본원에서 사용되는 "전단-담화"는 전단율이 증가함에 따라 겔보기 점도 (전단율에 대한 전단 응력의 비율)가 감소함을 의미하며, 여기서 겔보기 점도의 감소는 시간과 무관하거나 (유사가소성), 시간 의존성이거나 (텍스트로픽), 흐르기 시작하기 전에 초과해야 하는 응력으로서 규정된 항복 응력과 관련된다 (Bingham plastics and generalized Bingham plastics) (Harris, J., & Wilkinson, W. L., "Non-newtonian Fluid," pp. 856-858 in Parker, S. P., ed., McGraw-Hill Encyclopedia of Physics, Second Edition, McGraw-Hill, New York, 1993). 조성물의 적당한 점도 범위는 약 5,000 센티포이즈 (cps) 내지 약 20,000 cps, 바람직하게는 약 7,000 cps 내지 약 13,000 cps이다.

[0102] 특정의 바람직한 구체예에서, 혈관작용성 프로스타글란딘은 일정 기간에 걸쳐 약물 저장소로부터 방출된다. 도관으로 투여되어 주상와 내에 유지된 반고체 조성물로부터 시간 경과에 따른 혈관작용성 프로스타글란딘의 방출이 약물 저장소로부터의 방출에 대한 구체예임이 인지될 수 있지만, 다른 구체예에서 혈관작용성 프로스타글란딘은 그 밖의 위치에 위치한 기타 고분자 담체를 포함하는 조성물로부터 방출될 수 있다.

[0103] 또 다른 중요한 성분은 친유성 성분이다. 본 명세서에서 사용한 "친유성 성분"이라는 용어는 친유성인 동시에 친수성인 작용제를 의미한다. 제약 분야의 당업자라면 주어진 화합물의 친유 특성, 즉, "친유성"이 분배 계수를 사용함으로써 다른 화합물과의 비교를 위해 통상적으로 정량화됨을 이해할 것이다. 국제 순수 및 응용 화학 협회(International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC))에 따르면, 분배 계수는 불균일계(2개의 상으로 이루어진 계)가 평형을 이룬 경우에 한 물질이 2개의 상 사이에서의 물질의 분포 비로 정의되어 있으며, 2개의 상에서 동일한 분자종의 농도 비(또는 엄밀히 말해서 활성도 비)는 일정한 온도에서 불변이다.

[0104] C₁-C₈ 지방족 알코올, C₂-C₃₀ 지방족 에스테르 및 이들의 혼합물은 친유성 성분으로서 작용할 수 있다. 예시적인 적합한 알코올로서는, 에탄올, n-프로판올 및 이소프로판올을 들 수 있으며, 적합한 에스테르로서는, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 에틸 라우레이트, 메틸 프로피오네이트, 이소프로필 미리스테이트 및 이소프로필 팔미테이트를 들 수 있다. 본원에 사용된, "지방족 알코올"이라는 용어는, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올을 포함한다. 일 구체예에서, 알코올과 에스테르의 혼합물이 바람직하며, 특히 에탄올과 에틸 라우레이트의 혼합물이 바람직하다.

[0105] 일부 구체예에서, 친유성 성분은 하나 이상의 액체 폴리올을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 액체 폴리올은 폴리에틸렌 글리콜 200, 폴리에틸렌 글리콜 400 및 폴리에틸렌 글리콜 600으로 이루어지는 군으로부터 선택된 폴리에틸렌 글리콜이다. 폴리에틸렌 글리콜이 사용되는 경우, 폴리에틸렌 글리콜은 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 1 내지 약 25중량%의 양으로 존재한다. 바람직한 폴리에틸렌 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜 400(PEG 400)이다. 존재하는 경우, 폴리에틸렌 글리콜 400은 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 1 내지 약 25중량%, 바람직하게는 약 3 내지 약 20중량%로 존재한다.

[0106] 일 구체예에서, C₂-C₃₀ 지방족 에스테르, 및 친유성 성분을 포함하는 이들의 혼합물에는, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 트리글리세라이드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 글리세롤의 C₈-C₃₀ 지방족 에스테르가 포함된다. 적합한 지방족 에스테르로서는, 포화 지방산, 불포화 지방산 및 이들의 혼합물의 글리세릴 에스테르를 들 수 있다. 적합한 포화 지방산으로서는, 카프로산, 카프틸산, 카프르산, 라우르산, 미리스탄산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베헤닌산 및 리그노세르산을 들 수 있다. 적합한 불포화 지방산으로서는, 올레산, 리놀레산 및 리놀렌산을 들 수 있다. 적합한 글리세릴 에스테르로서는, 글리세릴 모노올레에이트, 트리올레인, 트리미리스틴 및 트리스테아린, 바람직하게는 트리미리스틴을 들 수 있다.

[0107] 필요한 친유성 성분의 농도는 다른 요인들, 예를 들면 목적하는 반고체의 경도(consistency) 및 목적하는 피부 침투 향상 효과에 따라서 필연적으로 달라진다. 친유성 성분의 농도는 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여

0.5 중량% 내지 40 중량%인 것이 적당하다. 바람직한 국소 조성물은 친유성 성분을 당해 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여 7 중량% 내지 40 중량%으로 함유한다.

[0108] 지방족 알코올과 지방족 에스테르의 혼합물을 사용하는 경우에, 알코올의 양은 0.5% 내지 10%인 것이 적합하다. 한 가지 바람직한 구체예에서, 알코올의 양은 5% 내지 15% 범위이고, 지방족 에스테르의 양은 2% 내지 15% 범위이다(조성물의 전체 중량 기준). 또 다른 바람직한 구체예에서, 알코올의 양은 0.5% 내지 10% 범위이고, 지방족 에스테르의 양은 0% 내지 10% 범위이다(조성물의 전체 중량 기준).

[0109] 필요한 친유성 성분의 농도는 다른 요인들, 예를 들면 목적하는 반고체 정도 및 목적하는 피부 침투 향상 효과에 따라서 필연적으로 달라진다. 바람직한 국소 조성물은 친유성 성분을 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여 7 중량% 내지 40 중량% 범위의 양으로 함유한다. 지방족 알코올과 지방족 에스테르의 혼합물인 친유성 성분을 사용할 경우에, 알코올의 양은 5% 내지 15%인 것이 바람직하고, 지방족 에스테르의 양은 2% 내지 15%인 것이 바람직하다(조성물의 전체 중량 기준).

[0110] 임의적이지만 바람직한 성분은 유화제이다. 중요한 인자는 아니지만, 적합한 유화제는 통상 10 초과와 친수성-친유성 평형가를 나타낼 것이다. 수크로오스 에스테르, 구체적으로 수크로오스 스테아레이트는 본 발명의 조성물에서 유화제로서 작용할 수 있다. 수크로오스 스테아레이트는 다양한 시판원으로부터 입수할 수 있는 널리 공지된 유화제이다. 유화제를 사용할 경우에, 수크로오스 스테아레이트는 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여 약 2 중량% 이하의 양으로 존재하는 것이 바람직하다. 또한, 수크로오스 스테아레이트 유화제의 바람직한 양은 다당류 겔에 대한 유화제의 중량비로서 표시될 수 있다. 유화제:겔의 비율은 1:6인 것이 바람직하고, 목적하는 반고체 정도와 분리에 대한 내성을 얻기 위해서는 상기 비율이 1:4인 것이 가장 바람직하다.

[0111] 또한, 기타 적합한 유화제로서는, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 장쇄 알코올, 바람직하게는 세토스테아릴 알코올, 및 지방산 글리세라이드를 들 수 있다. 적합한 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르로서는, 모노라우레이트(Tween20, Span20), 모노팔미테이트(Tween40), 모노스테아레이트(Tween60) 및 모노올레레이트(Tween80), 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 바람직한 지방산 글리세라이드로서는, 글리세릴 모노올레레이트, 트리올레인, 트리미리스틴 및 트리스테아린을 들 수 있다.

[0112] 본 발명의 조성물은 산 완충 시스템을 포함한다. 산 완충 시스템은 조성물의 pH를 소정 범위내로 유지 또는 완충시키는 역할을 한다. 본원에 사용된 "완충 시스템" 또는 "완충제"라는 용어는, 수용액 중에 산 또는 염기가 첨가될 때 수용액을 현저한 pH(또는 수소 이온 농도 또는 활성도) 변화에 대하여 안정화시키는 용질 작용제(들)를 의미한다. 따라서, 전술한 바와 같은 범위내에서 초기 완충 pH값으로부터의 pH 변화에 대하여 저항하는 역할을 하는 용질 작용제(들)은 잘 알려져 있다. 적합한 완충제가 무수히 많지만, 인산칼륨 일수화물이 본 발명의 조성물에 유효한 것으로 입증되었다.

[0113] 약제 조성물의 최종 pH값은 생리학적으로 상용성인 범위내에서 달라질 수 있다. 최종 pH값은 반드시 인체의 피부를 자극하지 않아야 한다. 이러한 조건에 위배되지 않는 한도내에서, pH는 필요에 따라서 활성 성분의 안정성을 개선시키고 경도를 조정하기 위해 선택될 수 있다. 일 구체예에서, 바람직한 pH 값은 약 3 내지 약 7.4, 더욱 바람직하게는 약 3.0 내지 약 6.5, 가장 바람직하게는 약 3.5 내지 약 6.0이다.

[0114] 조성물의 잔여 성분은 물로서, 반드시 정제된 것이어야 한다. 조성물은 그 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여 약 50% 내지 약 90% 범위의 물을 함유한다. 존재하는 물의 구체적인 양은 중요한 것은 아니지만, 요망되는 정도 및/또는 다른 성분들의 농도를 얻기 위해서 조정할 수 있다.

[0115] 프로스타글란딘 E₁ 안정화제, 착색제, 흐름조절제 및 방부제를, 프로스타글란딘 E₁ 피부 침투를 과도하게 제한하거나 소정의 반고체 정도에 방해가 되지 않을 정도로 첨가할 수 있다.

[0116] 반고체 약제 조성물의 고려되는 용량형(dosage form)으로서는 크림, 젤, 연고, 콜로이드 현탁액 등을 들 수 있으며, 경피 패취 및 유사 장치와 함께 사용하기에 적합한 조성물도 포함되나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

[0117] 전술한 성분들은, 반고체 제제 전체에 걸쳐 고르게 분산된 프로스타글란딘 E₁을 포함하는 안정한 조성물을 생성하는 임의의 순서와 방식으로 배합할 수 있다. 이와 같은 조성물을 제조하기 위해 한가지 이용가능한 방법은, 다당류 겔(또는 폴리아크릴산 중합체)을 사전 혼합된 물/완충제 용액에 분산시킨 후에, 형성된 혼합물(이하에서는 "파트 A"로 언급함)을 충분히 균질화(즉, 혼합)시키는 단계를 포함한다. 유화제가 존재할 경우에는, 유화제를 물/완충제 용액에 첨가한 후, 다당류 겔을 분산시킨다. 파트 A의 pH 값을 요망되는 수준으로 조정하기 위해서, 적합한 방법, 예를 들면 진한 인산 또는 수산화나트륨을 첨가하는 방법을 사용할 수 있다.

- [0118] 별도로, 프로스타글란딘 E₁을 교반하면서 친유성 성분에 용해시키는데, 친유성 성분 자체는 알코올, 에스테르, 또는 알코올과 에스테르의 혼합물일 수 있다. 이어서, 침투 향상제를 첨가한다. 다른 방법으로, 친유성 성분이 알코올과 에스테르를 둘다 포함하는 경우에, 프로스타글란딘 E₁을 알코올에 용해시킨 후에, 침투 향상제를 첨가하고, 이어서 에스테르를 첨가한다. 어느 경우에도, 형성된 혼합물은 이하에서 "파트 B"로 언급할 수 있다. 최종 단계는 파트 B를 계속하여 혼합시키면서 파트 A내로 서서히 첨가(예: 적가)하는 것으로 이루어진다.
- [0119] 형성된 국소 조성물은 약물의 과용없이 개선된 프로스타글란딘 E₁의 침투율과 생체이용율, 저하된 피부 손상과 관련 염증, 및 용량형 설계에 있어서의 증가된 용통성을 제공한다. 이러한 조성물은, 다른 전달 방법과 관련된 저조한 생체이용율과 급속한 화학물질 분해의 단점을 나타내지 않는 동시에, 말초 혈관 질병, 남성 임포텐시 (impotency) 및 기타 프로스타글란딘 E₁으로 치료되는 장애의 장기 치료에 사용할 수 있다. 환자의 피부에 국소 조성물 중의 프로스타글란딘 E₁을 적용하면 소정량의 프로스타글란딘 E₁을 환자에게 연속 투여할 수 있고, 주사에 의해 보다 많은 양을 1회 또는 여러 차례 투여할 경우에 존재하는 바람직하지 못한 효과를 방지할 수 있다. 지속적 방출 속도를 유지시킴으로써, 환자의 표적 조직에서 프로스타글란딘 E₁의 농도를 최적의 치료 범위내로 보다 양호하게 유지시킬 수 있다.
- [0120] 일 구체예에서, 조성물은 이 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 개질된 다당류 겔 약 0.01% 내지 약 5%; PGE₁, 이것의 약제학적으로 허용되는 염, 이것의 저급 알킬 에스테르 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 프로스타글란딘 약 0.001% 내지 약 1%; DDAIP 또는 이것의 염 약 0.5% 내지 약 10%; 에탄올, 프로판올, 이소프로판올 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 저급 알코올 약 0.5% 내지 약 10%; 에틸 라우레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 라우레이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 에스테르 약 0.5% 내지 약 10%; 및 산 완충제를 포함한다. 조성물이 약 2 중량% 이하의 수크로오스 스테아레이트를 추가로 포함하는 것이 바람직하다.
- [0121] 임의적으로, 조성물은 약 5 중량% 이하의 유화제를 추가로 포함한다. 또한, 조성물은 약 2 중량% 이하의 유화제를 추가로 포함하는 것이 바람직하다. 적합한 유화제로서는, 폴리스orb레이트, 예컨대 Tween류, 글리세릴 모노올레이트, 트리올레인, 트리미리스틴 및 트리스테아린을 들 수 있다. 유화제로서는, 트리미리스틴이 바람직하다.
- [0122] 본 발명의 실시는 하기 실시예에서 설명된다. 이들 실시예는 본원 발명의 범위를 제한하려는 것보다 이를 예시하려는 것이다. 프로스타글란딘 E₁의 유효성에 악영향을 미치지 않는 치료 조성물에서의 변형은 당업자에게 자명할 것이며, 이는 본 발명의 범위에 포함된다. 생성되는 조성물이 상기 기술한 바와 같은 목적하는 특성을 유지하는 한, 예를 들어, 착색제, 향균성 방부제, 유화제, 방향제, 프로스타글란딘 E₁, 안정화제 등과 같은 부가 성분이 조성물 내에 포함될 수 있다. 존재하는 경우에, 방부제는 일반적으로 약 0.05 내지 약 0.30%의 양으로 첨가된다. 적합한 방부제에는 메틸파라벤(메틸 PABA), 프로필파라벤(프로필 PABA) 및 부틸히드록시 톨루엔(BHT)이 있다. 적합한 방향제는 당업계에 공지되어 있으나, 적합한 방향제로는 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 5% 이하, 바람직하게는 약 2%의 미르테놀이다. 본 발명의 조성물은 또한 소량, 약 0.01 내지 약 4중량%의 국소 마취제를 필요에 따라 포함할 수 있다. 전형적인 국소 마취제로는 리도카인, 디클로닌, 디부카인, 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 혼합물이 있다. 바람직한 일 구체예에서, 국소 마취제는 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5중량%의 디클로닌이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, 국소 마취제는 약 2.5 내지 약 5중량%의 리도카인이다.
- [0123] 약제 제제는 바람직하게는 단위 용량형으로 되어 있다. 그러한 용량형에서, 제제는 적당량의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 소분할된다. 단위 용량형은 포장된 제제이며, 여기서 개별 양의 약제 제제를 함유하는 포장은, 예를 들어 강성의 플라스틱 디스펜서 또는 가요성 팩킷이다.
- [0124] 본 발명의 또 다른 일면에서는, 전술한 바와 같은 조루증 치료용 조성물을 적합한 용기내에, 바람직하게는 미국 특허 제 6,224,573호에 개시된 디스펜서와 같은 용기내에 사용 지침서와 함께 포함하는 제품이 제공된다. 다른 예로서는, 상기 용기는 적합한 오리피스 크기를 갖는 튜브, 예를 들면 연장된 단부 튜브, 파우치, 팩킷 또는 압착 병일 수 있으며, 이들은 임의의 적합한 재료, 예를 들면 강성 플라스틱 또는 가요성 플라스틱으로 제조될 수 있다.
- [0125] 사용 지침서는 팜플렛, 제품의 포장부에 부착되거나 이와 결합된 라벨의 형태로 존재할 수 있다.

- [0126] 사용 지침서는 환자가 음경을 직접 상태로 유지시키고, 도관을 개방 상태로 유지하고, 의약 용기를 도관 내로 도입시키지 않고 조성물을 성교하기 약 5-30분 전에 주상와에 위치시키게 함으로써 본 발명의 조성물을 조루증을 앓고 있는 환자의 음경의 도관에 투여하도록 제공된다. 인쇄된 사용 지침서는, 그것이 본 발명에 따라 조루증을 치료하는 방법을 설명하므로, 본 발명의 조성물과 기능적으로 관련이 있다. 이와 같은 사용 지침서는, 조성물이 임의의 특정 용도에 대해 승인될 수 있기전에 담당 국가적 규제 기관, 예를 들면 미합중국 식약청에 의해서 시판용으로 승인되어야 한다는 점에서 본 발명의 중요한 특징이다. 이러한 절차의 일부분은, 최종적으로 판매되는 약제 조성물에 첨부될 라벨을 제공하는 것을 포함한다. 이러한 라벨은 조성물의 정의 및 기타 항목, 예를 들면 임상학적 약리 특성, 작용 메카니즘, 약물 내성, 약물동력학적 특성, 흡수율, 생체이용율, 금기증 등을 포함할 것이나, 라벨 지침서에는 필요 용량, 투여 및 사용법도 제공될 것이다. 따라서, 본 발명의 조성물과 적절한 치료 지침서가 있는 디스펜서의 조합은, 일단 환자에게 시판된 후에 약물의 적절한 사용을 위해서 중요하다. 이와 같은 치료 지침서에는 전술한 바와 같은 치료 방법에 따른 사용 방법이 설명되어 있을 것이다.
- [0127] 주상와는 반고체 약물을 수용하고 유지하도록 적합하게 구성된 자연적으로 확장된 챔버이다. 본 발명의 조성물과 같은 반고체 약물을 도관 내로 위치시키는 경우 이러한 공간의 좁아진 출구, 즉 도관 및 요도에서 흐름에 대한 저항이 보다 높아진다. 흐름에 대한 저항은 상기 경로의 단면적과 경로 길이의 곱에 비례한다. 따라서, 적합하게 선택된 점도를 갖는 반고체 의약은 자연적으로 상기 오목부(*fossa*) 내에 유지되는데, 이것은 혈관확장제 등과 같은 활성 성분의 흡수를 촉진시킨다. 조성물의 점도는 적합하게는 약 5,000 cps 내지 약 20,000 cps, 바람직하게는 약 7,000 cps 내지 약 13,000 cps의 범위이다. 바람직한 구체예에서, 조성물의 점도는 적용된 조성물의 약 90% 내지 약 99%가 약 30분 이하 동안 주상와 내에 유지되도록 선택된다. 보다 바람직하게는, 적용된 조성물의 약 93% 내지 약 98%, 임의적으로는 98% 초과가 약 30분 이하 동안 주상와 내에 유지된다.
- [0128] 단위 용량 제제 중 활성 성분의 양은 특정 용도 및 혈관작용성 프로스타글란딘의 효능에 따라 0.01 mg 내지 1 g 으로 조정될 수 있다. 예를 들면, 혈관작용성 프로스타글란딘이 프로스타글란딘 E₁인 경우에, 약 0.05 mg 내지 약 0.8 mg의 프로스타글란딘 E₁, 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 약 0.5 mg의 프로스타글란딘 E₁이 존재하며, 또 다른 구체예에서는 약 0.1 mg 내지 약 0.3 mg의 프로스타글란딘 E₁이 존재한다. 필요에 따라서, 조성물은 다른 상용가능한 치료제, 예를 들면 피페라지닐 퀴나졸린 항고혈압제를 추가로 함유할 수 있다.
- [0129] 반고형의 혈관작용성 프로스타글란딘 조성물은 성교 약 2 내지 30분 전에, 바람직하게는 성교 약 10 내지 20분 전에 음경의 주상와에 적용되어야 한다.
- [0130] 다르게 명시되지 않는 한, 각 조성물은 각각의 지시된 성분을 통상적인 방식으로 함께 혼합시킴으로써 제조된다.
- [0131] 실시예 1
- [0132] 예시 조성물
- [0133] 예시 조성물 A는 하기한 대로 제조하였다. 5부(part)의 에틸 알코올 중에 0.4부의 프로스타글란딘 E₁ (알프로스타딜 USP)을 용해시킴으로써 파트 A를 형성하였다. 다음으로, 2.5부의 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트에 이어 5부의 에틸 라우레이트를 알코올-프로스타글란딘 E₁ 용액 내로 혼합시켰다.
- [0134] pH 5.5의 물/완충제 용액으로부터 출발하여 파트 B를 제조하였다. 충분한 일수소화 인산칼륨을 정제수에 첨가하여 0.1M 용액을 형성함으로써 상기 물/완충제 용액을 제조하였다. 강 염기 용액(1N의 수산화나트륨) 및 강산(1N의 인산)을 사용하여 물/완충제 용액의 pH를 5.5로 조정하였다. 완충제 용액은 전체 조성물의 약 80부를 나타내었다. 본원에서 명시된 모든 부는 중량부를 의미한다.
- [0135] 상기 완충제 용액에 0.5부의 에틸 라우레이트를 첨가하였다. 그런 다음, 로커스트 빈 검(분말 형태의)을 완충제 용액 중에 분산시키고, 균질기를 사용하여 균질화시켰다. 하기 표 1에는 성분 리스트가 기재되어 있다.
- [0136] 생성되는 조성물은 패취 및 접착 스트립과 같은 보조 장치를 필요로 하지 않고 피부에 적용하기에 적합한, 퍼바를 수 있는 타입의 반고형물이었다. 상기 조성물은 외관상 균일하며 분리에 대해서도 저항성이 있었다.

[0137] 표 1: 국소 프로스타글란딘 E₁ 조성물

[0138]

성분 (중량%)	A	B	C	D	E	F	G	H	L
미리수화시킨 로커스트 빈 검	3	3	3	3	3	3	3	-	-

미리수화시킨 개질된 구아르 검	-	-	-	-	-	-	-	3	3
물/완충제 (pH 5.5)	81	81	81	81	81	81	81	81	81
수크로오스 스테아레이트	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	-	-
프로스타글란딘 E ₁	0.1	0.2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.4	0.3	0.3
DDAIP	5	5	5	5	5	5	5	2.5	2.5
에탄올	5	5	5	5	5	5	10	5	5
에틸 라우레이트	5	5	5	5	5	5	-	3	3
리도카인	-	-	-	-	-	-	-	3	2.5

[0139] 또 다른 예시 조성물 B 내지 H를 상기 표 1에 기재된 성분을 사용하여 동일한 방식으로 제조하였다. 상기에서 주지된 바와 같이, 조성물 H와 같은 다른 구체예에서, 상기 조성물은 개질된 다당류 검, 적합하게는 개질된 갈락토만난 검, 예컨대 개질된 구아르 검을 포함할 수 있다. 다르게는, 폴리아크릴산 중합체가 다당류 검 대신에 사용될 수 있다.

[0140] 예시 조성물 L은 사정 잠복기간을 연장시키는 양의 국소 마취제, 본 실시예에서는 조성물의 전체 중량을 기준으로 2.5%의 리도카인을 포함하는 적당한 조성물을 예시한다.

[0141] 실시예 2

[0142] 리도카인을 함유하는 조성물의 소규모 안전도 스크리닝 연구

[0143] 8명의 피검체를 환자 선택 및 배제 기준을 기초로 6주의 단일 맹검 연구를 위해 선택하였다. 선택 기준은 다음과 같다: 20 내지 55세의 남성으로서, 3개월 초과와 기간 동안 PE를 호소하였으며, 2분 미만의 사정 잠복기간을 가지고/가지거나, 안정적인 이성과의 관계에서 성교시에 50% 미만의 성적 만족율을 나타내며 주당 1회 이상의 성교를 갖는 남성. 배제 기준은 다음과 같다: 생식기관을 포함하는 비정상적인 신체 검사, 비정상적인 혈액 프로파일 또는 시험, 비정상적인 간 및 신장 기능을 보이는 실험실 시험 결과, 비정상적인 테스토스테론 및 프로락틴 수준, 전립샘염, 요도염 또는 부고환염과 같은 비뇨생식관 감염, 신경계 장애, 또는 성 행위에 영향을 미칠 수 있는 임의의 항우울제의 투여, 및 심리적 지지를 요하는 명백한 심리학적 문제, 알코올 또는 약물 남용, 고혈압, 심근경색증, 심장 기능상실 또는 6개월 내의 앙기나(angina).

[0144] 환자들은 임상을 위해 총 4회로 방문했다: 스크리닝을 위한 방문 (약물 투여 2주 전), 제 1회 방문 (약물 투여 시작), 제 2회 방문 (약물 투여 3주 후), 및 제 3회 방문 (약물 투여 6주 후). 첫 두 주에, 치료 전 사정 잠복기간(ELT)을 측정하였다 (2회 이상 측정). 환자 각각에게, 각각의 디스펜서가 1mg의 프로스타글란딘 E₁을 함유하는 알프로스타딜 크림의 2회 디스펜서를 제공하였다. 각 디스펜서는 용량당 약 0.3mg을 함유하는 3개의 용량을 제공할 수 있었다. 환자에게 크림을 성교 5 내지 20분 전에 음경 끝(즉, 도관내로)에 국소적으로 투여하도록 지시했다.

[0145] 주요한 효능 변수는 스태워치를 사용하여 측정한 ELT였다. 환자의 만족도는 환자 다이어리에 기록하였다. 환자에게 필요에 따라 본 연구 의약을 적용하였으나, 이들에게 24시간 내에 약 0.3mg의 1회 초과 용량을 그리고 1주일 내에 1회 미만의 용량을 사용하지 않도록 지시하였다. 연구의 마지막 무렵에, 조사자들은 사정 잠복기간, 성적 만족도 평가, 전체 효능 평가 및 부작용 기록을 기초로 본 연구 의약의 효능 및 안전도를 분석하였다. 사정 잠복기간이 2분 초과로 연장되면 임상적으로 효과적인 것으로 간주되었다. 피검체 그룹에 관한 일반적인 데이터가 하기 표 2에 요약되어 있다.

[0146] 표 2: 일반적인 인구통계학적 데이터

[0147]

	범위	평균
연령	25 내지 64세	41.25세
체중	62 내지 79 kg	67.38 kg
키	163 내지 187 cm	169.25 cm
알콜 이력	5 (62.50 %)	
흡연 이력	3 (37.50 %)	

[0148] 피검체의 PE 이력은 하기 표 3에 요약되어 있다.

[0149]

표 3: PE 이력

[0150]

피검체	PE 지속기간 (개월수)	ELT (초)	성교 빈도수 (주 당)	PE 빈도수 (%)	이전 치료법	병인
1	14	NA	0-1	50	50mg 실테나필	정신적
2	26	30-60	1.5	50	24-50mg 실테나필	정신적
3	3	60	2	40	없었음	정신적
4	180	180	2	50	한약	ED에 의해 동반됨
5	52	20-30	1-2	100	50mg 실테나필	기질적
6	3	30	2	30	없었음	ED에 의해 동반됨
7	19	60	1-2	33	25mg 실테나필	ED에 의해 동반됨
8	12	30-60	1	50	25-50mg 실테나필	ED에 의해 동반됨

[0151]

하기 표 4에는, 환자 대 환자를 기초로 한 결과가 기재되어 있다. 그룹 내에서의 기준선에서의 평균 ELT(\pm SE) 및 투여후의 평균 ELT(\pm SE)는 각각 1.03 ± 0.19 분 및 1.39 ± 0.39 분이었다 ($p > 0.05$). 8명의 환자중 4명에서는 ELT가 전혀 변화되지 않았다. 크림 투여후 단 1명의 환자만이 2분이 넘는 평균 ELT를 나타냈는데, 이는 2분에서 4분으로 개선되었다. 신체 검사로부터, 기준선과 연구 종료점 사이에서 어떠한 현저한 변화도 확인되지 않았다. 환자에게서 발생하는 모든 부작용은 미약한 수준이어서, 어떠한 의료적 처리도 필요하지 않았다. 연구 마지막에, 안전도 분석으로부터 조루증 치료를 위한 본 연구 의약을 적용하는 것이 안전함이 밝혀졌다. 작은 환자 집단에서는, 확인된 ELT의 현저한 증가에 관한 어떠한 결론도 얻어지지 않았다.

[0152]

표 4: 알프로스타딜 연구(0.3mg/용량)에 대한 개별적 결과

[0153]

피검체	연령	투여전 ELT (분)	투여후 ELT (분)	부작용
1	64	1	1	경미한 배뇨통증
2	45	1	1	경미한 배뇨통증
3	27	0.5	1	경미한 배뇨통증
4	44	2	4	-
5	25	1.2	1.3	-
6	39	0.5	0.8	-
7	46	1.5	1.5	경미한 배뇨통증
8	40	0.5	0.5	경미한 배뇨통증
	평균	1.03	1.39	
	SD	0.54	1.10	$p > 0.05$
	SE	0.19	0.39	

[0154]

실시예 3

[0155]

알프로스타딜 및 리도카인을 포함하는 조성물을 이용한 임상 연구

[0156]

44명의 환자 그룹, 이 중 43명이 본 연구를 완료한 환자 그룹을 이용하여 보다 대규모의 임상 연구를 수행하였다. 일반적인 인구통계학적 데이터가 하기 표 5에 기재되어 있다.

[0157]

단위 용량 디스펜서가 본 연구에 사용되었다. 75mg 크림 중에 0.4% 알프로스타딜 (300 mcg)/리도카인(2.5%)을 함유하는 디스펜서 내용물을 매회 적용하였다. 의약의 2회 연속 투여 사이에는 최소 24시간 간격이 필요하였다. 환자들에게는 본 의약을 일주일에 2회 이상 적용하도록 하였다.

[0158]

표 5: 일반적인 인구통계학적 데이터

[0159]

	범위	평균
연령	21 내지 53세	37세

체중	60 내지 100 kg	74.16 kg
키	159 내지 185 cm	172.93 cm
알콜 이력	15 (34 %)	
흡연 이력	4 (18 %)	

[0160] 첫 두 주째에, PE 기준선 사정 잠복시간(ELT)을 수집하였다 (> 2회). 환자 모두에게 최소 4회 용량의 크림을 제공하였다. 환자에게 성교 5 내지 20분 전에 음경 끝(즉, 도관 내로)에 크림을 국소적으로 투여하도록 지시하였다. 주요 효능 변수는 스태트워치를 사용하여 측정된 ELT였다. 환자와 환자 파트너 모두의 만족도를 기록하였다. 임상적 효능은 환자 다이어리에 기초하여 의사에 의해 평가되었다.

[0161] 피검체 그룹에 관한 일반적인 데이터가 하기 표 6에 요약되어 있다.

[0162] 표 6: PE 이력의 요약

[0163]

		환자수	%
병에 걸린 요인			
유형	후천적 획득	27	61.4
	성인기 이후	17	38.6
	환경적 요인	7	9.1
	일반적 요인	37	84.1
병인적 분류	기질적	7	15.9
	정신적	29	65.9
	ED에 의해 동반됨	8	18.18
	기타	0	0

[0164] 피검체의 PE 이력은 하기 표 7에 요약되어 있다.

표 7: PE 이력

[0165]

피검체	PE 지속기간 (개월수)	ELT (초)	성교 빈도수 (주 당)	PE 빈도수 (%)	유형	이전 치료법	병에 걸린 요인 (morbidity)	병인
1	24	80	1	95	일반적		후천적 획득	정신적
2	6	50	3-4	100	일반적		성인기 이후	정신적
3	38	30	1	90	일반적	트라조돈 50mg bid	후천적 획득	정신적
4	8	0	2	100	일반적		성인기 이후	정신적
5	36	90	2	90	환경적	트라조돈 50mg bid	후천적 획득	정신적
6	16	70	3	85	환경적		후천적 획득	정신적
7	48	30	1	100	일반적	바이올레 20mg qd	후천적 획득	정신적
8	24	40	3	80	환경적		성인기 이후	정신적
9	8	15	4	100	일반적		후천적 획득	정신적

[0166]

10	9	20	3	90	일반적		후천적 획득	정신적
11	96	80	1	100	일반적		후천적 획득	혼합형
12	72	0	1	100	일반적		후천적 획득	정신적
13	62	50	1	95	일반적		후천적 획득	혼합형
14	10	45	4	90	일반적		성인기 이후	정신적
15	36	75	1	85	일반적		후천적 획득	혼합형
16	16	30	2	75	일반적		후천적 획득	정신적
17	10	70	5	70	일반적		후천적 획득	정신적
18	30	35	1-2	85	일반적		후천적 획득	정신적
19	120	70	1-2	80	일반적		후천적 획득	혼합형

20	36	30	1	100	일반적		후천적 획득	정신적
21	180	60	1-2	80	일반적		성인기 이후	기질적
22	60	60	1	100	일반적		후천적 획득	기질적
23	165	90	2	80	일반적		성인기 이후	정신적
24	120	90	3	100	일반적	한약	성인기 이후	기질적
25	120	120	1	100	일반적		성인기 이후	기질적
26	60	60	1	100	일반적		후천적 획득	기질적
27	96	90	2	100	일반적		성인기 이후	기질적
28	48	30	3	100	일반적		성인기 이후	정신적
29	72	60	3	50	환경적		성인기 이후	정신적
30	96	120	2	50	환경적	한약	성인기 이후	정신적
31	180	120	1-2	90	일반적	한약	성인기 이후	기질적
32	36	60	2	100	일반적	한약	성인기 이후	정신적
33	48	60	3	100	일반적		성인기 이후	정신적
34	84	60	2	100	일반적		성인기 이후	정신적
35	38	60	1	80	일반적	한약	후천적 획득	정신적
36	85	60	0-1	95	일반적		후천적 획득	정신적
37	2	30	0.5	100	일반적		후천적 획득	ED에 의해 동반됨
38	9	30	2	100	일반적		후천적 획득	정신적
39	42	45	2	90	일반적		후천적 획득	ED에 의해 동반됨
40	8	60	2	100	일반적		후천적 획득	ED에 의해 동반됨
41	6	60	3	70	일반적	성교 전에 클로미프라민 25mg	후천적 획득	정신적
42	11	30	2	100	일반적	성교 전에 클로미프라민 25mg	성인기 이후	정신적
43	32	20	2	100	일반적		후천적 획득	정신적
44	144	0	0-1	100	환경적		후천적 획득	ED에 의해 동반됨

[0167]

알프로스타딜/리도카인 크림 처리 그룹에서, 기준선 및 투여 후 평균 (\pm SE) ELT는 0.89 ± 0.08 분 및 3.12 ± 0.36 분이었는데, 순 증가는 2.23 ± 0.36 분 ($p < 0.001$)이었다. 하기 표 8에는 그 결과가 초 단위로 표시되어 있다. 모든 환자의 53.5% (23/43)에서의 ELT는 2분 초과로 증가하였다. 환자 및 이들 파트너의 성적 만족도는 72.1% (31/43) 및 67.4% (43/29)이었다. 연구자들에 의해 평가된 임상적 효능은 72.1%이었다. 보고된 모든 부작용은 미약하였으며, 이들은 일반적으로 일시적인 국소 울혈 통증 또는 발열이었다.

[0168]

표 8: 사정 잠복기간(초)

피검체	ELT (초) 투여 전	ELT (초) 투여 후	연장된 시간 (초)
1	80	80	0
2	50	300	250
3	30	45	15
4	0	150	150
5	90	110	20
6	70	455	385
7	30	225	195
8	40	45	5
9	15	210	195
10	20	290	270
11	80	145	65
12	0	110	110
13	50	50	0
14	45	360	315
15	75	180	85
16	30	60	30
18	35	195	160
19	70	90	20
20	30	30	0
21	60	60	0
22	60	60	0
23	90	90	0
24	90	90	0
25	120	600	480
26	60	120	60
27	80	90	0
28	30	30	0
29	60	60	0
30	120	300	180
31	120	300	180
32	60	120	60
33	60	120	60
34	60	90	30
35	54	505	451
36	51	299	248
37	30	375	345
38	30	146	116
39	35	409	374
40	60	206	146
41	71	372	301
42	26	141	115
43	16	109	93
44	0	329	329
평균	53.3	189	136
표준 편차	30.8	142.0	140.2

[0169]

[0170]

환자의 성적 만족 비율에 대한 치료 효과는 다음과 같다: 현저히 개선됨, 9명의 환자(20.93%); 개선됨, 22명의 환자(51.16%); 변화없음, 12명의 환자(27.91%). 환자 파트너의 성적 만족 비율에 대한 치료 효과는 다음과 같다: 현저히 개선됨, 9명의 환자(20.93%); 개선됨, 20명의 환자(46.51%).

[0171]

전체 효능을, 2분 이상으로의 사정 잠복기간의 연장, 및 성적 만족 비율의 현저한 개선 또는 개선으로서 정의하였다. 24명(24/43)의 환자는 상기 기준 모두를 충족하였고, 55.8%의 임상 효능을 나타냈다.

[0172]

내과의들은 임상 효능을 62.79%(연구를 완료한 43명의 환자중 27명)로서 평가하였다. 본 연구를 완료한 43명의 환자중 31명(72%)이, 본 연구 의약을 투여하였더니 이들의 조루증이 개선되었음을 진술하였다.

[0173]

표 9: 결과 요약

2분 초과 의 사정 잠복기간	58.14 %
환자 의 성적 만족 비율	72.09 %
환자 파트너 의 성적 만족 비율	67.44 %
전체 효능	55.80 %
연구자에 의한 임상 효능평가	62.79 %
환자에 의한 전체 효능 평가	72.09 %

[0174]

[0175]

실시예 4

[0176]

디클로닌을 포함하는 예시 조성물

[0177]

예시 조성물 PDC1을 하기한 대로 제조하였다. 5부(part)의 에틸 알코올 중에 0.4부의 프로스타글란딘 E₁ (알프로스타딜 USP)을 용해시킴으로써 파트 A를 형성하였다. 다음으로, 0.5부의 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트 HCl에 이어 2.5부의 에틸 라우레이트 및 국소 마취제를 알코올-프로스타글란딘 E₁ 용액 내로 혼합시켰다.

[0178]

pH 5.5의 물/완충제 용액으로부터 출발하여 파트 B를 제조하였다. 충분량의 일수소화 인산칼륨을 정제수에 첨가하여 0.1M 용액을 형성함으로써 상기 물/완충제 용액을 제조하였다. 강 염기 용액(1N의 수산화나트륨) 및 강 산(1N의 인산)을 사용하여 물/완충제 용액의 pH를 5.5로 조정하였다. 완충제 용액은 전체 조성물의 약 84부를 나타내었다. 대안적으로, 인산 및 수산화나트륨을 조성물의 pH를 조정하는데 사용하였다. 정제수를 처방대로 첨가하였다. 본원에서 명시된 모든 부는 조성물의 전체 중량을 기준으로 한 중량부를 의미한다.

[0179]

상기 완충제 용액에 0.5부의 에틸 라우레이트를 첨가하였다. 그런 다음, 미리수화시킨 개질된 구아르 검(분말 형태의)을 완충제 용액 중에 분산시키고, 균질기를 사용하여 균질화시켰다. 하기 표 10에는 성분 리스트가 기재되어 있다.

[0180]

생성되는 조성물은 패취 및 접착 스트립과 같은 보조 장치없이 피부에 적용하기에 적합한, 퍼바를 수 있는 타입의 반고형물이었다. 상기 조성물은 외관상 균일하며 분리에 대해서도 저항성이 있었다.

[0181]

표 10: 국소 프로스타글란딘 E₁ 및 디클로닌 조성물

성분 (wt%)	PDC1	PDC2	PDC3	PDC4	PDC5	PDC6	BLC2	BLC3
미리수화시킨 개질된 구아르 검	3	3	3	3	3	3	3	3
물/완충제 (pH 5.5)	81	81	81	81	81	81	81	81
프로스타글란딘 E ₁	0.4	0.4	0	0.4	-	-	-	-
디클로닌 HCl	0.5	1.0	1.0	-	-	1.0	-	-
리도카인	-	-	-	-	-	-	5.0	5.0
DDAIP HCl	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	-	2.5	-
에탄올	5	5	5	5	5	5	5	5
에틸 라우레이트	3	3	3	3	3	3	3	3

[0182]

[0183]

추가 의 예시 조성물을 상기 표 10에 기재된 성분을 사용하여 동일한 방식으로 제조하였다. 또한, 낮은 농도의 구아르 검 및 DDAIP HCl을 갖는 조성물이 또한 효과적임을 확인하였다; 하기 표 11 참조.

[0184]

표 11: 추가 의 국소 프로스타글란딘 E₁ 및 디클로닌 조성물

성분 (wt%)	DD1	DD2	DD3	DD4	DD5	DD6	DC1	DC2
미리수화시킨 개질된 구아르 검	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
프로스타글란딘 E ₁	0.4	0.4	0	0.4	0	0	0	0
디클로닌 HCl	0.5	1.0	1.0	0	0	1.0	0	0
리도카인	0	0	0	0	0	0	5.0	5.0
DDAIP HCl	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0.5	0
에탄올	5	5	5	5	5	5	5	5
에틸 라우레이트	3	3	3	3	3	3	3	3

[0185]

[0186]

인산 및 수산화나트륨을 조성물의 pH를 조정하는데 사용하였다. 정제수를 처방대로 첨가하였다.

[0187] 실시예 5

[0188] 디클로닌 조성물을 사용한 임상 연구

[0189] 조루증의 치료에서 PGE₁ 및 국소 마취제를 포함하는 국소 조성물의 효과를 이중 맹검의 교차 및 무작위 임상 연구로 연구하였다. 30명의 환자를 환자 선택/배제 기준을 기초로 선택하였다. 환자의 일반적 기능 및 성 기능 데이터의 수집 및 평가가 포함된 스크리닝을 제작한 후에, 환자들에게서 4주간의 이중 맹검 연구를 시작하였다. 본 연구 동안에 2회의 추가 방문(약물 투여 2주 후 및 4주 후 끝무렵에)을 준비하였다. 연구자들은 스태프 위치를 사용한 사정 잠복기간(ELT)에서의 변화, 환자 및 환자 파트너의 성적 만족 비율, 및 보고된 부작용에 기초하여 임상 효능 및 안전도를 평가하였다. 본 연구 동안 각각의 환자에게 알프로스타딜 크림 치료를 8회 적용하였다. 임상 샘플은 넥스메드 파마슈티컬스, 리미티드(NexMed Pharmaceuticals, Ltd., Zhong Shan)로부터 제공되었다. 환자에게, 필요에 따라 사용되는 기재 상에서의 디스펜서로 포장된 연구 의약을 적용하였다. 그러나, 환자에게 24시간의 기간 동안 1회 초과 용량 또는 1주일 동안 1회 미만의 용량을 사용하지 않도록 지시하였다. 연구가 진행 중인 환자에게는 PE에 대한 다른 치료를 사용하지 않게 하였다. 기타 질병에 대한 치료는 지속될 수 있었다. 모든 환자에게 환자 다이어리에 성 행위를 기록하게 하였다.

[0190] 각각의 환자는 임상을 위해 총 4회로 방문했다: 스크리닝을 위한 방문 (약물 투여 2주 전), 제 1회 방문 (약물 투여 시작), 제 2회 방문 (약물 투여 2주 후), 및 제 3회 방문 (약물 투여 4주 후). 각각의 환자에게 2회 방문으로 활성 크림을 함유하는 총 8개의 디스펜서, 즉 제 1회 방문시 4개, 제 2회 방문시 4개를 제공하였다. PE 치료용의 국소 조성물의 안전도 및 효능을 평가하기 위한 약물 투여 후에 환자들을 돌려보냈다. 본 연구는 한 달 반 만에 완료되었다.

[0191] 환자에게 본 의약을 도관내로 적용하도록 지시하였다. "도관내로 적용한다 함"은 음경을 직접 상태로 유지하고 도관을 개방 상태로 유지하고, 의약 용기를 도관 내로 도입시키지 않고 의약을 주상와 내로 떨어뜨림으로써 음경 끝의 의약을 주상와 내로 적용함을 의미한다.

[0192] 환자 그룹에 대한 일반적인 특성이 하기 표 12에 기재되어 있다.

[0193] 표 12: 환자에 대한 일반적 데이터

	환자 수	%
연령 분포		
20-30	1	3.3
31-40	3	10.0
41-50	12	40.0
>50	14	46.7
알레르기 이력 Y/N	0/30	0/100
알코올 이력 Y/N	11/19	36.7/63.3
흡연 이력 Y/N	9/21	30/70
PE 지속기간(개월 수) 평균(최소, 최대)	49.1 (9,150)	
연령 범위(년): 평균(최소, 최대)	46.6 (28,62)	
키 범위(cm): 평균(최소, 최대)	174.4 (165.0,182.0)	
체중 범위(kg): 평균(최소, 최대)	75.9 (62.0,87.0)	

[0194]

[0195] 본 연구 그룹 중의 각 환자 특성이 하기 표 13에 기재되어 있다. 모든 환자들은 후천적 획득되었고 일반적 특징을 갖는 PE를 보유하고 있었다. 치료가 실시되기 전에 80초가 넘는 ELT를 갖는 환자는 없었다; PE의 발현 빈도수는 80 내지 100% 범위였다.

[0196] 표 13: PE 이력 (모든 환자의 경우 PE 유형은 일반형이었고 후천적 획득에 의해 병에 걸리게 되었음)

피검체	PE 지속기간 (개월수)	치료전 ELT(초)	성교 횟수 (주 당)	PE 빈도수(%)	이전 치료법	병인
1	56	63	1	80		정신적
2	64	70	1-2	90		정신적
3	21	36	1	90		정신적
4	30	9	0-1	100		ED 동반됨
5	49	51	1	100		정신적
6	9	79	2	80		정신적
7	25	70	1	90	트라조돈 50mg tid	정신적
8	150	48	0-1	100	한약	기질적
9	20	31	1	100		정신적
10	54	58	1-2	85	성교 30분전 클로미프라민 25 mg	정신적
11	16	54	1-2	95		정신적
12	113	3	1	100	한약	정신적
13	88	61	1-2	85		ED 동반됨
14	37	36	2	80		정신적
15	37	66	1-2	90		정신적
16	54	16	1	100		정신적
17	35	37	1	100		기질적
18	32	65	2	80		ED 동반됨
19	30	43	2	100	한약	정신적
20	48	58	1-3	95		기질적
21	35	65	1-2	80		정신적
22	57	80	1	90		ED 동반됨
23	74	35	1	100		정신적
24	22	43	1	100		ED 동반됨
25	18	70	2	100		정신적
26	49	69	1	80	한약	ED 동반됨
27	33	45	1-3	90		ED 동반됨
28	47	50	1	95		정신적
29	74	48	2-3	90	한약/주양양 약오(경구)	정신적
30	97	35	1	100	한약/주양양 약오	정신적

[0197]

[0198]

하나의 주요한 척도는 스태프위치를 사용하여 환자에 의해 측정된 ELT이었다. 각 치료법으로부터 얻어진 사정기간의 연장 효과는 치료전 ELT와 치료후 ELT 사이에서의 차이로 정의되었다. 각각의 환자에 대한 데이터가 하기 표 14에 기재되어 있다.

[0199] 표 14: ELT에 대한 사정기간의 연장 효과

환자	조성물							
	PDC1	PDC2	PDC3	PDC4	PDC5	PDC6	BLC2	BLC3
1	182	267	257	277	227	187	207	247
2	415	390	360	360	320	310	220	370
3	287	332	262	372	287	262	212	307
4	61	41	6	11	16	-4	-9	91
5	109	119	64	149	-1	4	4	59
6	221	301	186	211	151	121	102	171
7	170	185	60	220	190	150	100	190
8	81	38	26	56	-9	1	6	61
9	259	229	99	184	189	161	39	89
10	137	162	72	112	-8	-3	-8	112
11	286	326	246	326	256	206	186	296
12	177	217	117	197	142	117	117	187
13	249	199	269	259	194	219	269	259
14	159	84	59	74	12	34	9	84
15	104	134	129	104	-16	-9	-16	129
16	154	84	294	69	14	24	-16	134
17	63	53	13	33	23	33	23	43
18	155	165	105	115	5	25	5	95
19	247	167	92	147	12	13	16	207
20	292	242	202	252	157	182	152	232
21	225	175	135	155	115	135	125	175
22	80	60	10	30	30	60	10	85
23	195	35	275	160	-35	-35	-5	95
24	197	162	27	147	27	27	-3	157
25	240	160	90	195	30	140	0	110
26	181	161	111	171	11	51	21	101
27	450	375	345	445	280	305	185	335
28	275	260	200	210	160	180	120	230
29	102	127	112	67	7	2	62	172
30	100	105	155	140	15	10	15	75
합계	5853	5355	4378	5248	2801	2908	2148	4898
평균	195	179	146	175	93	97	72	163

[0200]

[0201]

하기 표 15 및 16에 결과가 요약되어 있다. 다양한 치료에 대한 순위는, 기준이 치료후 ELT이었는지, 또는 각 환자의 치료전 ELT, 또는 그룹의 치료전 ELT의 평균치(표 15 참조) 또는 2분을 초과하는 ELT(표 16 참조)를 나타내는 환자 비율을 기초로 계산된 연장을 사용하였는지와 무관하게 동일하였다. PGE₁을 포함하는 조성물을 사용하였더니 ELT가 최대로 연장되었으며, 이들 중에서도 디클로닌 및 PGE₁을 포함하는 조성물을 사용한 경우 ELT가 더 많이 연장되었다. PGE₁ (BLC3, PDC3 및 PDC6)없이 국소 마취제를 포함하는 조성물을 사용하였더니 아무 것도 함유하지 않은 대조군인 PDC5를 사용한 경우보다 ELT가 훨씬 더 연장되었다. 침투 향상제 DDAIP가 함유되면 PGE₁이 함유되지 않은 1% 디클로닌 조성물에 비해 다소 더 큰 효과가 나타났으나 PGE₁을 함유하지 않은 5% 리도카인 조성물을 사용하여 얻은 결과에서는 반대의 효과가 얻어졌다.

[0202]

표 15: ELT 결과의 요약

PGE1	조성물				치료후 ELT	연장	
	디클로닌	리도카인	DDAIP	라벨		환자내에서	환자간에서
0.40%	0.50%	-	있음	PDC1	245	195	195
0.40%	1.00%	-	있음	PDC2	229	180	179
0.40%	-	-	있음	PDC4	225	175	175
-	-	5.00%	없음	BLC3	213	163	162
-	1.00%	-	있음	PDC3	193	143	146
-	1.00%	-	없음	PDC6	150	100	97
-	-	-	있음	PDC5	141	91	93
-	-	5.00%	있음	BLC2	118	68	72

[0203]

표 16: 결과: 투여후 2분 초과 ELT를 갖는 환자 비율

	투여전 ELT	투여후 ELT	ELT의 연장 (초)	투여후 2분 초과 ELT를 갖는 환자 환자	%
PDC1	50	245	195	28	93.3
PDC2	50	229	179	24	80.0
PDC4	50	225	175	23	76.7
BLC3	50	213	162	22	73.3
PDC3	50	193	146	22	73.3
PDC6	50	150	97	14	46.7
PDC5	50	141	93	13	43.3
BLC2	50	118	72	11	36.7

변화 분석(ANOVA)으로부터 치료 조성물 사이를 변화시키는 것이 조성물내에서의 변화보다 더 현저하였음이 밝혀졌다. 이에 대해서는 하기 표 17을 참조하길 바란다.

표 17: ANOVA 결과

변화원	SS	Df	MS	F	P값	F 임계값
조성물 사이	450692.6625	7	64384.666	6.58407155	4.2E-07	2.049196
조성물 내	2268693.833	232	9778.8527			
합계	2719386.496	239				

다양한 치료법의 효과를 쌍별(pairwise) t-테스트를 사용하여 평가하였다. 분석 결과가 하기 표 18에 기재되어 있다.

표 18: 연장(ELT) 데이터의 t-테스트 분석 요약

성분				쌍별 t-테스트에 의한 평균 편차의 유의성 (P = 0.05)							
PGE1	디클로닌	리도카인	DDAIP	라벨	PDC5	PDC2	PDC3	PDC4	PDC6	BLC2	BLC3
0.4%	0.5%	-	있음	PDC1	SIG	NS	SIG	SIG	SIG	SIG	SIG
0.4%	1.0%	-	있음	PDC2	SIG	-	SIG	NS	SIG	SIG	NS
0.4%	-	-	있음	PDC4	SIG		SIG	-	SIG	SIG	NS
-	-	5.0%	없음	BLC3	SIG				SIG	SIG	NS
-	1.0%	-	있음	PDC3	SIG		-	SIG	SIG	SIG	NS
-	1.0%	-	없음	PDC6	SIG				-	SIG	SIG
-	-	-	있음	PDC5	-						SIG
-	-	5.0%	있음	BLC2	SIG						SIG

SIG: 유의함, NS: 유의하지 않음

2분을 초과하는 ELT를 나타내는 환자 비율을 카이 제곱(Chi Square) 분석하여, 이것이 치료 효과와 동일한 순위를 나타냄을 확인하였다 (하기 표 19 참조).

[0213]

표 19: 사정 잠복기간 (ELT) 데이터의 카이 제곱 분석의 요약

조성물				P값, 쌍별 카이 제곱 분석							
PGE ₁	디클로닌	리도카인	DDAIP	Label	PDC5	PDC2	PDC3	PDC4	PDC6	BLC2	BLC3
0.40%	0.50%	-	있음	PDC1	0.0002	0.222	0.080	0.519	0.012	0.001	0.135
0.40%	1.00%	-	있음	PDC2	0.010		0.584	0.559	0.184	0.020	0.781
0.40%	-	-	있음	PDC4	0.002				0.058	0.004	0.390
-	-	5.00%	없음	BLC3	0.020						
-	1.00%	-	있음	PDC3	0.039			0.260	0.432	0.071	0.787
-	1.00%	-	없음	PDC6	0.194					0.301	0.292
-	-	-	있음	PDC5							
-	-	5.00%	있음	BLC2	0.791						0.038

[0214]

[0215]

연구 마지막 무렵에, 본 연구 의약의 효능 및 안전도를 사정 잠복기간, 성적 만족 비율, 부작용 기록 등을 기초로 분석하였다. 1차 효능은 2분을 초과하는 사정 잠복기간과 함께, 개선되었거나 현저히 개선된 성적 만족 비율에서의 개선으로서 정의되었다. 2차 효능은 각각 사정 잠복기간과 성적 만족 비율(개선되거나 현저히 개선된)에 의해 평가되었다. 연구 마지막 무렵에, 임상적 효능 평가 및 안전도 분석을 30명의 평가가능한 환자에 대해 수행하였다. 투여후 환자의 성 행위에 대한 1차 효능 및 2차 효능(사정 잠복기간, 성적 만족도)에 대한 분석 결과가 하기 표 20에 기재되어 있다.

[0216]

표 20: 효능 결과(1차 효능에 의해 순위화된 환자 %)의 요약

	PDC1	PDC4	PDC2	BLC3	PDC3	PDC6	BLC2	PDC5
2분 초과 사정 잠복기간	93.3	76.7	80.0	73.3	73.3	46.7	36.7	43.3
성적 만족도	86.7	83.3	76.7	70.0	73.3	73.3	50.0	66.7
환자 파트너의 성적 만족도	80.0	80.0	73.3	63.3	70.0	70.0	56.7	66.7
1차 효능	83.3	77.0	70.0	67.0	63.0	53.0	40.0	36.7
성분								
PGE ₁	0.4%	0.4%	0.4%	-	-	-	-	-
디클로닌	0.5%	-	1.0%	-	1.0%	1.0%	-	-
리도카인	-	-	-	5.0%	-	-	5.0%	-
DDAIP	있음	있음	있음	없음	있음	없음	있음	있음

[0217]

[0218]

모든 환자가 본 연구를 완료하였다. 총 적용은 240회였다. 총 47회의 적용(19.6%)에 부작용이 포함되었다. 연구자들에 의해 확인된 모든 부작용은 본 연구 의약에 관련되어 있었다. 이들 중 45회(95.7%)에서의 부작용은 미약하였으며, 2회에서의 부작용은 중간 정도였다. 모든 부작용은 일시적이었다. 보고된 모든 부작용은 음경 통증, 요도 통증 또는 전립샘 통증이었다.

[0219]

시험된 조성물의 PE 치료에 대한 1차 효능의 순위는 높은 순에서 낮은 순으로 보면 다음과 같다:
PDC1>PDC4>PDC2>BLC3>PCD3>PDC6>BLC2>PDC5.

[0220]

효능 결과로부터, 각각 83%, 70% 및 77%로 PGE₁을 함유하는 PDC1, PDC2, PDC4의 효능이 PGE₁을 함유하지 않은 그 밖의 조성물의 효능보다 더 높음을 알 수 있다. 마취제 없이 PGE₁을 함유하는 PDC4의 효능은 77%인데, 이는 조루증 치료에 PGE₁이 유용함을 나타내는 것이다.

[0221]

PDC5는 DDAIP 및 크림의 베이스 물질만을 함유하는 블랭크 대조 조성물이다. 조루증 치료를 위한 PDC5의 효능이 가장 불량하다.

[0222]

활성 성분으로서 국소 마취제만을 함유하는 조성물 PDC3, PDC6, BLC2 및 BLC3의 효능은, 이들 국소 마취제 함유

조성물이 블랭크 대조 조성물인 PDC5의 1차 효능보다는 높다고 하더라도, PGE₁을 포함하는 조성물보다는 효능이 덜하였다. PGE₁은 함유하지 않고 국소 마취제를 함유하는 국소 조성물의 효능에 대한 경피 침투 향상제인 DDAIP의 효과는 사용된 마취제에 따라 달라지는 것으로 추측된다.

[0223] 0.5% 디클로닌 및 0.4% PGE₁을 함유하는 조성물 PDC1은 본 연구에서 최고 효능(83%)을 입증하였다. 1.0% 디클로닌 및 0.4% PGE₁을 함유하는 조성물 PDC2의 효능은 70%로 두번째로 높았다.

[0224] 실시예 5

[0225] 부피바카인 조성물을 사용한 임상적 연구

[0226] 무작위적인 이중 맹검의 위약 대조군을 사용한 임상 연구를 수행하였다. 환자들을 하기된 환자 선택/배제 기준에 따라 선택하였다. 환자 선택 및 배제 기준을 충족하는 총 90명의 환자를 연구를 위해 무작위적으로 그리고 비율에 맞게 나누었다. 연구 마지막 무렵에, 89명의 평가가능한 환자에 대한 임상 효능 평가 및 분석을 수행하였다.

[0227] 알려진 동의서 양식에 서명한 후에 스크리닝 양식을 완료하였다. 환자의 기준선 데이터의 수집 및 평가가 포함된 스크리닝 제작에서, 사정 잠복기간(ELT) 및 환자 만족 비율을 포함하는 기준선 데이터를 투여 전에 4회 이상 기록하였다. 스크리닝 기간 후에 환자에게서 4주간의 이중 맹검 연구를 시작하였다. 연구 동안 2회의 추가 방문(약물 투여 2주 후 및 4주 후의 끝무렵)이 준비되었다.

[0228] 하기 표 21에는 위약 조성물, 및 조성물의 전체 중량을 기준으로 0.4중량%의 프로스타글란딘 E₁ 및 0.75중량%의 부피바카인 HCl이 포함된 시험 조성물의 성분이 기재되어 있다.

[0229] 표 21:

위약, 및 프로스타글란딘 E₁/부피바카인 HCl 조성물

성분(중량%)	위약	시험 조성물
비린수화시킨 개질된 구아르검	2.5	2.5
프로스타글란딘 E ₁	0	0.4
부피바카인 HCl	0	0.75
DDAIP HCl	0.5	0.5
에탄올	5	5
에틸 라우레이트	3	.3

조성물의 pH를 조정하기 위해 인산 및 수산화나트륨을 사용하였고, 정제수를 처방대로 첨가하였다.

[0230]

[0231] 위약 그룹과 본 연구 그룹 사이에서 1차 효능에 대해 현저한 차이가 확인되었다. 이러한 현저한 차이는 위약 그룹과 연구 그룹 사이에서의 ELT, 및 환자 파트너의 만족 비율에 대해 확인되었다. 위약 그룹과 연구 그룹 사이에서의 만족 비율에 대해서는 어떠한 현저한 차이도 확인되지 않았다.

[0232] 1차 효능에는 스태워치를 사용하여 측정한, 질내 삽입에서부터 사정까지의 사정 잠복기간, 환자 및 환자 파트너 모두의 만족도, 2분 초과 사정 잠복기간으로서 해석되는 불안 점수 및 임상 효능, 및 스크리닝 기간 동안 20% 넘게 증가하는 성적 만족율의 측정치가 포함되었다.

[0233] 적어도 3개월 기간 동안 조루증을 앓는 이력을 지닌 환자가 선택/배제 환자 기준을 기초로 선택되었다. 총 90명의 환자가 등록되었고 연구 그룹으로 나누어졌다. 신체 검사에서, 90명의 환자 전원에게서 기준선에서의 어떠한 비정상적 신체 검사 결과가 확인되지 않았다. 단 1명의 환자가 배제되었고, 다른 환자들은 본 연구의 추가 참여로부터 누락되지 않았다. 89명의 환자가 본 연구를 완료하였다. 환자에 대한 일반적인 인구통계학적 데이터가 하기 표 22에 기재되어 있다.

[0234]

표 22: 환자에 대한 일반적인 인구통계학적 데이터

	범위	평균
연령 분포	27-62	43
체중 분포	62-90 kg	73 kg
신장 분포	159-185 cm	174 cm
PE 지속기간 (개월수)	3 - 135	31

알레르기 이력: 2(페니실린 1, 술폰아미드 1)

알코올 이력 : 44 (48.9%)

흡연 이력 : 37 (41.1%)

약물 남용 이력 : 0

[0235]

[0236]

환자의 PE 치료 이력을 약물 치료 및 비약물 치료 카테고리를 기초로 요약하였다. 90명의 환자중 18명(20%)이 약물 치료를 수락하였으며, 비약물 치료법을 수락한 환자는 아무도 없었다.

[0237]

환자의 비-PE 질병 이력이 하기 표 23에 요약되어 있는데, 여기에는 5개의 가장 빈번한 질환을 갖는 환자의 수가 기록되어 있다.

[0238]

표 23: 환자의 비-PE 질환 이력

평가가능한 환자	환자수	%
	90	100
심장혈관계	3	3.33
내분비계	2	2.22
위장관계	1	1.11
비뇨계	1	1.11
면역계	1	1.11

[0239]

[0240]

선택 기준은 다음과 같았다: 20 내지 60세의 남성으로서, 이들의 성 생활이 PE의 영향을 받는다고 호소하였으며, 2분 미만의 사정 잠복기간을 가지고/가지거나, 50% 미만의 성적 만족도를 나타내며, 안정한 이성과의 관계가 존재하며, 주당 1회 이상의 성교를 갖는 남성.

[0241]

배제 기준은 다음과 같다: 생식기관을 포함하는 비정상적인 신체 검사, 비정상적인 혈액 프로파일 또는 시험, 비정상적인 간 및 신장 기능을 보이는 실험실 시험 결과, 비정상적인 테스토스테론 및 프로락틴 수준, 전립샘염, 요도염 또는 부고환염과 같은 비노생식관 감염, 신경계 장애, 및 성 행위에 영향을 미칠 수 있는 임의의 항우울제의 투여 및 심리적 지지를 요하는 명백한 심리학적 문제, 알코올 또는 약물 남용, 고혈압, 심근경색증, 심장 기능상실 또는 이전 6개월 내의 양기나(angina).

[0242]

환자들은 임상을 위해 총 4회로 방문했다: 스크리닝을 위한 방문 (본 연구 의약의 투여 2주 전), 제 1회 방문 (본 연구 의약의 투여 시작), 제 2회 방문 (본 연구 의약의 투여 2주 후), 및 제 3회 방문 (본 연구 의약의 투여 4주 후).

[0243]

각각의 환자에게 제 1 및 제 2회 방문시에 매회 방문에 대해 4회씩 본 연구 의약을 총 8회 용량으로 투여하였다. 환자를 투여 후 다시 방문하게 하여 조루증 치료용 조성물의 안전도 및 효능을 확인하였다. 환자에게 약물을 도관내로 적용하였다. 본 연구는 2달 만에 완료되었다. 환자들에게 본 연구의 진행 동안 다른 질병에 대한 치료는 지속할 수 있으나 조루증에 대한 다른 치료는 병행하지 않게 하였다. 모든 환자에게 환자 데이터리에 이들의 성 행위를 기록하게 하였다.

[0244]

본 연구 의약의 매회 투여 사이에는 최소 24시간 간격이 필요하였다. 환자에게 본 연구 의약을 1주일당 1회 이상 적용하게 하였다. 환자들은 사용하지 않은 본 연구의 임상 공급물을 본 연구의 끝무렵에 진료소로 반환하였다.

[0245]

1차 효능은, ELT의 2분 이상으로의 연장과 동시에, 성적 만족 비율의 20%까지의 개선(성적 만족도로서 정의된 투여후 만족도는 개선되거나 현저히 개선됨)으로서 정의되었다. 2차 효능은 ELT 및 성적 만족 비율로 평가하였다. 환자 파트너의 성적 만족도 또한 평가하였다. 임상 유효성은 2분 이상으로 연장된 사정 잠복기간으로서 간주되었다. 임상 유효성은 20%까지 개선된 성적 만족 비율로서 간주되었다. 4회 이상의 투여를 완료한 환자들이 효능 평가에 포함되었다.

[0246] 표 24: 사정 잠복기간

	평가가능한 환자	투여전 사정 잠복기간	투여후 사정 잠복기간	ELT + SD 의 평균 연장	t	p
위약	30	65	115	49.9±47.0		
시험	59	77	209	130.1±86.8	4.72	<0.001

[0247]

[0248] 위약 조성물을 투여한 환자 그룹(위약 그룹)과, 0.4중량%의 프로스타글란딘 E₁ 및 0.75중량%의 부피바카인 HCl 을 포함하는 조성물을 투여한 환자 그룹(연구 그룹) 사이에서 ELT에 대해 현저한 차이가 확인되었다. 이에 대해서는 상기 표 24를 참조하기 바란다. 보고된 성적 만족도를 분석한 결과가 하기 표 25에 요약되어 있다.

[0249] 표 25: 성적 만족도

		위약 그룹 환자 %		연구 그룹 환자 %		X ²	p
평가가능한 환자	성적 만족 비율의 개선	30	100	59	98.33		
환자	≥20%	17	56.67	45	76.27	3.62	0.057
	<20%	13	43.33	14	23.73		
환자 파트너	≥20%	14	46.67	46	77.97	8.87	0.003
	<20%	16	53.33	13	22.03		

[0250]

[0251] 그룹 A (위약 그룹)와 그룹 B (연구 그룹) 사이에서 환자의 성적 만족 비율에 대해서는 어떠한 현저한 차이도 확인되지 않았으나, 그룹 A (위약 그룹)와 그룹 B (연구 그룹) 사이에서 환자 파트너의 성적 만족 비율에 대해서는 현저한 차이가 확인되었다.

[0252] 1차 효능 결과가 하기 표 26에 기재되어 있다. 그룹 A (위약 그룹)와 그룹 B (연구 그룹) 사이에서 1차 효능에 대해 현저한 차이가 확인되었다.

[0253] 표 26: 효능 평가

		위약 그룹		연구 그룹		X ²	P
	평가가능한 환자	환자수	%	환자수	%		
1차 효능	2분 이상의 ELT	7	23.33	44	74.58	21.34	<0.001
		9	30.00	50	84.75	26.67	<0.001
	20% 이상의 환자에게서의 만족비율 개선	17	56.67	45	76.27	3.62	0.057
2차 효능	20% 이상의 환자 파트너에게서의 만족 비율의 개선	14	46.67	46	77.97	8.87	0.003

[0254]

[0255] 모든 효능 척도 분석을 기초로, 위약 그룹과 연구 그룹 사이에서 1차 효능, 및 ELT와 환자 파트너의 만족 비율에 대해서는 현저한 차이가 확인되었다. 그러나, 위약 그룹과 연구 그룹 사이에서 만족 비율에 대해서는 어떠한 현저한 차이도 확인되지 않았다.

[0256] 연구를 완료한 89명의 환자 중에서, 총 29명(32.58%)의 환자, 즉 위약 그룹에서 6명(20.00%)의 환자 및 연구 그룹에서 23명(38.98%)의 환자가 부작용을 경험하였다. 모든 부작용은 본 연구 의약과 관련되어 있었는데, 이는 본 연구자들에 의해 확인되었다. 위약 그룹과 연구 그룹 사이에서 부작용에 대해서는 어떠한 현저한 차이도 확인되지 않았다. 모든 부작용은 미약하고 일시적이었다. 부작용의 평균 지속기간은 18.85분이었다. 가장 긴 부작용 지속기간은 46.88분이었다. 보고된 부작용의 대부분은 음경, 요도 또는 전립샘의 통증 및 가려움이었다. 다른 부작용은 보고되지 않았다. 부작용이 하기 표 27에 요약되어 있다.

[0257]

표 27: 부작용

평가가능한 환자		합계		위약 그룹		연구 그룹		X ²	p
		N	%	N	%	N	%		
		89	98.89	30	33.7	59	66.29		
부작용	전체	29	32.58	8	20	23	38.98	3.26	0.071
	미약함	29	32.58	8	20	23	38.98	3.26	0.071
	중간정도	0	0	0	0	0	0		
치료가 필요한		0	0	0	0	0	0		
부작용을 갖는 환자		0	0	0	0	0	0		
연구 의약과 관련된									
부작용		29	32.58	6	20	23	38.98		

[0258]

[0259]

요컨대, 사정 잠복기간 및 성적 만족 비율을 분석함으로써, 조루증 치료를 위한 그룹 A (위약 그룹)와 그룹 B (연구 그룹) 사이에서 현저한 차이가 확인되었다. 그룹 A (위약 그룹)에서 9명(30%) 환자와 그룹 B (연구 그룹)에서 50명(84.75%) 환자는 본 연구 의약의 적용 후에 ELT가 2분 이상으로 연장되었다. 2개의 그룹 간의 차이는 현저하였다 (상기 표 25 참조).

[0260]

그룹 A (위약 그룹)에서 17명(56.67%)의 환자 및 그룹 B (연구 그룹)에서 45명 (76.27%) 환자에서는 본 연구 의약을 적용한 후의 성적 만족 비율이 20% 이상 개선되었다. 두 그룹 사이에서 어떠한 현저한 차이도 확인되지 않았다. 그룹 A (위약 그룹)에서 14명(46.67%)의 환자 파트너 및 그룹 B (연구 그룹)에서 46명 (77.97%)의 환자 파트너에서는 본 연구 의약을 적용한 후의 성적 만족 비율이 20% 이상 개선되었다. 두 그룹 간의 차이는 현저하였다 (상기 표 25 참조).

[0261]

그룹 A (위약 그룹)에서 7명(23.33%)의 환자 및 그룹 B (연구 그룹)에서 44명 (74.58%)의 환자에서는 본 연구 의약을 적용한 후의 성적 만족 비율이 20% 이상 개선되는 동시에 ELT가 2분 이상으로 연장되었다. 두 그룹 사이에서 현저한 차이가 확인되었다.

[0262]

상기 내용들은 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위에 의해 규정된다. 본 발명의 진정한 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 다양한 변형 및 변경이 본원에 대해 이루어질 수 있다.