

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 31/557 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년08월18일 10-0614361 2006년08월11일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2002-7008845	(65) 공개번호	10-2002-0073498
(22) 출원일자	2002년07월09일	(43) 공개일자	2002년09월26일
번역문 제출일자	2002년07월09일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2001/000852	(87) 국제공개번호	WO 2001/51053
국제출원일자	2001년01월10일	국제공개일자	2001년07월19일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 짐바브웨, 가나, 모잠비크, 케냐, 감비아, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 09/480,738 2000년01월10일 미국(US)

(73) 특허권자 넥스메드 홀딩스 인코포레이티드
미국 뉴저지주 08691 로빈스빌리 코포레이트 볼러바드 350

(72) 발명자 이거, 제임스
미국60015일리노이즈디어필드위윅로드820

부윅킴킨, 나디르
미국68049캔사스로렌스윅로우크릭2313

부윅킴킨, 세르베트
미국68049캔사스로렌스윅로우크릭2313

(74) 대리인

남상선

심사관 : 신영신

(54) 남성 발기부전증을 치료하기 위한 프로스타글란딘 조성물 및 방법

요약

본 발명은 반고형 점도의 프로스타글란딘 E₁을 발기 유발에 유효한 양으로 환자의 주상와내에 위치시키는 단계를 포함하는, 발기 부전증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 조성물은 프로스타글란딘 E₁, 침투 인핸서, 다당류 검(gum), 친지성 화합물 및 산성 완충 시스템을 포함한다. 침투 인핸서는 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노)-알카노에이트 에스테르, (N,N-이치환된 아미노)-알카놀 알카노에이트 또는 이들의 혼합물이다. 친지성 화합물은 지방족 C₁ 내지 C₈ 알코올, 지방족 C₂ 내지 C₃₀ 에스테르, 지방족 C₈ 내지 C₃₀ 에스테르 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 상기 조성물은 약 3 내지 약 7.4의 범위에서 상기 조성물에 완충된 pH 값을 제공할 수 있는 완충 시스템을 포함한다.

명세서

기술분야

본 발명은 발기부전증을 치료하기 위한 조성물 및 방법, 특히 환자의 주상와에 혈관확장 약제를 주상내 투여하기 위한 방법 및 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

용어 "임포텐스"는 만족스런 성적 교제를 허용하기에 충분한 음경의 발기를 달성하고 유지시키기 위한 남성의 불능을 나타내기 위해 사용된다. 용어 "발기부전증"은 더욱 상세한 용어 "남성 성기능의 전체적인 다방면의 과정의 일부분으로서 음경의 발기를 달성하는데 있어서 남성의 불능을 나타내는 것"으로서 제안되어 왔다[참조: Droller, M. J. et al. Impotence. Consensus Development Conference Statement, National Institutes of Health (1993)].

발기부전증은 정신학적 원인(심인성 발기부전증) 또는 생체조직적 원인 또는 둘의 혼합으로부터 기인될 수 있다. 생체조직적 원인은 생리학적, 신경, 혈관 및 호르몬 병리 또는 이들의 혼합을 포함한다.

발기의 정상적인 생리학은 특정 근육이 이완하도록 신호를 보내는 신경 자극과 관련있다. 이러한 근육이 수축되는 경우, 근육은 음경내의 동맥을 통한 혈류를 제한시킨다. 이완되는 경우, 근육은 혈류에 있어서 현저한 증가를 허용한다. 증가된 혈류는 음경내의 3가지 그룹의 발기 조직을 혈액으로 충혈시키고 음경은 덜 무기력해진다. 음경의 충혈된 발기 조직 및 근육 구조물은 인접한 혈관을 둔화시켜 음경으로부터의 혈류를 제한시킨다. 음경으로부터의 혈류의 제한은 발기를 증가시키고 유지시킨다.

테스토스테론과 같은 일부 호르몬의 결핍 또는 프로락틴과 같은 다른 것들의 상승은 발기부전증을 일으킬 수 있다. 이뇨제, 항고혈압제, 항경련제, 마약, 술 및 항정신성 약물과 같은 많은 약물은 부작용으로서 발기부전증을 일으킬 수 있다[참조: Murray, F. T. et al. Amer. J. Medical Sci. 309: 99-109 (1995)].

신경 및 혈관에 대한 손상은 또한 발기부전증에 대한 생체조직적 원인을 제공할 수 있다. 질병 진행은 몇가지 측면과 관련될 수 있다. 예를 들어, 신경 및 혈관 둘 모두에 손상을 일으키는 당뇨병은 발기부전증을 일으킬 수 있다. 전체 당뇨병 남성 환자중 상당한 퍼센트는 발기부전증에 걸릴 것이다.

발기부전증의 치료를 위해 제안된 방법은 외부 장치, 성 치료, 내부 인공삽입물의 외과적 이식, 음경내로 직접적인 약물의 주입 및 국소적으로 적용된 약물처리를 포함한다.

외부 장치는 압박대(참조: 미국 특허 제 2,818,855호) 및 외부적으로 적용된 진공 발기 보조기구를 포함한다. 일부 임상학자는 외부적으로 적용된 발기 보조기구를 치료를 위한 제 1의 선택사항으로 생각하지만, 일부 환자들은 이러한 장치를 사용하는 것을 원하지 않는다[참조: O'Keefe, M., et al. Medical Clinics of North America 79: 415-434 (1995)].

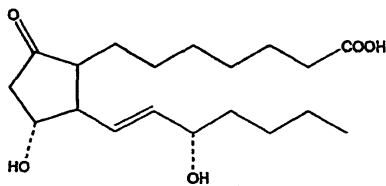
대증적 성 치료법은 본래 마스터스(Masters)와 존슨(Johnson)에 의해 효과적인 것으로 밝혀졌지만, 이후 연구에서는 임상적인 결과로서 입증되지 않았다. 프로이트 치료법은 환자들에게 매력적인 대안책이 아닌 것 같다[참조: Vickers, M. A., et al. J. Urology 149: 1258-1261 (1993)].

외과적으로 이식된 경첩형 막대 또는 고정 막대 및 팽창식, 스프링 유도되거나 액압식 인공삽입물과 같은 기계 장치가 종종 사용되고 있다.

발기에 영향을 주고 향상시키는 약물의 투여는 라토레(LaTorre)에게 허여된 미국 특허 제 4,127,118호에 교시되어 있다. 이 특허에는 음경내로 적절한 혈관확장제, 특히, 아드레날린성 차단제 또는 평활근 이완제를 주입하여 발기에 영향을 주고 향상시킴으로써 남성 임포텐스를 치료하는 방법이 교시되어 있다.

더욱 최근에, 보스(Voss) 등에 허여된 미국 특허 제 4,801,587호에는 임포텐스를 경감시키기 위한 연고의 도포가 교시되어 있다. 상기 연고는 혈관확장제 파파베린, 하이드랄라진, 소듐 니트로프루시드, 페녹시벤자민 또는 펜톨라민 및 피부를 통한 일차 작용제의 흡수를 돕는 캐리어로 구성되어 있다. 엘-라쉬디(El-Rashidy)에게 허여된 미국 특허 제 5,256,652호에는 하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린과 함께 파파베린과 같은 혈관확장제의 수성의 국소 조성물의 사용이 교시되어 있다.

프로스타글란딘 E₁은 하기 식에 의해 표시되는 20-탄소 원자 지질 산인 프로스탄산의 유도체이고:



예컨대, 키노인 파마슈티컬 앤드 케미컬 워크스 엘티디(Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Ltd.)(Budapest, Hungary)에서 제품명 "Alprostadil USP"로 시판되고 있고, 파마시아 앤드 업존(Pharmacia & Upjohn)에서 제품명 "Caverject"로 시판되고 있고, 업존 컴퍼니(Upjohn Company)(Kalamazoo, Michigan)에서 제품명 "Prostin VR"로 시판되고 있다.

프로스타글란딘 E₁은 개방된 혈관을 유지시킴으로써 기타 질환증에서 말초혈관 질환을 치료하는데 유용한 혈관확장제이다. 프로스타글란딘 E₁의 경피적 전달로부터의 잠재적인 잇점이 오랫동안 인식되어 왔지만, 프로스타글란딘 전달을 위한 국소 조성물을 개발하려는 이전의 노력이 완전히 성공적인 것은 아니었다.

시판되는 한가지 유용한 형태(MUSE[®], Vivus, Menlo Park CA)에서, 알프로스타딜은 3.2 cm 길이 및 3.5 mm 직경의 중공 줄기를 가진 어플리케이터(applicator)를 사용하여 요도에 퇴적된 펠렛에 투여된다[참조: Padma-Nathan, H., et al., N. Engl. J. Med., 336: 1-7 (1997), 특히 도 1을 참조]. 파드마-나탄 등의 연구중 홈트리트먼트에서, 플라세보를 투여한 환자의 각각 3.3% 및 1.0%에 비하여, MUSE[®]가 투여된 환자의 32.7%(투여의 10.8%)는 음경 통증을 호소하였고 5.1%는 경미한 요도 외상을 겪었다. 이러한 부작용의 보고의 빈도는 후속 연구에서 다양하였다: 플라세보의 경우의 1.7%에 비하여, MUSE[®]는 투여중 17 내지 23.6%에서 음경 통증을 일으켰고 환자중 4.8%에서 경미한 요도 출혈이 보고되었다[참조: Peterson, C.A., et al., J. Urol., 159: 1523-1528 (1998)]. 유럽인 군집에 대한 연구에서, MUSE[®] 환자중 31%가 음경 통증 또는 작열감을 일으키고, 4.8%는 요도 출혈을 일으키고, 2.9%는 심각한 고환 통증을 일으키는 것으로 보고되었다[참조: Porst, H., Int. J. Impot. Res., 9:187-192 (1997)]. 성교를 위해 충분하다고 생각되는 1회 이상 발기되는 것으로서 정의되는 MUSE[®] 치료에 반응하는 환자의 퍼센트는 간행된 편집자 논평이 마지막 두 개의 연구에서 반응한 환자의 퍼

센트가 더욱 적합하게는 30 내지 40%로서 보고되었음을 시사함[참조: Benson, G., J. Urol., 159: 1527-1528 (1998)]에도 불구하고, 43%(Porst, 1997), 65.9%(Padma-Nathan et al., 1997) 및 70.5%(Peterson et al., 1998)인 것으로 보고되었다.

특히, 현재 패치, 부착성 스트립 등과 같은 지지 장치없이 유용한 국소적인 반고형(semi-solid) 포물레이션을 위해 시판되는 공급원은 없다. 예를 들어, 웬델(Wendel) 등에게 허여된 미국 특허 제 5,380,760호는 폴리이소부틸렌의 압력 민감성 부착성 시트를 포함하는 국소적인 프로스타글란딘 포물레이션에 관한 것이다.

프로스타글란딘을 포함하여, 대부분의 약물이 단독으로 작용하게 되면, 다른 약물 전달 경로로부터 수득되는 농도와 유사한 약물 농도 레벨을 제공하기 위해 피부를 충분히 투과하지 못한다. 이 문제를 극복하기 위해, 국소적 약물 포물레이션은 전형적으로 피부 침투 인핸서를 포함한다. 또한 피부 침투 인핸서는 흡수 인핸서, 가속제, 애쥬번트, 가용화제, 수작 촉진제 등으로서 칭할 수 있다. 이름이 무엇이든간에, 이러한 작용제는 피부를 통한 약물 흡수를 향상시킨다. 이상적인 침투 인핸서는 피부를 통해 약물 흐름을 증가시킬 뿐만 아니라 피부를 자극하거나, 감각시키거나 손상시키지 않으면서 이를 행한다. 또한, 이상적인 침투 인핸서는 유용한 투여 형태(예컨대, 크림 또는 겔)의 물리적 성질 또는 국소적 조성물의 미용적 성질에 불리한 영향을 끼쳐서는 안된다.

매우 다양한 화합물을 피부를 통한 약물의 침투 비율을 향상시키는 이들의 효과에 대해 평가하였다. [참조: Percutaneous Penetration Enhancers, Maibach H. I. and Smith H. E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, F.L. (1995), which surveys the use and testing of various skin penetration enhancers, and Büyüktimkin 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, I.L. (1997)].

프로스타글란딘 E₁을 위한 완전히 성공적인 국소적이거나 경점막용인 포물레이션은 아직 확인되지 않았고 시판되지 않는다. 불행히도, 프로스타글란딘 E₁은 재배열 및 기타 반응에 의해 쉽게 변형된다. 이러한 상대적인 불안정성은 주상내 전달을 위한 조성물을 포물레이션하는 노력을 어렵게 만드는 경향이 있다.

본 발명은 혈관확장제, 바람직하게는 프로스타글란딘 E₁의 비교적 신속하고 지속적인 전달을 위한 반고형, 분리-저항성 및 화학적으로 안정한 조성물의 주상내 전달을 위한 방법 및 조성물을 제공함으로써 이러한 문제를 다룬다.

발명의 요약

본 발명은 포유류 음경에 약제학적 조성물을 주상내 적용함으로써 발기부전증을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다.

본 발명은 반고형 점도인 프로스타글란딘 E₁ 조성물을 발기 유발에 유효한 양으로 환자의 주상와내에 위치시키는 단계를 포함하여 발기부전증을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 조성물은 혈관확장제, 바람직하게는 프로스타글란딘 E₁, 침투 인핸서, 다당류 겔, 친지성 화합물 및 산성 완충 시스템을 포함한다. 침투 인핸서는 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노)-알카노에이트 에스테르, (N,N-이치환된 아미노)-알카놀 알카노에이트 또는 이들의 혼합물이다. 친지성 화합물은 지방족 C₁ 내지 C₈ 알코올, 지방족 C₂ 내지 C₃₀ 에스테르, 지방족 C₈ 내지 C₃₀ 에스테르 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 상기 조성물은 약 3 내지 약 7.4의 범위로 상기 조성물을 위한 완충된 pH 값을 제공할 수 있는 완충 시스템을 포함한다.

본 발명의 혈관확장제 조성물의 주상내, 즉 주상와내 적용은 상기 조성물을 음경의 피부 표면에 위치시키거나 요도의 더욱 근위적인 "해면부" 부분내에 조성물을 배치시키는 것을 증가하는 수많은 장점을 제공한다. 주상와는 반고형 약제를 수용하고 보유하도록 적합하게 적용된 천연의 확장된 챔버이다. 본 발명의 조성물과 같은 반고형 약제는 주상와에 위치되는 경우, 이러한 공간, 즉 개구 및 요도의 협소한 출구에서 높은 흐름 임피던스를 가진다. 이러한 흐름 임피던스는 경로의 단면적과 경로 길이의 곱에 비례한다.

주상와의 라이닝(lining)은 비각질중층편평상피이며, 이에 의해 음경의 외부 피부 표면의 각질화된 상피와 유사한 향상된 투과성이 제공된다.

주상와의 해부학적 경계를 넘지 않는 팁을 가진 짧은 어플리케이션의 사용은 음경 요도내로 수 센티미터(또는 근위) 더 긴 어플리케이션을 관통시키는 것보다 덜 침입적이다. 바람직하게는, 어플리케이션은 반고형 프로스타글란딘 E1 조성물의 발기를 유발시키는 양을 함유하는 저장소를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 어플리케이션은 1회용 장치이고 반고형 프로스타글란딘 E1 조성물의 1회 용량을 함유한다. 어플리케이션은 전형적으로 어플리케이션을 함유하는 팩키지상, 팩키지 삽입물 내 및 어플리케이션 자체의 외부 표면 상 중 하나 이상에 위치된 사용 지침서와 함께 포장되어 있다.

주상와의 높은 글리코겐 함량 및 세균총은 상기 공간내에 천연적으로 낮은 pH를 제공하여, 프로스타글란딘 E1의 높은 용해도를 위해 제공되는 낮은 pH 조성물은 조직의 과잉 자극없이 더욱 쉽게 용인될 수 있다.

또한 주상와는 음경 요도의 인접한 해면부 영역 보다 더욱 면역학적으로 보호된 부위이다. 따라서 주상와의 해부학적 경계 내에 어플리케이션의 팁을 위치시키는 것은 예컨대, 음경의 표면으로부터 직접적으로 음경 요도내로의 오염물의 인공적인 운반에 의한 질환에 대한 천연 장벽을 회피하는 위험성을 낮춘다.

주상내 적용을 위해 적합한 약제학적 조성물은 프로스타글란딘 E1, 침투 인핸서, 다당류 겔, 친지성 화합물 및 산성 완충 시스템을 포함한다. 침투 인핸서는 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노)-알카노에이트 에스테르, (N,N-이치환된 아미노)-알카놀 알카노에이트 또는 이들의 혼합물이다. 친지성 화합물은 지방족 C₁ 내지 C₈ 알코올, 지방족 C₈ 내지 C₃₀ 에스테르 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 조성물은 약 3 내지 약 7.4의 범위로 상기 조성물을 위해 완충된 pH 값을 제공할 수 있는 완충 시스템을 포함한다. 요망되는 경우, 안정화제, 방부제 및 에멀션화제가 포함될 수 있다.

본 발명의 조성물은 주상내 적용을 위해 적합한 반고형의 형태를 취할 수 있다. 주상내 제제로서 사용시에, 이들 조성물은 낭비적인 과부하적 프로스타글란딘 농도의 필요없이 비교적 높은 프로스타글란딘 침투 및 생체이용율을 나타내었다. 조성물은 국소적 조직의 감소된 자극, 민감성 및 손상을 추가로 나타내었다. 바람직한 구체예에서, 조성물은 적합한 단일 용량 어플리케이션을 사용하여 주상와로 전달된다.

다른 추가적인 목표, 목적, 특징, 장점, 구체예 등은 본 명세서 및 청구항으로부터 당업자에게 자명할 것이다.

도면의 간단한 설명

도면에서,

도 1은 사람 음경의 해부학적 구조에 대한 종단면도이고;

도 2는 사람 음경의 원위 부분의 해부학적으로 상세한 종단면도이고;

도 3은 본 발명에 따라 제조된 7가지 프로스타글란딘 E1 조성물의 shed 스네이크 스킨(shed snake skin)을 통한 누적 프로스타글란딘 E1 침투에 대한 그래프이고;

도 4는 본 발명에 따라 제조된 두 가지 프로스타글란딘 E1 조성물과 두 가지 비교 조성물의 shed 스네이크 스킨을 통한 누적 프로스타글란딘 E1의 비교 그래프이다.

발명의 상세한 설명

발기부전증의 치료에 적합한 반고형 프로스타글란딘 E1 조성물은 예상외로 음경 개구, 주상와에 바로 근위인 천연 확장된 공간에 유리하게 위치될 수 있음이 밝혀졌다.

주상와는 이상적으로 약제학적 조성물의 적용에 적합한 제한된 부위를 제공한다. 상기 공간은 비각질편평상피에 의해 정렬되며 따라서 음경의 귀두 및 나머지를 덮고 있는 표면 피부 및 요도의 라이닝의 각질화된 원주 상피와 구별된다. 주상와에 본 발명의 조성물의 투여는 예상외로 높은 효능 및 국소적 부작용의 낮은 발생율을 가졌다.

주상와는 약제학적 조성물의 적용 및 보유에 적응할 수 있는 천연 공간을 제공한다. 본 발명의 조성물과 같은 반고형 약제는 주상와에 위치되는 경우 이러한 공간, 개구 및 요도의 협소한 출구에서 흐르기 위해 더 높은 임피던스를 가진다. 따라서, 적합하게 선택된 점도의 반고형 약물은 주상와내에 천연적으로 보유되어 혈관확장제와 같은 활성제의 흡수를 촉진시킨다.

주상와는 감염 조직에 반하여 신체를 보호하는 천연 방어 시스템의 일부이다. 주상와는 음경 요도의 인근 해면부 영역 보다 더욱 면역학적으로 보호되는 부위이다. 따라서 주상와의 해부학적 경계내에 반고형 약제를 배치시키는 것은 예컨대, 음경의 표면으로부터 직접적으로 음경 요도내로의 오염물의 인공적인 운반에 의한 질환에 대한 천연 장벽을 회피하지 못한다. 상기 언급한 바와 같이, 주상와는 산성 pH를 유지시키는 세균총을 천연적으로 지지한다.

도 1과 관련하여, 사람 음경의 기본 구조를 도시하였다. 주상와(110)는 요도 개구(128)에 대해 원위적으로 확장하고 해면체(134)를 통과하는 요도의 부분인 요도의 펜둘러스(pendulous) 영역(112)(또한 요도의 "해면부" 영역으로도 칭함)에 대해 근위적으로 확장하는 남성 요도의 루멘의 천연적인 확장이다. 구상 요도(114)는 요도의 펜둘러스 영역에 근위적이고, 구해면체근(140)을 통과한다. 더욱 근위적으로, 요도구선(카우퍼선(Cowper's gland))의 요도벽에서 개구(148)가 관찰될 수 있다. 더욱 근위적으로, 요도는 전립선(160)을 통과하며, 여기서 개구 사정관(156) 및 전립선소실(158)은 요도벽에서 관찰될 수 있다.

도 2와 관련하여, 주상와(110)의 상세한 구조를 도시하였다. 요도(128)의 외부 개구는 주상와의 원위적 경계이다. 귀두의 외부 피부는 각질화된 중층편평상피(186)에 의해 덮여있으며[참조: Pudney, J., and Anderson, D.J., (1995) Immunobiology of the human penile urethra, Amer. J. Path., 147: 155-165] 원위 주상와의 라이닝을 특징으로 하는 글리코겐이 없는 비각질중층편평상피(184)로의 뚜렷한 변화(점선)에 의해 근위적으로 표시하였다.

주상와는 근위적으로 넓어지고 라이닝은 글리코겐을 가진 비각질중층편평상피(182)로 변화한다. 이 영역에서 글리코겐은 이 영역의 pH를 낮추고 감염에 대한 천연 방어를 제공하는 세균총을 지지하는 것으로 생각된다[참조: Holstein, A.F., et al., (1991) Different epithelia in the distal human male urethra, Cell Tiss. Res. 264: 23-32]. 이러한 글리코겐을 가진 비각질중층편평상피는 호르몬 조절하에 있으며 증가된 에스트로겐 레벨하에서 크기를 증가시킨다[참조: Holstein, et al., 1991]. 근위적 주상와는 폭이 협소하고, 중층 원주형 상피(180)에 의해 정렬된다.

또한 본 발명의 방법은 상대적으로 비-침입적인 어플리케이션을 제공한다. 프로스타글란딘 E1 조성물을 발기 유발에 유효한 양으로 주상와내에 위치시키기 위해 사용하는 경우, 어플리케이션의 팁은 주상와의 해부학적 경계를 넘어 삽입되지 않는다. 바람직하게는, 어플리케이션의 팁은 요도의 개구를 넘어 약 2 센티미터 이상, 더욱 바람직하게는 불과 약 2 센티미터, 가장 바람직하게는 불과 약 0.5 센티미터 음경내로 삽입된다. 바람직하게는, 어플리케이션은 1종 이상의 혈관확장제, 바람직하게는 프로스타글란딘 E1 조성물을 포함하는 반고형 조성물을 발기를 유발시키는 양으로 함유하는 저장소를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 어플리케이션은 1회 사용 장치이고 단일 용량의 반고형 혈관확장제 조성물을 함유한다. 어플리케이션은 전형적으로 어플리케이션을 함유하는 팩키지상, 팩키지 삽입물내 및 어플리케이션 자체의 외부 표면상 중 하나 이상에 위치한 사용 지침서와 함께 포장된다.

본 발명의 약제학적 조성물은 1종 이상의 혈관확장제, 바람직하게는 프로스타글란딘 E₁, 알킬 (N,N-이치환된 아미노) 에스테르, 다당류 검, 친지성 화합물 및 산성 완충 시스템을 포함한다.

적합한 혈관작용제에는 니트로글리세린, 이소소르비드 디니트레이트, 에리트리티ل 테트라니트레이트, 아밀 니트레이트, 소듐 니트로프루시드, 몰시도민, 린시도민 클로르하이드레이트 ("SIN-1") 및 S-니트로소-N-아세틸-d,l-페니실아민 ("SNAP")와 같은 니트레이트; L-아르기닌과 같은 아미노산; 페녹시벤자민, 디벤아민, 독사조신, 테라조신, 펜톨아민, 톨라졸린, 프라조신, 트리마조신, 알푸조신, 탐설로신 및 인도라민과 같은 길고 짧은 작용성 α-블로커; 혈관확장성 천연 약초 조성물 및 이의 생활성 추출물, 예컨대 고시아진키-간, 사투레자 오보바타(*Satureja obovata*), 바이-후아 퀴안-후, 리포타브, 사이코부토, 빈포세틴, 징코 빌로바(*Ginkgo biloba*), 마코파, 기노스테마 펜타필럼(*Gynostemma pentaphyllum*), 기페노시데스, 에보디아 루타에카르파(*Evodia rutaecarpa*), 루타에카르핀, 테하이드로에보디아민, 단-췌, 살비에 밀티오라제 라디스, 쇼사이코토, 지지파이 푸르투스, 인삼 및 이의 혼합물(미국 특허 제 6,007,824호); 에르고타민 및 에르고타민 유사체, 예컨대, 아세테르가민, 브라체르골린, 브로메르구리드, 시아네르골린, 텔로르그트릴, 디설에르긴, 에르고노빈 말레레이트, 에르고타민 타르트레이트, 에티설에르긴, 레르그트릴, 리세르기드, 메설에르긴, 메테르골린, 메테르고타민, 니세르골린, 페르골리드, 프로피세르기드, 프로테르구리드 및 테르구리드와 같은 에르고트 알칼로이드; 디아족시드, 하이드릴라진 및 미녹시딜과 같은 항고혈압제; 니모데핀, 피나시딜, 시클란텔레이트, 디피리다몰 및 이속수프린과 같은 혈관확

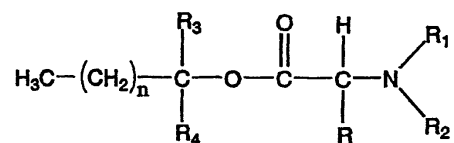
장제; 클로르프로마진; 할로페리돌; 요힘빈; 트라조돈; PGE₁, PGA₁, PGB₁, PGF_{1α}, 19-하이드록시-PGA₁, 19-하이드록시-PGB₁, PGE₂, PGA₂, PGB₂, 19-하이드록시-PGA₂, 19-하이드록시-PGB₂, PGE₃, PGF_{3α}; 카르보프로스트 트로메타민, 디노프로스트 트로메타민, 디노프로스톤, 리포프로스트, 게메프로스트, 메테노프로스트, 셀프로스톤 및 티아프로스트를 포함하는 천연 프로스타글란딘의 반합성 또는 합성 유도체; 및 혈관확장성 장 펩티드가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 프라조신, 프로스타글란딘 E₁ 및 프로스타글란딘 E₂는 본 방법과 함께 사용하기 위한 특히 바람직한 혈관확장제이다. 또한, 둘 이상의 혈관확장제의 동시 투여가 바람직할 수 있으며 일부 경우에는 상승효과를 나타낼 수도 있다. 프라조신과 프로스타글란딘 E₁의 혼합은 이에 대해서 특히 유리한 것으로 밝혀졌으며; 후자 약물은 프라조신을 위한 침투 인헨서로 작용하는 것 같다, 즉, 이것은 프라조신이 피부 또는 점막 조직을 통해 침투하여 혈류로 들어가는 비율을 증가시킨다.

프로스타글란딘 E₁은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 이의 약리학적 활성, 부작용 및 표준 용량 범위에 관해서는 다양한 참조문헌을 통해 참조될 수 있다. 예컨대, 문헌들[참조: Physician's Desk Reference, 51st Ed. (1997), The Merck Index, 12th Ed., Merck & Co., N.J. (1996), and Martindale The Extra Pharmacopoeia, 28th Ed., London, The Pharmaceutical Press (1982)]을 참조하라. 프로스타글란딘 E₁ 뿐만 아니라 본원에 참조된 그 밖의 화합물들을 생리학적으로 적합한 염 및 이들의 에스테르 유도체를 포함하는 약제학적으로 허용되는 유도체에 포함시키고자 한다.

본 발명의 약제학적 조성물에서 프로스타글란딘 E₁의 양은 치료학적 유효량이고 필수적으로 바람직한 용량, 투여 형태(예컨대, 좌약 또는 국소적) 및 사용된 프로스타글란딘 E₁의 특정 형태에 따라 다양하다. 본원에 일반적으로 사용된 용어 "프로스타글란딘"은 PGE₁을 포함하는 프로스타글란딘 유리 산 및 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 저급 알킬 에스테르(본원에 사용된 "저급 알킬"은 1개 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지형 알킬을 의미한다)를 칭한다. 상기 조성물은 일반적으로 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여 0.001 % 내지 1 %의 프로스타글란딘 E₁을 함유하며, 전형적으로는 0.05 % 내지 1 %의 프로스타글란딘 E₁, 바람직하게는 0.1 % 내지 0.5 %를 함유한다.

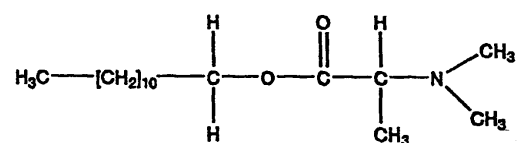
본 발명의 중요한 구성요소는 침투 인헨서이다. 침투 인헨서는 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노)-알카노에이트, (N,N-이치환된 아미노)-알카놀 알카노에이트 또는 이들의 혼합물이다. 편리한 참조를 위해, 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노)-알카노에이트 및 (N,N-이치환된 아미노)-알카놀 알카노에이트는 알킬 (N,N-이치환된 아미노) 에스테르로 분류될 수 있다.

본 발명을 위해 적합한 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노)-알카노에이트는 하기와 같이 표시될 수 있다:

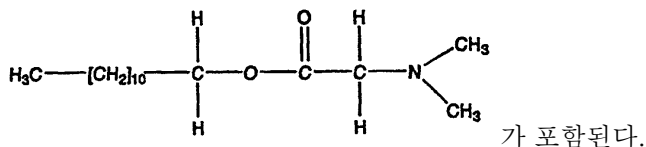


상기 식에서, n은 약 4 내지 약 18의 값을 가지는 정수이고; R은 수소, C₁ 내지 C₇ 알킬, 벤질 및 페닐로 구성된 군의 구성원이고; R₁ 및 R₂는 수소 및 C₁ 내지 C₇ 알킬로 구성된 군의 구성원이고; R₃ 및 R₄는 수소, 메틸 및 에틸로 구성된 군의 구성원이다.

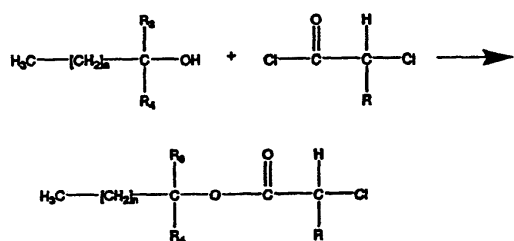
바람직한 알킬 (N,N-이치환된 아미노)-알카노에이트는 C₄ 내지 C₁₈ 알킬 (N,N-이치환된 아미노)-아세테이트 및 C₄ 내지 C₁₈ 알킬 (N,N-이치환된 아미노)-프로피오네이트 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 유도체이다. 예시적인 특정 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노)-알카노에이트에는 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트 (DDAIP);



및 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-아세테이트 (DDAA);

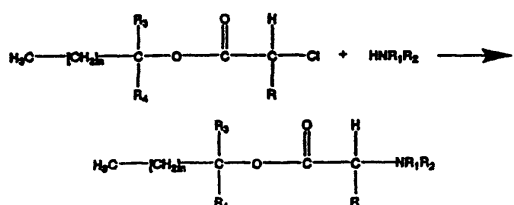


알킬-2-(N,N-이치환된 아미노)-알카노에이트는 공지되어 있다. 예를 들어, 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트(DDAIP)는 스테로이즈, 엘티디(Steroids, Ltd. (Chicago, IL))로부터 입수할 수 있다. 또한, 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노)-알카노에이트는 웡(Wong) 등에게 허여된 미국 특허 제 4,980,378호에 기재된 바와 같이 더욱 쉽게 입수할 수 있는 화합물로부터 합성될 수 있으며, 일관성있는 범위를 위해 상기 문헌을 본원에 참조로 인용하였다. 상기 문헌에 기술된 바와 같이, 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노)-알카노에이트는 2-단계 합성을 통해 쉽게 제조된다. 제 1 단계에서, 장쇄 알킬 클로로아세테이트는 전형적으로 클로로포름과 같은 적절한 용매중에 트리에틸아민과 같은 적절한 염기의 존재하에 상응하는 장쇄 알카놀과 클로로메틸 클로로포르메이트 등과의 반응에 의해 제조된다. 상기 반응은 하기와 같이 도시될 수 있다:



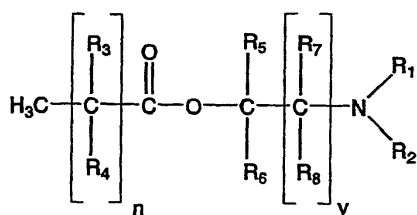
상기 식에서, R, R₃, R₄ 및 n은 상기에서와 같이 정의된다. 반응 온도는 섭씨 약 10도 내지 섭씨 약 200도에서 선택될 수 있거나 환류될 수 있으며, 실온이 바람직하다. 용매의 사용은 선택적이다. 용매가 사용되는 경우, 폭넓은 다양한 유기 용매가 선택될 수 있다. 염기의 선택은 마찬가지로 중요하지 않다. 바람직한 염기에는 트리에틸아민, 피리딘 등과 같은 3차 아민이 포함된다. 반응 시간은 일반적으로 약 1시간에서 3일까지 연장된다.

제 2 단계에서, 장쇄 알킬 클로로아세테이트는 하기 개략도에 따른 적절한 아민과 축합된다:



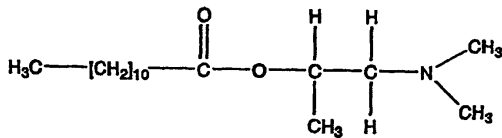
상기 식에서, n, R, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 이전과 같이 정의된다. 과량의 아민 반응물은 전형적으로 염기처럼 사용되며 반응은 편리하게는 에테르와 같은 적절한 용매에서 수행된다. 이러한 제 2 단계는 온도가 변할 수 있지만, 바람직하게는 실온에서 수행된다. 반응 시간은 보통 약 1시간 내지 수 일까지 다양하다. 통상적인 정제 기술을 적용시켜 약제학적 화합물로 사용하기 위한 에스테르를 준비할 수 있다.

적합한 (N,N-이치환된 아미노)-알카놀 알카노에이트는 하기 식에 의해 표시될 수 있다:

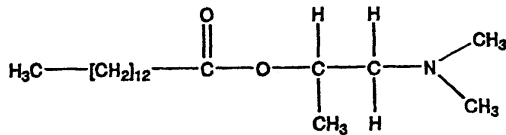


상기 식에서, n은 약 5 내지 약 18의 값을 가지는 정수이고; y는 0 내지 약 5의 값을 가지는 정수이고; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 수소, C₁ 내지 C₈ 알킬 및 C₁ 내지 C₈ 아릴로 구성된 군의 구성원이고; R₈은 수소, 하이드록실, C₁ 내지 C₈ 알킬 및 C₁ 내지 C₈ 아릴로 구성된 군의 구성원이다.

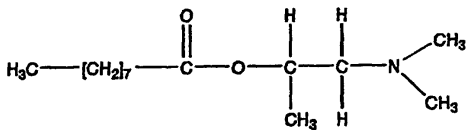
바람직한 (N,N-이치환된 아미노)-알카놀 알카노에이트는 C₅ 내지 C₁₈ 카복실산 에스테르 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 예시적인 특정 (N,N-이치환된 아미노)-알카놀 알카노에이트에는 1-(N,N-디메틸아미노)-2-프로판올 도데카노에이트 (DAIPD);



1-(N,N-디메틸아미노)-2-프로판올 미리스테이트 (DAIPM);



1-(N,N-디메틸아미노)-2-프로판올 올레에이트 (DAIPO);



가 포함된다.

(N,N-이치환된 아미노)-알카놀 알카노에이트는 트리에틸아민의 존재하에서 상응하는 아미노알키놀을 라우로일 클로라이드와 반응시킴으로써 쉽게 제조할 수 있다. 클로로포름과 같은 용매는 선택적이지만 바람직하다. 예를 들어, 1-(N,N-디메틸아미노)-2-프로판올은 트리에틸아민의 존재하에 클로로포름중의 라우로일 클로라이드와 반응하여 1-(N,N-디메틸아미노)-2-프로판올 도데카노에이트 (DAIPD)를 형성할 수 있다.

본 발명을 위해 적합한 침투 인헨서 중에서 DDAIP가 일반적으로 바람직하다.

침투 인헨서는 프로스타글란딘 E₁의 침투를 향상시키기에 충분한 양으로 존재한다. 특정 양은 필수적으로 요망되는 방출 속도 및 사용된 프로스타글란딘 E₁의 특정 형태에 따라 다르다. 일반적으로, 이러한 양의 범위는 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 % 내지 약 10 %이다. 바람직하게는, 침투 인헨서는 조성물의 약 5중량%이다.

천연 및 개질된 다당류 검은 또한 본 조성물의 중요한 성분이다. 적합한 대표적인 검은 천연 및 개질된 갈락토만난 검 범주에 속한 것들이다. 갈락토만난 검은 D-갈락토오스 및 D-만노오스 유닛을 함유하는 탄수화물 중합체 또는 이러한 중합체의 그 밖의 유도체이다. 비교적 많은 갈락토만난이 존재하며, 이들의 기원에 따라 조성은 다르다. 갈락토만난 검은 (1→4) 결합된 β-D-만노피라노실 유닛의 선형 구조에 의해 특징화된다. 주쇄와 (1→6) 결합된 단일 구성원의 α-D-만노피라노실 유닛은 결사슬로서 존재한다. 갈락토만난 검은 두 가지 콩과 식물(시암포시스 테트라고날로부스(*Cyamposis tetragolobus*) 및 프소랄로이드스(*psoraloids*)) 중 어느 하나의 씨앗의 분쇄된 내배유인 구아 검 및 캐러브 나무(세라토니아 실리쿠아(*ceratonia siliqua*))의 씨앗의 내배유에서 발견된 로우커스트 빈 검은 포함된다. 로우커스트 빈 검은 본 발명을 위해 바람직하다.

적절한 개질된 다당류 검은 카복시메틸 에테르, 에틸렌 글리콜 에테르 및 프로필렌 글리콜 에테르와 같은 천연 또는 치환된 다당류 검은 에테르가 포함된다. 예시적인 치환된 다당류 검은 메틸셀룰로오스이다.

그 밖의 적절한 대표적인 겜에는 아가 겜, 카라기난 겜, 가티 겜, 카라야 겜, 람산 겜 및 잔탄 겜이 포함된다. 본 발명의 조성물은 여러가지 겜의 혼합물 또는 겜과 산성 중합체의 혼합물을 함유할 수 있다.

겜, 특히 갈락토만난 겜은 널리 공지된 물질이다. 예를 들어, 문헌[참조: 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)]을 참조하라. 대부분의 겜은 다양한 형태, 보편적으로는 분말형태로 시판되고 있으며, 음식 및 국소적 조성물로 사용하기 용이하다. 예를 들어, 분말화된 형태의 로우커스트 빈 겜은 틱 겜즈 인크(Tic Gums Inc.)(Belcam, MD)로부터 입수할 수 있다.

존재하는 경우, 다당류 겜은 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 % 내지 약 5 %로 존재하며, 0.5 % 내지 3 %가 바람직하다. 하나의 바람직한 구체예에서, 2.5중량%의 다당류 겜이 존재한다. 예증적 조성물을 하기 실시예에 제공한다.

다당류 겜에 대한 임의의 대안물은 폴리아크릴산 중합체이다. 보편적인 다양한 폴리아크릴산 중합체가 "카르보머"로서 일반적으로 공지되어 있다. 카르보머는 폴리알케닐 폴리에테르와 약하게 가교된 폴리아크릴산 중합체이다. 이것은 비. 에프. 굿리치 컴퍼니(B. F. Goodrich Company)(Akron, Ohio)로부터 제품명 "CARBOPOLTM"으로 시판되고 있다. 특히 바람직한 종류의 카르보머는 "CARBOPOL 940"이다.

본 발명을 실시하는데 사용하기에 적합한 그 밖의 폴리아크릴산 중합체는 제품명 "PemulenTM"(B. F. Goodrich Company) 및 "POLYCARBOPHILTM"(A.H. Robbins, Richmond, VA)로 시판되는 것들이다. PemulenTM 중합체는 C₁₀ 내지 C₃₀ 알킬 아크릴레이트와 아크릴산, 메타크릴산 또는 수크로오스의 알릴 에테르 또는 펜타에리트리톨의 알릴 에테르와 가교된 이들의 간단한 에스테르중 하나의 하나 이상의 단량체의 공중합체이다. POLYCARBOPHILTM 인헨서는 디비닐 글리콜과 가교된 폴리아크릴산이다.

폴리아크릴산 중합체가 존재하는 경우, 이들은 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 % 내지 약 5 %를 나타낸다.

본 발명의 또 다른 중요한 성분은 친지성 화합물이다. 하나의 구체예에서, 본원에 사용된 바와 같이 친지성 화합물은 친지성이면서 친수성인 작용제를 칭한다. C₁ 내지 C₈ 지방족 알코올, C₂ 내지 C₃₀ 지방족 에스테르 및 이들의 혼합물이 친지성 화합물로서 역할할 수 있다. 예증적인 적합한 알코올은 에탄올, n-프로판올 및 이소프로판올인 반면, 적합한 에스테르는 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 에틸 라우레이트, 메틸 프로피오네이트, 이소프로필 미리스테이트 및 이소프로필 팔미테이트이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "지방족 알코올"에는 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올이 포함된다. 알코올과 에스테르의 혼합물이 바람직하며, 특히, 에탄올과 에틸 라우레이트 미리스테이트의 혼합물이 바람직하다.

하나의 구체예에서, C₂ 내지 C₃₀ 지방족 에스테르, 및 지방족 화합물을 포함하는 이들의 혼합물은 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 트리글리세라이드 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 글리세롤의 C₈ 내지 C₃₀ 지방족 에스테르를 포함한다. 적합한 지방족 에스테르는 포화된 지방산, 불포화된 지방산 및 이들의 혼합물의 글리세릴 에스테르를 포함한다. 적합한 포화된 지방산은 카프로산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스탄, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산 및 리그노세르산을 포함한다. 적합한 불포화된 지방산은 올레산, 리놀레산 및 리놀렌산을 포함한다. 적합한 글리세릴 에스테르는 글리세릴 모노올레에이트, 트리올레인, 트리미리스틴 및 트리스테아린을 포함하며, 트리미리스틴이 바람직하다.

필수적으로 요구되는 친지성 화합물의 농도는 요망되는 반고형 점도 및 요망되는 피부 침투 촉진 효과와 같은 기타 인자에 따라 다르다. 친지성 화합물의 농도는 적합하게는 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여 0.5 % 내지 40 %이다. 바람직한 국소적 조성물은 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여 7중량% 내지 40중량%의 친지성 화합물을 함유한다. 지방족 알코올과 지방족 에스테르의 혼합물이 사용되는 경우, 알코올의 적합한 양은 0.5 % 내지 10 %이다. 하나의 바람직한 구체예에서, 알코올의 양은 (조성물의 전체 중량을 기준으로 하여) 5 % 내지 15 %인 반면, 지방족 에스테르의 양은 2 % 내지 15 %이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, 알코올의 양은 (조성물의 전체 중량을 기준으로 하여) 0.5 % 내지 10 %인 반면, 지방족 에스테르의 양은 0 % 내지 10 %이다.

임의적이지만 바람직한 본 발명의 성분은 에멀션화제이다. 핵심적인 인자는 아니지만, 적절한 에멀션화제는 일반적으로 10 보다 큰 친수-친지 평형을 나타낼 것이다. 수크로오스 에스테르, 및 특이적으로는 수크로오스 스테아레이트는 본 발명

의 국소적 조성물을 위한 에멀션화제로서 역할할 수 있다. 수크로오스 스테아레이트는 여러 시판 공급원으로부터 입수할 수 있는 널리 공지된 에멀션화제이다. 에멀션화제를 사용하는 경우, 수크로오스 스테아레이트는 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여 약 2 % 이하로 존재하는 것이 바람직하다. 수크로오스 스테아레이트 에멀션화제의 바람직한 양은 또한 다당류 겔에 대한 에멀션화제의 중량비로서 표현될 수 있다. 에멀션화제 대 겔은 1 대 6의 비가 바람직하고, 요망되는 반고형 점도 및 분리 저항성을 생성시키기 위해서는 1 대 4의 비가 가장 바람직하다.

또한 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 장쇄 알코올, 바람직하게는 세토스테아릴 알코올 및 지방족 글리세라이드를 포함하는 그 밖의 에멀션화제가 적합하다. 적합한 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르는 모노라우레이트(Tween 20, Span 20), 모노팔미테이트(Tween 40), 모노스테아레이트(Tween 60) 및 모노올레레이트(Tween 80) 및 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직한 지방산 글리세라이드는 글리세릴 모노올레레이트, 트리올레인, 트리미리스틴 및 트리스테아린을 포함한다.

본 발명은 산성 완충 시스템을 포함한다. 산성 완충 시스템은 요망되는 범위내로 조성물의 pH를 유지시키거나 완충시키는 역할을 한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "완충 시스템" 또는 "완충액"은 수용액 상태로 존재하는 경우에 산 또는 염기가 여기에 첨가될 때 pH(또는 수소 이온 농도 또는 활성)에서의 주요한 변화에 대해 상기 용액을 안정화시키는 용질 작용제(들)를 말한다. 상기된 범위에서 출발 완충된 pH 값으로부터 pH에서의 변화에 대한 내성을 담당하는 용질 작용제(들)은 널리 공지되어 있다. 수많은 적합한 완충액이 존재하지만, 칼륨 포스페이트 모노하이드레이트가 본 발명의 조성물을 위해 효과적인 것으로 증명되었다.

본 발명의 약제학적 조성물의 최종 pH 값은 생리학적으로 적합한 범위내에서 다를 수 있다. 필수적으로, 최종 pH 값은 사람 피부를 자극하지 않는다. 이러한 제약을 어기지 않고, pH는 프로스타글란딘 E₁ 안정성을 향상시키고 필요한 경우 점도를 조정하기 위해 선택될 수 있다. 하나의 구체예에서, 바람직한 pH 값은 약 3.0 내지 약 7.4, 더욱 바람직하게는 약 3.0 내지 약 6.5, 가장 바람직하게는 약 3.5 내지 약 6.0이다.

조성물의 나머지 성분은 필수적으로 정제된 물이다. 조성물은 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 50 내지 약 90 %의 물을 함유한다. 존재하는 물의 특정 양은 중요하지 않지만, 다른 성분들의 요망되는 점도 및/또는 농도를 얻기 위해 조정될 수 있다.

또한, 요망되는 경우, 공지된 경피적 침투 인핸서가 또한 첨가될 수 있다. 그 예는 디메틸 설펝사이드(DMSO), 디메틸 아세타미드(DMA), 2-피롤리돈, N,N-디에틸-m-톨루아미드(DEET), 1-도데실아자사이클로헥탄-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 마크로사이클릭 케톤과 같은 마크로사이클릭 인핸서이다.

프로스타글란딘 E₁ 안정화제, 비색제, 유동제 및 방부제는 이들이 프로스타글란딘 E₁ 피부 침투를 전체적으로 제한하지 않거나 요망되는 반고체 점도를 방해하지 않는 범위로 첨가될 수 있다.

본 발명의 반고형 약제학적 조성물의 고찰된 투여 형태는 크림, 젤, 연고, 콜로이드 현탁액 등이고, 또한 경피적 패치 및 유사 장치와 함께 사용하기에 적합한 조성물이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

상기 기재된 성분들은 반고형 포물레이션을 통해 고르게 분산된 프로스타글란딘 E₁을 포함하는 적합한 조성물을 생성시키는 임의의 순서 및 수단으로 혼합될 수 있다. 이러한 조성물을 제조하는 하나의 유용한 접근법은 예비혼합된 물/완충 용액중에 다당류 겔(또는 폴리아크릴산)을 고르게 분산시킨 다음 생성된 혼합물을 완전히 균질화(즉, 혼합)시키는 것을 포함하며, 상기 혼합물은 "파트 A"로 라벨링될 것이다. 존재하는 경우, 에멀션화제는 다당류 겔을 분산시키기 전에 물/완충 용액에 첨가된다. 파트 A의 pH 값을 요망되는 레벨로 조정하는 적합한 임의의 방법은 예컨대, 농축된 인산 또는 수산화나트륨을 첨가함으로써 사용될 수 있다.

개별적으로, 프로스타글란딘 E₁은 친지성 화합물중에 교반에 의해 용해되며, 상기 화합물 자체는 알코올, 에스테르 또는 에스테르가 포함된 알코올의 혼합물일 수 있다. 다음으로, 침투 인핸서가 첨가된다. 대안적으로는, 친지성 화합물이 알코올과 에스테르 둘 모두를 포함하는 경우, 프로스타글란딘 E₁은 침투 인핸서를 첨가하기 전에 알코올중에 용해된 다음 에스테르에 용해될 수 있다. 둘 중 하나의 경우에, 생성된 혼합물은 "파트 B"로 라벨링될 것이다. 최종 단계는 일정하게 혼합시키면서 파트 A내로 파트 B를 천천히 첨가(예컨대, 적가)시키는 것을 포함한다.

생성된 국소적 조성물은 약물의 과부하없이 향상된 프로스타글란딘 E₁ 침투 및 생체이용율, 감소된 피부 손상 및 관련 염증, 및 투여 형태의 디자인에 있어서의 증가된 유연성을 포함하여, 상기 기술한 유리한 특성을 나타내었다. 이들 조성물은 다른 전달 방법과 관련된 낮은 생체이용율 및 신속한 화학적 분해를 회피하면서, 말초 혈관 질환, 남성 임포텐스 및 프로스타글란딘 E₁에 의해 치료되는 그 밖의 질환의 연장된 치료를 위해 사용될 수 있다. 환자의 피부에 본 발명의 국소적 조성물 중의 프로스타글란딘의 적용은 미리결정된 양의 프로스타글란딘 E₁이 환자에게 지속적으로 투여되고 주입에 의한 더 많은 용량의 단일 또는 다중 투여로 인해 존재하는 바람직하지 않은 효과를 회피하도록 해준다. 지속적인 투여 속도를 유지 시킴으로써, 환자의 표적 조직에서의 프로스타글란딘 E₁ 레벨은 최적의 치료학적 범위내에서 더욱 잘 유지될 수 있다.

하나의 구체예에서, 본 발명은 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.01% 내지 약 5%의 개질된 다당류 겔; PGE₁, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 저급 알킬 에스테르 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 약 0.001% 내지 약 1%의 프로스타글란딘; 약 0.5% 내지 약 10%의 DDAIP 또는 이의 염; 에탄올, 프로판올, 이소프로판올 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 약 0.5% 내지 약 10%의 저급 알코올; 에틸 라우레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 라우레이트 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 약 0.5% 내지 약 10%의 에스테르; 및 산성 완충액을 포함하는 조성물을 제공한다. 바람직하게는 조성물은 또한 약 2% 이하의 수크로오스 스테아레이트를 포함한다.

임의로 조성물은 또한 약 5% 이하의 에멀션화제를 포함한다. 바람직하게는, 조성물을 또한 약 2% 이하의 에멀션화제를 포함한다. 적합한 에멀션화제에는 글리세릴 모노올레에이트, 트리올레인, 트리미리스틴 및 트리스테아린이 포함된다.

본 발명의 실시를 하기 실시예에 설명하였다. 이들 실시예는 본 발명의 범위를 제한한다기 보다는 본 발명을 예증하는 것이다. 프로스타글란딘 E₁의 효과에 불리한 영향을 주지 않는 조성물을 처리함에 있어서 변화는 당업자에게 명백할 것이고, 본 발명의 범위내에 있을 것이다. 예를 들어, 착색제, 향미생물 방부제, 에멀션화제, 방향제, 프로스타글란딘 E₁ 안정화제 등과 같은 추가적인 성분은 생성된 조성물이 상기 기술한 바와 같이 바람직한 특성을 보유하는 한 조성물중에 포함될 수 있다. 존재하는 경우, 방부제는 통상적으로 약 0.05 내지 약 0.30%의 양으로 첨가된다. 적합한 방부제에는 메틸파라벤 (메틸 PABA), 프로필파라벤 (프로필 PABA) 및 부틸하이드록시 톨루엔 (BHT)이 포함된다. 적합한 방향제 및 프래그런스 (fragrance)는 당분야에 공지되어 있고; 적합한 프래그런스는 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여 약 5% 이하의 미르테놀, 바람직하게는 약 2%의 미르테놀이다. 본 발명의 조성물은 또한 요망되는 경우 소량, 약 0.01 내지 약 4중량%의 국소 마취제를 포함할 수 있다. 전형적인 국소 마취제는 리도카인, 디클로닌, 디부카인, 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 혼합물을 포함한다. 하나의 바람직한 구체예에서, 국소 마취제는 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5% 디클로닌이다.

달리 나타내지 않는 한, 각 조성물은 통상적으로 각각의 지시된 성분들을 함께 혼합시킴으로써 제조된다.

실시예

실시예 1: 국소적 프로스타글란딘 E₁ 조성물 A

조성물 A를 하기와 같이 제조하였다. 파트 A를 5부의 에틸 알코올중에 0.4부의 프로스타글란딘 E₁ (Alprostadil USP)을 용해시킴으로써 형성시켰다. 다음으로, 5부의 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트를 알코올-프로스타글란딘 E₁ 용액내로 혼합한 다음 5부의 에틸 라우레이트를 혼합하였다.

파트 B를 pH 5.5 물/완충 용액을 출발물질로 하여 제조하였다. 물/완충 용액을 정제수에 충분한 칼륨 포스페이트 모노하이드리드를 첨가함으로써 제조하여 0.1 M 용액을 만들었다. 물/완충 용액의 pH를 강염기 용액(1N 수산화나트륨) 및 강산(1N 인산)을 사용하여 5.5로 조정하였다. 완충 용액은 전체 조성물중 약 80부를 나타내었다.

완충 용액에 0.5부의 에틸 라우레이트를 첨가하였다. 다음으로, 로우커스트 빈 겔(분말 형태)을 완충 용액에 분산시키고 호모게나이저를 사용하여 균질화시켰다. 하기 표 1에 성분의 목록을 기재하였다.

생성된 조성물은 패치 및 점착성 세편과 같은 장치를 지지할 필요없이 피부에 도포하기에 적합한 바를 수 있는 반고형이었다. 조성물은 외견상 균질성이면서 분리 방지성이었다.

조성물 A를 모델 배리어로서 웨드 스네이크 스킨을 사용하여 피부 침투에 대해 평가하였다. 웨드 스네이크 스킨을 켄사스 대학교의 애니멀 케어 유닛(Animal Care Unit)으로부터 입수하였다. 머리 및 꼬리 절편을 제거하고, 피부를 시험 절편으로 무작위로 나눈 다음 침지에 의해 수화시켰다.

그런 다음 샘플들을 프랜즈-타입 확산 셀(Franz-type Diffusion Cells)(표면적은 1.8 cm^2 이다)을 사용하여 평가하였다. 상세하게는, 피부 조각을 작은 자석 막대가 삽입되고 등장성 완충액으로 충전된 수직 확산 셀 어셈블리의 수용체 셀의 상단에 올려놓았다. 씰(seal)을 피부 절편의 상단에 위치시킨 다음 공여체 셀을 위치시켰다. 두 셀을 밀착시켰다. 공여체 셀의 포물레이션을 일정한 분산을 위해 공여체 셀에 정확히 들어맞는 작은 캡을 가진 바이알(중량 0.5 그램)의 바닥에 도포하였다. 성분의 증발을 감소시키기 위해, 공여체 셀 및 바이알을 방수 접착 밴드로 온화하게 테이핑하였다. 이 셀을 교반된 수조(섭씨 32도)로 옮겼다. 샘플을 4시간 동안 매 시간마다 셀로부터 회수하여 침투하는 양을 나타내는 농도에서의 변화와 프로스타글란딘 E_1 의 농도에 대해 분석하였다. 여러 피부 샘플을 사용한 시험을 통해 평균화된 데이터를 획득하였다.

약물 침투의 평가에 있어서 웨드 스네이크 스킨의 사용에 대한 논의에 관해서는 일관된 범위로 본원에 참조로 인용된 미국 특허 제 4,771,004호를 참조하라.

프로스타글란딘 E_1 은 4시간 동안 비교적 지속된 비율로 신속하게 침투하였다. 침투 연구의 결과를 하기 표 2 및 도 3에 제공하였다.

실시예 2: 국소적 프로스타글란딘 E_1 조성물 B

조성물 B를 하기 표 1에 기재된 성분을 사용하여 제조하였다. 조성물 B는 조성물 A 보다 많은 프로스타글란딘 E_1 을 함유하였다. 이러한 증가된 약물 로딩에도 불구하고, 조성물 B는 유사한 반고형 점도 및 균질성 외관을 나타내었다. 프로스타글란딘 E_1 의 침투를 실시예 1에 기술한 기술에 따라 측정하였다. 조성물 B는 프로스타글란딘 E_1 의 비교적 신속하고 지속적인 전달을 제공하였다. 결과를 하기 표 2 및 도 3에 제공하였다.

실시예 3: 국소적 프로스타글란딘 E_1 조성물 C

조성물 C를 하기 표 1에 기재된 성분을 사용하여 제조하였다. 조성물 C는 조성물 A 또는 B 보다 많은 프로스타글란딘 E_1 을 함유하였다. 증가된 약물 로딩은 점도 또는 외견상에 거의 또는 전혀 영향을 주지 않았으며, 실질적으로는 조성물 A 및 B의 점도 또는 외견과 일치하였다. 프로스타글란딘 E_1 의 침투를 실시예 1에 기술한 기술에 따라 측정하였다. 본 시험에 따라, 조성물 C는 프로스타글란딘 E_1 의 비교적 신속하고 지속적인 전달을 제공하였다. 결과를 하기 표 2 및 도 3에 제공하였다.

실시예 4: 국소적 프로스타글란딘 E_1 조성물 D

조성물 D를 하기 표 1에 기재된 성분을 사용하여 제조하였다. 프로스타글란딘 E_1 의 레벨을 유리한 점도 및 분리 저항성에 실질적으로 영향을 미치지 않으면서 증가시켰다. 프로스타글란딘 E_1 의 침투를 실시예 1에 기술한 기술에 따라 측정하였다. 결과를 하기 표 2 및 도 3에 제공하였다.

실시예 5: 국소적 프로스타글란딘 E_1 조성물 E

조성물 E를 하기 표 1에 기재된 성분을 사용하여 제조하였다. 본 발명에 다른 조성물의 반복성을 평가하기 위해, 조성물 D의 방법을 조성물 E에 대해 적용시켰다. 반복성은 실질적으로 조성물 E의 유리한 반고형 점도 및 분리 저항성에 의해 확인되었다. 프로스타글란딘 E_1 의 침투를 실시예 1에 기술한 기술에 따라 측정하였다. 조성물 E로부터의 프로스타글란딘 E_1 전달은 비교적 신속하고 지속적이었다. 결과를 하기 표 2 및 도 3에 제공하였다.

실시예 6: 국소적 프로스타글란딘 E_1 조성물 F

프로스타글란딘 E₁의 레벨을 조성물 F에 대해 증가시켰다. 특정 성분들을 표 1에 기재하였다. 유리한 점도 및 분리 저항성은 감소되지 않았다. 침투 분석의 결과를 하기 표 2 및 도 3에 제공하였다.

실시예 7: 국소적 프로스타글란딘 E₁ 조성물 G

조성물 G를 표 1에 기재된 성분을 사용하여 제조하였다. 조성물 G에 있어서, 조성물 F의 방법을 반복하되, 에스테르 성분(에스테르 라우레이트)을 생략했고 에탄올의 레벨을 상응하는 양으로 증가시켰다. 또한 생성된 조성물은 바를 수 있는 균질성 외견 및 분리에 대한 저항성을 가진 반고체였다. 침투 분석의 결과를 하기 표 2 및 도 3에 제공하였다. 여전히 바람직하지만, 이러한 결과들은 에스테르 성분 및 알코올 성분 둘 모두를 포함하는 친지성 화합물로부터의 본 발명의 조성물에 대해 상대적인 잇점을 반영한다.

표 1: 국소적 프로스타글란딘 E₁ 조성물

	성분(wt%)	A	B	C	D	E	F	G
파트 A	에비수화된 로우커스트 빈 검	3	3	3	3	3	3	3
	물/완충액 (pH 5.5)	81	81	81	81	81	81	81
	수크로오스 스테아레이트	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
파트 B	프로스타글란딘 E ₁	0.1	0.2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.4
	DDAIP	5	5	5	5	5	5	5
	에탄올	5	5	5	5	5	5	10
	에틸 라우레이트	5	5	5	5	5	5	-

실시예 8: 침투 프로파일의 비교

표 2는 본 발명에 따른 각각의 조성물 예에 대해 4시간 동안 매 시간 마다 침투한 프로스타글란딘 E₁의 누적 양을 도시한 것이다. 이들 데이터는 프로스타글란딘 E₁ 약물을 경피적으로 전달하는 본 발명의 능력을 나타낸다.

도 3은 표 1에 제공된 데이터로부터 생성된 그래프이다. 그래프 형태로 현저하게 잘 나타난 본 발명에 따른 조성물은 비교적 신속하고 지속적인 비율로 피부 침투에 효과적으로 전달된다. 예상된 바와 같이, 누적 침투는 공급원 조성물의 증가된 프로스타글란딘 E₁ 로딩과 함께 증가한다.

표 2: 누적 프로스타글란딘 E₁ 침투 (μg/cm²)

시간	A	B	C	D	E	F	G
1	1.96	3.37	5.47	7.20	7.09	10.38	3.03
2	5.49	9.72	18.06	21.26	16.6	25.03	8.17
3	11.25	18.18	30.34	35.53	28.24	42.18	12.93
4	13.98	23.48	38.49	47.98	41.1	52.13	18.71

본 발명에 따른 조성물의 효과를 추가로 평가하기 위해, 비교 조성물 예를 제조하였다. 제 1 비교예(비교 실시예 1)를 조성물 D 및 E와 동일한 방법으로 제조하되, DDAIP 침투 인헨서를 생략하였다. 제 2 비교예(비교 실시예 2)에 있어서는, DDAIP를 생략하되, 에탄올의 레벨을 상응하는 양으로 증가시켰다. 사용된 특정 성분을 하기 표 3에 기재하였다.

표 3: 비교예

	성분 (wt%)	비교 조성물 1	비교 조성물 2
파트 A	에비수화된 로우커스트 빈 검	3	3
	물/완충액 (pH 5.5)	86	81
	수크로오스 스테아레이트	0.5	0.5

파트 B	프로스타글란딘 E ₁	0.4	0.4
	에탄올	5	10
	에틸 라우레이트	5	5

프로스타글란딘 E₁의 침투를 실시예 1에 기술한 기술에 따라 평가하였다. 결과를 하기 표 4에 제공하였다.

표 4: 비교예

누적 프로스타글란딘 E ₁ 침투 (μg/cm ²)		
시간	비교 조성물 1	비교 조성물 2
1	2.64	1.55
2	4.46	3.69
3	6.59	6.63
4	9.67	11.05

표 4의 데이터를 동일한 프로스타글란딘 E₁ 로딩을 가진 예 조성물인 조성물 D 및 E와 그래프로 비교하였다. 침투 데이터는 본 발명에 따른 조성물이 DDAIP 침투 인헨서의 존재하에 훨씬 유익함을 증명한다.

실시예 9

단일 사용 이중 블라인드 및 오픈 라벨 임상 시험

0.4% 프로스타글란딘 E₁ (프로스타글란딘 E₁ 또는 알프로스타딜) 국소적 조성물 (상기 실시예 4 및 표 1의 조성물 D)의 안전성 및 효능을 3개의 연구 지역에서 전체 143명의 남성에서 평가하였다. 본 연구는 이중-블라인드, 플라세보 제어된 부분 및 오픈-라벨 부분으로 구성된다.

본 연구의 이중-블라인드 플라세보 제어된 부분에 64명의 남성이 참가하여 수행되었다(하기 표 5 참조). 본 연구의 오픈-라벨 부분에는 79명의 남성이 참가하여 수행되었다(하기 표 5 참조). 첨부된 보고서에 개괄된 본 연구에 대한 상세한 통계학적 분석의 결과에 있어서, 본 임상 연구의 결과에 대한 논의를 하기에 요약하였다.

채택 기준

1. 남성, 21세 내지 70세 포함.
2. 이전 6개월 동안의 심인성, 신경성 또는 맥관형성 원인에 기인하여 성교를 위해 충분한 강성의 발기를 달성하고 유지시키는 것에 대한 불능으로서 정의되는 발기부전증의 서류화된 기록. 이에는 성교를 위해 충분한 어느 정도의 발기를 아직 가질 수 있지만 일관되지 않은 환자가 포함되며, 이것은 개시, 온화 내지 보통의 무력한 남성의 전형적인 불만이다. 발기부전증의 진단은 의학적 기록 및 물리 검사에 근거할 것이다.

제외 기준

1. 요도 협착 또는 장애의 기록.
2. 조사자의 의견이 본 연구의 결과에 영향을 미칠 수 있는 (울혈성 심부전, 불안정 협심증 또는 최근의 급성 심근경색, 비 조절된 당뇨병, 호르몬에 기원한 발기부전증과 같은) 심장, 간 및/또는 신장 기능의 기존 손상을 나타내는 기록, 물리 검사 또는 스크리닝 연구로부터의 발견들의 임의의 조합.
3. 음경 이식, 전립선 절제수술 또는 전립선 암, 하반신불수 또는 사지마비를 포함하는 음경 외상을 포함하는 음경 수술의 기록.
4. 겸상적혈구 빈혈, 다발성 골수종 또는 백혈병과 같은 음경지속발기증을 유발시킬 수 있는 임의의 상태.

5. 효소 억제제(ACE 억제제)를 변환시키는 엔지오텐신 이외의 것을 사용하는 치료를 필요로 하는 고혈압(확장기 혈압 >90 또는 수축기 혈압 >150).
6. 물리적 검사에 의해 결정된 바와 같이 성적으로 전달된 질환의 존재.
7. 본 연구에 참가하기 이전 4주 이내에 해면체 주입 또는 외부적 발기 장치의 사용.
8. 팽창 및 강성 자극 동안의 굴곡 또는 음경 피부 또는 귀두의 점막의 이상의 증거인, 페로니병 또는 음경상의 임의의 축지성 섬유상 상처 또는 플라크.
9. 항우울제, 일부 항고혈압제, 진정제 호르몬 및 일부 알레르기 약물과 같은 성적 활동을 간섭하는 것으로 공지된 임의의 부수적 투약.
10. 본 연구에 참가하기 30일 이내에 임의의 조사적 처리를 받음.
11. 통보된 동의에 응답하는 것이 불가능하거나 원하지 않음.

본 연구에서 환자 군집은 49세 내지 70세의 남성으로 구성되었다.

표 5. 연구 부분에 따른 환자 등록

	연구 부분에 등록된 환자			
부분	1번	2번	3번	전체
이중-블라인드	30	34	0	64
오픈 라벨	32	8	39	79

임상 효능을 환자 기록 및 6-점 분류 스케일(표 6)을 사용하여 투약전 및 투약후에 환자 평가 질문으로부터 평가하였다. 본 연구의 이중-블라인드 부분에서 5일 내지 7일 세척 기간을 사용하는 교차 수단으로 각 환자에게 하나(1)의 플라세보와 하나(1)의 활성 용량을 제공하였다. 오픈-라벨 부분에서는 환자에게 하나(1)의 활성 용량만을 제공하였다. 임상학적 공급물을 각각 크립 250mg(전체 중량)과 프로스타글란딘 E₁ 1.0mg을 함유하는 1회 투여 용기에 패키징하였다.

효능 반응 비율을 전체 남성중에서 성교를 위해 충분히 발기되는 남성의 수로서 결정하였다. 성공을 고려하기 위해서는, 8 내지 10의 스코어가 용량의 투여후에 달성되어야 하거나 환자가 성교를 해야만 했다.

반응전과 반응후를 비교한 통계학적 분석은 한 쌍의 t-시험을 사용하여 스코어링하였다. 투여전과 투여후에 모든 스코어 사이에서 통계학적으로 현저한 차이(p<0.001)는 본 연구의 이중-블라인드 부분에서든 본 연구의 오픈 라벨 부분에서든간에 활성 약물이 투여된 각 그룹의 환자에 대해 발견되었다. 또한, 통계학적으로 현저한 점은 연구 부분당 활성 그룹 및 플라세보 그룹 사이에서 관찰되었다.

표 6. 남성 발기부전증(임포텐스)의 중증도를 평가하기 위한 6-포인트 분류 스케일

분류	정의
0	기능이 전혀없는 심각한 임포텐스
2	아주 조금 기능이 있는 심각한 임포텐스
4	어느 정도 기능이 있는 심각한 임포텐스
6	온화 내지 보통의 임포텐스
8	임포텐스는 아니지만 기능의 어느정도 손실을 가짐
10	임포텐스가 아니며 완전한 기능을 가짐

표 7. 임포텐스 분류에 의한 등록 환자수

	심각	온화 내지 보통	임포텐스	
이중-블라인드	39	25	0	64

오픈 라벨	63	16	0	79
전체 환자수	102	41	0	143

국소적 프로스타글란딘 E₁ 조성물은 보통 내지 심각한 임포텐스인 임포텐스 남성에게 안전하고 효과적인 것으로 밝혀졌다. 효능 비율은 심각한 임포텐스 남성에서 64.7%(102명 환자중 66명)이고 온화 내지 보통인 임포텐스 남성에서 100%(41명 환자중 41명)였다. 본 연구에 대한 전체 임상학적 효능은 하기 표 8에 기재한 바와 같이 74.8%(143명 환자중 107명)였다.

도 8. 전체 임상학적 효능 비율

	이중-블라인드 부분	오픈-라벨 부분	합쳐진 전체 비율
플라세보	4.7%(3/64)	-	4.7%(3/64)
활성	87.5%(56/64) P<0.001	64.6%(51/79)	74.8%(107/143) P<0.001

프로스타글란딘 E₁ 국소 조성물은 온화 내지 보통인 임포텐스 환자 군집에서 매우 효과적(100%)이었다. 온화 내지 보통인 임포텐스 클래스는 가장 주된 클래스이고 전체 발기부전증 불만중 70%를 나타내는 것으로 평가되었다. 또한 생성물은 심각한 임포텐스 연구 군집에서 매우 효과적(64.7%)이었다.

플라세보 효능 반응은 본 연구의 이중-블라인드 부분에서 연구된 64명의 환자중 단지 3명(4.7%)에서만 관찰되었다. 이것은 다른 임상 연구에서 보고된 바와 같이 약 10%의 예상 비율보다 훨씬 낮았다. 이러한 낮은 비율은 아마도 본 연구의 이중-블라인드 부분에 등록된 환자중 다수(63%)가 심각한 임포텐스로 분류되었다는 사실에 기인한다. 64명의 환자중 17명(26.6%)이 플라세보를 사용하여 향상을 나타내었지만, 이들 환자중 단지 3명만이 효과가 있는 것으로 평가되기에 충분한 향상을 가졌다(분류 스케일상의 8 또는 10).

표 9. 임포텐스 분류 연구 부분에 의한 임상 효능 비율

	부분	1번	2번	3번	합쳐진 효능
심각한 임포텐스	이중-블라인드	85.7%(24/28)	63.6%(7/11)	참가한 환자 없음	79.5%(31/39)
	오픈 라벨	72.2%(13/18)	33.3%(2/6)	51.3%(20/39)	55.6%(35/63)
온화 내지 보통인 임포텐스	이중-블라인드	100%(2/2)	100%(23/23)	참가한 환자 없음	100%(25/25)
	오픈 라벨	100%(14/14)	100%(2/2)	참가한 환자 없음	100%(16/16)

오픈 라벨 효능 비율은 이중-블라인드 효능 비율 보다 낮았다(표 9). 이것은 일차적으로 이중-블라인드 부분에 비해 본 연구의 오픈-라벨 부분에 비교적 많은 수의 심각한 임포텐스 남성이 등록한 것에 기인한 것이었다(표 8). 본 연구의 오픈 라벨 부분에 등록된 남성중에서, 79.7%(63/79)는 심각한 임포텐스로서 평가되었지만 이중-블라인드 부분에서 참가한 남성은 단지 60.9%(39/64)만이 심각한 임포텐스로서 평가되었다. 심각한 임포텐스 군집 사이의 효능 비율은 이들 남성이 거의 또는 전혀 기능을 가지지 않는다는 정의 때문에 더 낮을 것으로 예상되었다. 실제로, 임포텐스 분류가 0, 2 또는 4에서 8 또는 10으로 이동하기란 더욱 어려울 것으로 예상된다. 대부분의 심각한 임포텐스 남성이 현저한 향상을 나타내었지만, 36명의 남성(36/102 또는 35.3%)은 효과가 있는 것으로 분류되기 위한 충분한 향상을 가지지 않았다.

본 연구에서 관찰된 부작용은 적용 부위에서의 온화한 일시적 화상 또는 통증이었다. 어떠한 전신적 독성 부작용도 관찰되지 않았다. 또한, 본 연구와 관련된 배우자중 부작용을 보고한 사람은 없었다. 본 연구에서 빠지거나 후속연구에서 누락된 환자는 없었다.

실시예 10

다중 사용 오픈 라벨 임상학적 시도

0.4% 프로스타글란딘 E₁ 국소 조성물(상기 실시예 4 및 표 1의 조성물 D)의 안전성 및 효능을 3가지 연구 지역에서 전체 56명의 남성에 대한 추가 연구에서 평가하였다. 유기적 발기부전증에 걸린 56명의 남성 환자가 본 연구에 참가하여 수행되었다. 환자를 발기부전증에 대한 국제 지수(IEF) 및 예비 용량 성적 인카운터 프로파일(Sexual Encounter Profile)(SEP)에 대한 이들의 반응에 기초하여 그룹으로 분류하였다. 49명의 환자가 온화 내지 보통의 발기부전증을 가진 것으로

분류되었고 7명의 환자는 심각한 발기부전증으로 가진 것으로 분류되었다. 각 환자에게 가정에서 4주에 걸쳐 다중 사용으로 3 내지 10회 용량의 약물의 사용을 요구하였다. 온화 내지 보통인 그룹에 대한 전체 효능 비율은 75%였다. 본 연구의 결과는 실시예 9에서 상기에 보고된 합쳐진 전체 효능 비율과 일치하였다. 상기 다중 사용 연구에서 빠진 환자는 없었으며 심각한 부작용도 없었다.

채택 기준

1. 남성, 21세 내지 70세 포함.
2. 이전 6개월 동안의 심인성, 신경성 또는 맥관형성 원인에 기인하여 성교를 위해 충분한 강성의 발기를 달성하고 유지시키는 것에 대한 불능으로서 정의되는 발기부전증의 서류화된 기록. 이에는 성교를 위해 충분한 어느 정도의 발기를 아직 가질 수 있지만 일관되지 않은 환자가 포함되며, 이것은 개시, 온화 내지 보통의 무력한 남성의 전형적인 불만이다. 발기부전증의 진단은 의학적 기록 및 물리 검사에 근거할 것이다.

제외 기준

1. 요도 협착 또는 장애의 기록.
2. 조사자의 의견이 본 연구의 결과에 영향을 미칠 수 있는 (울혈성 심부전, 불안정 협심증 또는 최근의 급성 심근경색, 비조절된 당뇨병, 호르몬에 기원한 발기부전증과 같은) 심장, 간 및/또는 신장 기능의 기존 손상을 나타내는 기록, 물리 검사 또는 스크리닝 연구로부터의 발견들의 임의의 조합.
3. 음경 이식, 전립선 절제수술 또는 전립선 암, 하반신불수 또는 사지마비를 포함하는 음경 외상을 포함하는 음경 수술의 기록.
4. 겸상적혈구 빈혈, 다발성 골수종 또는 백혈병과 같은 음경지속발기증을 유발시킬 수 있는 임의의 상태.
5. 효소 억제제(ACE 억제제)를 변환시키는 엔지오텐신 이외의 것을 사용하는 치료를 필요로 하는 고혈압(확장기 혈압 >90 또는 수축기 혈압 >150).
6. 물리적 검사에 의해 결정된 바와 같이 성적으로 전달된 질환의 존재.
7. 본 연구에 참가하기 이전 4주 이내에 해면체 주입 또는 외부적 발기 장치의 사용.
8. 팽창 및 강성 자극 동안의 굴곡 또는 음경 피부 또는 귀두의 점막의 이상의 증거인, 페로니병 또는 음경상의 임의의 축지성 섬유상 상처 또는 플라크.
9. 항우울제, 일부 항고혈압제, 진정제 호르몬 및 일부 알레르기 약물과 같은 성적 활동을 간섭하는 것으로 공지된 임의의 부수적 투약.
10. 본 연구에 참가하기 30일 이내에 임의의 조사적 처리를 받음.
11. 통보된 동의에 응답하는 것이 불가능하거나 원하지 않음.

본 연구에서 환자 군집은 49세 내지 70세의 남성으로 구성되었다.

표 10. 연구 부분에 따른 등록 환자수

연구 부분에 등록된 환자			
1번	2번	3번	전체
22	13	21	56

임상학적 효능을 발기 기능에 대한 국제 지수(표 11) 및 성적 인카운터 프로파일(SEP) 6-포인트 분류 스케일(표 12)를 사용하여 환자 기록 및 투약전 및 투약후에 환자 평가 질문으로부터 평가하였다. 각 환자에게 10회의 활성 용량을 제공하고 4주에 걸쳐 집에서 투약하고 가능한한 많이 성교를 시도할 것을 요청하였다. 약물을 특별히 디자인된 1회 투여용 어플리케이션에 팩키징하였다.

표 11. 발기 기능에 대한 국제 지수

분류	정의
<12	기능이 전혀 없는 심각한 임포텐스
12-18	기능이 매우 조금 있는 온화한 임포텐스
18-24	기능이 어느 정도 있는 보통의 임포텐스
24+	기능장애가 없음

표 12. 성적 인카운터 프로파일(SEP): 남성 발기부전증(임포텐스)의 중증도를 평가하기 위한 6-포인트 분류 스케일

분류	정의
0	기능이 전혀 없는 심각한 임포텐스
2	기능이 매우 조금 있는 보통의 임포텐스
4	기능이 어느 정도 있는 보통의 임포텐스
6	온화한 임포텐스
8	임포텐스가 아니지만 기능의 어느 정도의 손실이 있음
10	임포텐스가 아니며 완전한 기능을 가짐

효능 반응 비율을 성교 시도 전체 횟수로부터의 성교 성공의 수로서 결정하였다. 성공을 고려하기 위해서는, 8 내지 10의 SEP 스코어가 용량의 투여후에 달성되어야 하거나 환자가 만족스런 성교를 가져야만 한다. 반응전과 반응후에 비교된 통계학적 분석을 Chi 스퀘어 통계학을 사용하여 스코어링하였다. 투여전과 투여후 사이의 스코어의 통계학적으로 현저한 차이($P<0.001$)가 활성 약물을 투여한 환자의 각 그룹에 대해 발견되었다.

표 13. 임포텐스 분류에 따른 등록 환자수

	심각	온화 내지 보통	전체
환자	7	49	56

표 14. 환자 그룹당 효능

	환자에 따른 효능	시도에 따른 효능
온화 내지 보통	36/49 (74%)	178/239 (75%)
심각	4/7 (57%)	16/36 (44%)

앞서 논의한 바와 같이, 프로스타글란딘 E₁ 국소 조성물은 온화 내지 보통인 임포텐스 환자 군집에서 매우 효과적(75%)이었다. 온화 내지 보통인 임포텐스 클래스는 가장 우세한 클래스이며 전체 발기부전증 불만의 70%를 나타낼 것으로 추정된다. 생성물은 심각한 임포텐스 연구 군집에서 덜 효과적(44%)이었지만, 본 그룹에서 치료전과 치료후 사이에 스코어의 통계학적으로 현저한 차이가 있었다. 심각한 그룹의 모든 남성이 연구전에 전체적으로 어떠한 발기 기능도 없었음에도 불구하고, 7명의 남성중 4명(57%)이 10회 용량으로부터 3회 이상 성공적인 성교를 하였다.

본 연구에서 관찰된 부작용은 적용 부위에서 온화한 일시적 화상 도는 통증이었다. 어떠한 전신적인 독성 부작용도 관찰되지 않았다. 또한, 본 연구와 관련된 배우자중 부작용을 보고한 사람은 없었다. 본 연구에서 빠지거나 후속연구에서 누락된 환자는 없었다. 이러한 임상학적 결과는 온화한 임포텐스, 보통의 임포텐스 내지 심각한 임포텐스의 치료를 위한 본 발명의 프로스타글란딘 E₁ 0.4% 국소 조성물의 사용이 안정하고 효과적임을 시사한다.

지금까지의 명세서는 예증이며 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아니다. 본 발명의 정신 및 범위내에서 그 밖의 변화가 가능하며 이는 당업자에게 쉽게 제공될 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

프로스타글란딘 E₁;

도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트;

로우커스트 빈 검(gum);

수크로오스 스테아레이트;

에탄올과 에틸 라우레이트의 혼합물; 및

5.5의 완충된 pH값을 조성물에 제공하는 수중 완충액을 배합하는 것을 포함하여, 발기부전증 치료를 필요로 하는 환자의 요도 주상와에 적용되는, 환자의 발기부전증을 치료하기 위한 약제학적 조성물을 제조하는 방법.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 약제학적 조성물이 반고형(semi-solid) 조성물임을 특징으로 하는 방법.

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.
삭제

청구항 13.
삭제

청구항 14.
삭제

청구항 15.
삭제

청구항 16.
삭제

청구항 17.
삭제

청구항 18.
삭제

청구항 19.
삭제

청구항 20.
삭제

청구항 21.
삭제

청구항 22.
삭제

청구항 23.
삭제

청구항 24.
삭제

청구항 25.
삭제

청구항 26.
삭제

청구항 27.

제 1항에 있어서, 조성물이 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여 0.1 내지 0.5중량%의 프로스타글란딘 E₁, 0.5 내지 5중량%의 로우커스트 빈 겔, 0.5 중량%의 수크로오스 스테아레이트, 0.5 내지 5중량%의 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트, 0.5 내지 25중량%의 에탄올, 0.5 내지 25중량%의 에틸 라우레이트 및 잔여량의 5.5의 완충된 pH값을 조성물에 제공하는 수증 완충액을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 28.

제 1항에 있어서, 조성물이 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여 0.1 내지 0.5중량%의 프로스타글란딘 E₁, 3중량%의 로우커스트 빈 겔, 0.5중량%의 수크로오스 스테아레이트, 5중량%의 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트, 5 내지 10중량%의 에탄올, 0 보다 크고 5중량% 이하인 에틸 라우레이트 및 잔여량의 5.5의 완충된 pH값을 조성물에 제공하는 수증 완충액을 포함함을 특징으로 하는 방법.

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.

조성물의 전체 중량을 기준으로 하여 0.1 내지 0.5중량%의 프로스타글란딘 E₁, 0.5 내지 5중량%의 로우커스트 빈 겔, 0.5 중량%의 수크로오스 스테아레이트, 0.5 내지 5중량%의 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트, 0.5 내지 25중량%의 에탄올, 0.5 내지 25중량%의 에틸 라우레이트 및 잔여량의 5.5의 완충된 pH값을 조성물에 제공하는 수증 완충액을 포함하는 반고형 조성물을 발기 유도에 유효한 양으로 치료가 필요한 환자의 요도 주상와내로 위치시키기 위한 1회 투여 장치.

청구항 38.

삭제

청구항 39.

삭제

청구항 40.

삭제

청구항 41.

삭제

청구항 42.

삭제

청구항 43.

삭제

청구항 44.

삭제

청구항 45.

삭제

청구항 46.

삭제

청구항 47.

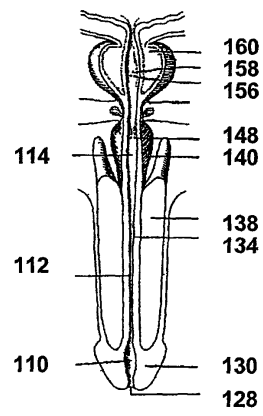
제 1항, 제 27항 또는 제 28항 중 어느 한 항에 따라 제조된 조성물을 제공하고; 1회 투여 장치내에 유효량의 조성물을 팩
키징하는 것을 포함하여, 치료가 필요한 환자의 발기부전증을 치료하기 위한 경피적 또는 경점막 투여용 약제를 제조하는
방법.

청구항 48.

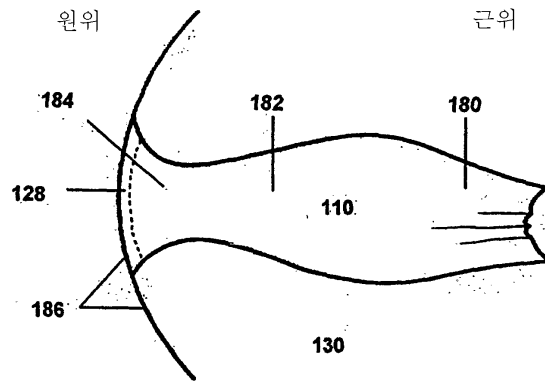
제 1항, 제 27항 또는 제 28항 중 어느 한 항에 따라 제조된 조성물을 제공하고; 1회 투여 장치내에 유효량의 조성물을 팩
키징하는 것을 포함하여, 치료가 필요한 환자의 발기부전증을 치료하기 위해 요도 주상와내로 투여되는 약제를 제조하는
방법.

도면

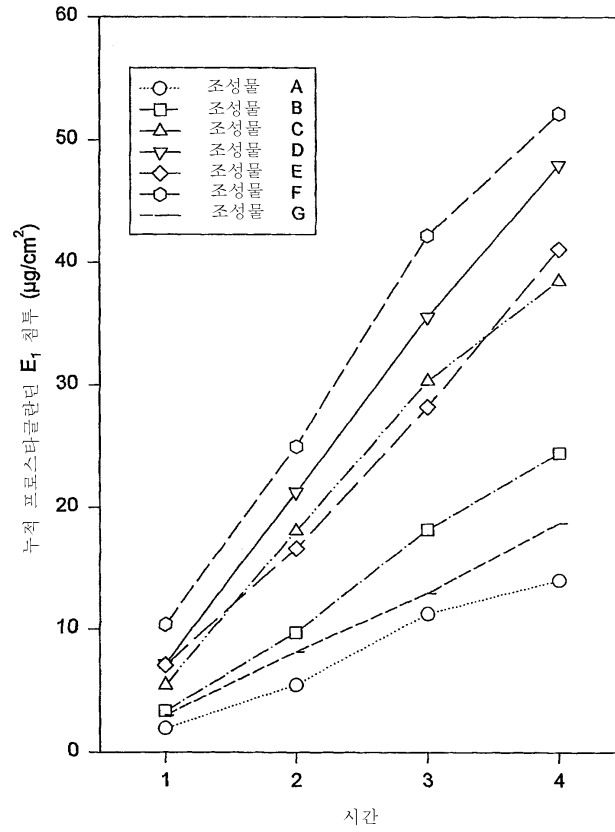
도면1



도면2



도면3



도면4

