



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년10월27일

(11) 등록번호 10-1455275

(24) 등록일자 2014년10월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/519 (2006.01) A61P 15/10 (2006.01)

A61K 31/191 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7013019

(22) 출원일자(국제) 2005년10월19일

심사청구일자 2010년09월10일

(85) 번역문제출일자 2007년06월08일

(65) 공개번호 10-2007-0085961

(43) 공개일자 2007년08월27일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/011238

(87) 국제공개번호 WO 2006/050794

국제공개일자 2006년05월18일

(30) 우선권주장

RM2004A000561 2004년11월11일 이탈리아(IT)

(56) 선행기술조사문현

WO2003047563 A1

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 발기 부전의 치료를 위한 아세틸 엘 카르니틴과 프로피오닐엘 카르니틴 및 실크나필과의 병용된 용도

(57) 요 약

음경의 신경혈관 다발이 지나가는 작은 골반의 고통 또는 치료로 인한 손상이 존재하는 모든 질환들에 속발적인 발기 부전의 치료를 위한 약제 및/또는 영양 제품의 제조를 위한 아세틸 L-카르니틴과 프로피오닐 L-카르니틴 및 실크나필과의 병용된 용도가 개시되어 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나, 및 실테나필을 주성분으로 포함하는; 음경의 신경혈관 다발이 지나가는 작은 골반의 고통, 치료로 인한 손상 또는 외상이 존재하는 모든 질환들에 속발적인 발기 부전의 치료를 위한 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 염이 클로라이드, 브로마이드, 오로테이트, 아스파테이트 산(acid aspartate), 시트레이트, 시트레이트 산(acid citrate), 마그네슘 시트레이트, 포스페이트, 포스페이트 산(acid phosphate), 푸마레이트, 푸마레이트 산(acid fumarate), 마그네슘 푸마레이트, 글리세로포스페이트, 락테이트, 말리에이트 및 말리에이트 산(acid maleate), 뮤케이트, 옥살레이트, 옥살레이트 산(acid oxalate), 파모에이트, 파모에이트 산(acid pamoate), 설페이트, 설페이트 산(acid sulphate), 글루코스 포스페이트, 타르트레이트, 타르트레이트 산(acid tartrate), 마그네슘 타르트레이트, 2-아미노 에탄술포네이트, 마그네슘 2-아미노 에탄술포네이트, 메탄술포네이트, 콜린 타르트레이트, 트라이클로로아세테이트 및 트라이플루오로아세테이트로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 조성물.

청구항 3

제 1 항의 조성물 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 희석제를 함유하는 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

음경의 신경혈관 다발이 지나가는 작은 골반의 고통 또는 치료로 인한 손상이 양쪽신경 보존 방사상 치골 뒤 전립선절제술, 암으로 인한 전립선 조사, 및 직장 수술로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 음경의 신경혈관 다발이 지나가는 작은 골반의 고통 또는 치료로 인한 손상 또는 외상이 존재하는 모든 질환들에 속발적인 발기 부전(ED)의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 아세틸 L-카르니틴 및 실테나필의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 음경의 신경혈관 다발이 지나가는 작은 골반에의 손상은 예를 들어 상기 신경혈관 다발의 양쪽신경 보존 없이 방사상 치골 뒤 전립선절제술(rrp)에 의해, 양쪽신경 보존 방사상 치골 뒤 전립선절제술(bnsrrp)에 의해; 암으로 인한 전립선 조사에 의해; 또는 직장 수술에 의해 유발될 수 있다.

[0003] 암으로 인한 방사상 치골 뒤 전립선절제술에 속발적인 발기 부전 환자의 퍼센트는 양쪽신경 보존 부재 하에서 대략 100%이고 bnsrrp 후에 대략 50%이다.

[0004] bnsrrp에 속발적인 발기 부전은 해면 대동맥으로서 작용하거나 또는 상기 신경의 불완전한 보호에 기인한 상기 부속 음부 동맥의 가로절단에 기인한다.

[0005] 초기의 알프로스타딜의 해면 내 주입은 bnsrrp 후 발기 기능의 회복을 현저하게 향상시킨다. 선택적인 5-포스 포다이에스테라제 억제제의 사용이 최근 rrp 또는 bnsrrp에 속발적인 발기 부전의 치료를 위해 도입되었다.

[0006] 바데나필, 타달라필 및 실데나필(Urology 2000; 55: 241-245)은 rrp를 겪은 환자의 대략 15%에서, 또는 bnsrrp를 겪은 환자의 대략 45%에서 성 기능을 회복시킨다.

[0007] 의학 분야에서, 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴의 용도는 이미 공지되어 있다.

[0008] WO 03047563에는 발기 부전의 치료를 위한 프로피오닐 L-카르니틴의 단독 또는 실데나필과 병용된 용도가 개시되어 있다.

[0009] EP 0539336에는 특발성 감약정자증의 치료를 위한 L-카르니틴 및 다수의 알카노일 L-카르니틴의 용도가 개시되어 있다.

[0010] US 5,863,940에는 특발성 감약정자증의 치료를 위한 아세틸 L-카르니틴과 병용된 L-카르니틴의 용도가 개시되어 있다.

[0011] WO 03084526에는 감약정자증의 치료를 위한 L-카르니틴, 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴의 복합 용도가 개시되어 있다.

[0012] US 6,653,349에는 신부전의 치료를 위한 프로피오닐 L-카르니틴과 병용된 아세틸 L-카르니틴의 용도가 개시되어 있다.

[0013] 다수의 다른 특허 및 공보들은 치료 및/또는 영양을 목적으로 하는 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴의 용도를 개시하지만, 상기 인용된 문헌들 중 어느 것도 이들 화합물을, 음경의 신경혈관 다발이 지나가는 작은 골반의 고통 또는 치료로 인한 손상이 존재하는 모든 질환들에 속발적인 발기 부전의 치료에서, 예를 들어 실데나필의 상기 효능의 향상에 유용한 작용제로서 개시하고 있지 않다.

[0014] 발기 부전의 치료에 유용한 다른 화합물들이 또한 공지되어 있다.

[0015] 예를 들어 문헌[Int. Urol. Nephrol 2001; 32(3), 403-7]에는 발기 부전의 치료를 위한 실데나필의 용도가 개시되어 있다.

[0016] 2001년 11월 6일자 문헌[Salute Europa]에는 발기 부전의 치료를 위한 설하 아포몰핀을 사용한 이탈리아와 유럽에서의 실험에 관한 첫 번째 데이터(British Journal of Urology에 공개됨)가 제공되어 있다.

[0017] 다수의 다른 공보들은 발기 부전의 치료에 유용한 화합물들의 용도를 개시하고 있지만, 이들 중 어느 것도 본 발명에 따른 발기 부전의 치료에서 실데나필의 효능을 향상시키는데 유용한 작용제로서의 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴의 용도를 개시하지 않는다.

[0018] E.D.의 치료에 유용한 것으로 공지된 약물들은 결점들이 없지 않다.

[0019] 예를 들어 문헌[Eur. Urol. 2001 Aug; 40(2):176-80]은 모든 환자들이 실데나필에 의한 치료에 반응하지는 않음을 보고하고 있다.

[0020] 2001년 11월 6일자 문헌[Salute Europa]은 모든 환자들이 아포몰핀에 의한 치료에 반응하지는 않음을 보고하고 있다.

[0021] 문헌[Hosp. Med. 1998 Oct; 59(10): 777] 및 [Br. J. Urol. 1996 Oct; 78(4): 628-31]에는 프로스타글란딘 E1 및 파파베린 각각의 투여를 해면 내 경로를 통해 수행함이 보고되어 있으며 상기와 같은 투여에 의해 유발된 불편은 널리 공지되어 있다.

[0022] 따라서, 상기 언급한 공지된 약물들의 결점을 제공하지 않는 발기 부전 치료용 신약의 유용성에 대한 필요성이 강하게 인식되고 있다.

발명의 상세한 설명

[0023] 본 발명에 이르러 프로피오닐 L-카르니틴과 병용된 아세틸 L-카르니틴, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나의 사용이 음경의 신경혈관 다발이 지나가는 작은 골반의 고통 또는 치료로 인한 손상이 존재하는 모든 질환들에 속발적인 발기 부전의 치료에 유용한 것으로 공지된 약물의 효능을 향상시키는 것으로 밝혀졌다.

[0024] 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴의 약학적으로 허용 가능한 염이 의미하는 것은 상기 아세틸 L-카르니틴 또는 프로피오닐 L-카르니틴 내염에 산을 첨가하여 제조한 임의의 염이며, 상기는 불필요한 독성 또는 부작용을 생성시키지 않는다. 산의 첨가에 의한 염의 형성은 제약 기술에 널리 공지된 실시이다.

[0025] 이들 염의 비 제한적인 예로는 클로라이드, 브로마이드, 오로테이트, 아스파테이트, 산 아스파테이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 마그네슘 시트레이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 푸마레이트, 산 푸마레이트, 마그네슘 푸마레이트, 글리세로포스페이트, 락테이트, 말리에이트 및 산 말리에이트, 뮤케이트, 옥살레이트, 산 옥살레이트, 파모에이트, 산 파모에이트, 첼페이트, 산 첼페이트, 글루코스 포스페이트, 타르트레이트, 산 타르트레이트, 마그네슘 타르트레이트, 2-아미노 에탄술포네이트, 마그네슘 2-아미노 에탄술포네이트, 메탄술포네이트, 콜린 타르트레이트, 트라이클로로아세테이트 및 트라이플루오로아세테이트가 있다.

[0026] 따라서 본 발명의 하나의 주제는 발기 부전의 치료에 유용한 하나 이상의 약물과, 아세틸 L-카르니틴, 프로피오닐 L-카르니틴, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나와의 조합이다. 상기 발기 부전의 치료에 유용한 약물의 비 제한적인 예는 다양한 약학 제제 중의 실데나필, 바데나필, 타달라필, 아포몰핀, 프로스타글란딘 E1, 펜톨아민 및 파파베린이다.

[0027] 본 발명의 추가의 주제는 유효 성분으로서 아세틸 L-카르니틴, 프로피오닐 L-카르니틴, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나를 상기 발기 부전의 치료에 유용한 약물들 중 하나 이상, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제 및/또는 희석제와 함께 함유하는 약학 및/또는 영양학 조성물이다.

[0028] 본 발명의 추가의 주제는 발기 부전의 치료를 위한 약제 및/또는 영양 제품의 제조를 위한 아세틸 L-카르니틴, 프로피오닐 L-카르니틴, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나의 용도이다.

[0029] 본 발명의 추가의 주제는 발기 부전의 치료를 위한 약제 및/또는 영양 제품의 제조를 위한, 상기 유용한 약물들 중 하나와 병용된, 아세틸 L-카르니틴, 프로피오닐 L-카르니틴, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나의 용도이다.

[0030] 본 발명의 추가의 주제는 음경의 신경혈관 다발이 지나가는 작은 골반의 고통 또는 치료로 인한 손상 또는 외상이 존재하는 모든 질환들에 속발적인 발기 부전의 치료를 위한 약제 및/또는 영양 제품의 제조를 위한, 단독적 이거나 상기 유용한 약물들 중 하나 이상과 병용된 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴의 용도이며, 이때 상기 손상은 예를 들어 상기 신경혈관 다발의 양쪽신경 보존 없이 방사상 치골 뒤 전립선절제술에 의해, 양쪽신경 보존 방사상 치골 뒤 전립선절제술에 의해; 암으로 인한 전립선 조사에 의해; 또는 직장 수술에 의해 유발된다.

[0031] 하기의 실시예들은 본 발명을 예시한다.

실시예

실시예 1

[0033] 발기 부전의 치료를 위한 본 발명에 따른 조합의 활성을 평가하기 위해서, 랜덤화된 이중 맹검의 위약-조절된 임상 시험을 수행하였다.

[0034] 상기 시험에 참여한 환자들은 하기의 포함 기준을 충족시켜야 했다:

- 임상 시험에 참여하기 전 전립선절제술이 수행된 지 6 개월 이상 2년 미만의 환자에서, 신경혈관 다발의 양쪽 신경 보존의 존재 또는 부재 하의 방사상 치골 뒤 전립선절제술에 속발적인 발기 부전;
- 전립선절제술 이전엔 완전한 발기 기능(이 정보는 배우자가 확인해야 하거나 환자의 병원 파일에 기록되었다);
- 전립선암의 의학적 치료 중이 아님;
- 전립선절제술 전 또는 후의 발기 부전 치료 중이 아님;
- 정상적인 완전하고 자유로운(total and free) 전립선 항원 값;
- 수술 전 6 개월 이상 이성 관계에 참여함.

[0041] 하기의 특징들을 나타내는 환자들은 상기 시험에 포함시키지 않았다:

- 호르몬 불균형;
- 연구 화합물과 현저하게 상호작용하는 약물을 복용하는 환자;
- 과거 6 개월 동안의 대뇌 또는 심장 혀혈 삽화;
- 과도한 알콜 또는 담배 소비;
- 만성 간 질환;
- 비정상적인 간 기능(아스파테이트 및 알라닌 트랜스아미나제 변경);
- 당뇨병;
- 대상 부전 고혈압 및 저혈압;
- 전립선암.

[0051] 상기 연구에 모집한 환자들을 그들이 양쪽신경 보존 수술(rrp 및 bnsrrp)을 겪었는지의 여부에 따라 2 개의 주요 그룹으로 나누었다.

[0052] 이들 두 그룹을 하기의 부분집합들로 추가로 세분하였다:

- a) 위약;
- b) 실데나필 100 mg;
- c) 실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g + 아세틸 L-카르니틴 2 g;
- d) 프로피오닐 L-카르니틴 2 g;
- e) 아세틸 L-카르니틴 2 g;
- f) 프로피오닐 L-카르니틴 2 g + 아세틸 L-카르니틴 2 g;
- g) 실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g;
- h) 실데나필 100 mg + 아세틸 L-카르니틴 2 g.

[0061] 상기 카르니틴들(아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴)을 매일 2 회 경구 투여하였다(1 g x 2/일).

[0062] 실데나필을 100 mg의 용량으로 성교 1 내지 2 시간 전에 투여하였다(필요에 따라).

[0063] 위약을 아세틸 L-카르니틴 및/또는 프로피오닐 L-카르니틴 및/또는 실데나필 대신에 투여하였다.

[0064] 4 개월 치료 후, 하기의 변수들을 분석하였다:

1. 발기 기능("IIEF-15" 점수로 평가함: IIEF = 발기 부전 국제 지수);
2. 성교 만족도(IIEF-15);
3. 오르가슴(IIEF-15);

[0068] 4. 전반적인 성적 웰빙(IIEF-15);

[0069] 5. 약간 음경 팽창(NPT)의 기록[리지스캔(RigiScan)(Dacomed-Minnesota)에 의해 평가됨]. 음경의 기부에서 기준선에 비해 단단함의 >70% 증가 및 음경의 상단부에서 >60%, 음경의 상단부에서 원주의 >2 cm 증가, 및 기부에서 >3 cm를 "완전한 발기"로 간주하였다. 3일 밤 동안 상기 기록 기간의 전체 지속시간(분)을 평가하였다.

[0070] 획득되고, ANOVA 시험을 사용하여 통계학적으로 평가된 결과들을 하기에 나타낸다.

표 1

양쪽신경 보존 방사상 치골 뒤 전립선 절제술(bnsrrp)을 겪은 환자들

발기 기능

IIEF 15 점수

		평균±s.d.	p<(vs 실데나필 치료 후)
위약	치료 전	11.3±3.6	-
	치료 후	11.7±3.7	-
실데나필 100 mg	치료전	11.9±4.0	-
	치료 후	21.7±6.8	-
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g +	치료 전	12.5±5.4	-
	치료 후	27.3±4.6	0.05
프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	12.2±3.9	-
	치료 후	18.1±3.2	NS
아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	11.3±3.8	-
	치료 후	17.2±3.5	NS
프로피오닐 L-카르니틴 2 g +	치료 전	11.6±3.2	-
	치료 후	24.3±2.6	NS
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	11.7±3.3	-
	치료 후	24.1±2.0	NS
실데나필 100 mg + 아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	11.9±3.6	-
	치료 후	23.0±2.0	NS

표 2

양쪽신경 보존 방사상 치골 뒤 전립선 절제술(bnsrrp)을 겪은 환자들

성교 만족도

IIEF 15 점수

		평균±s.d.	p<(vs 실데나필 치료 후)
위약	치료 전	3.2±1.1	-
	치료 후	3.1±0.6	-
실데나필 100 mg	치료전	3.1±1.1	-
	치료 후	4.8±2.5	-
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g +	치료 전	3.0±1.4	-
	치료 후	8.9±4.7	0.01
프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	3.2±1.2	-
	치료 후	3.9±1.1	NS
아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	3.1±1.1	-
	치료 후	4.0±1.1	NS
프로피오닐 L-카르니틴 2 g +	치료 전	3.2±1.3	-
	치료 후	6.1±2.1	NS
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	3.2±1.3	-
	치료 후	6.3±1.6	NS

실데나필 100 mg + 아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	3.2±1.3	-
	치료 후	6.2±1.1	NS

표 3

[0073]

양쪽신경 보존 방사상 치골 뒤 전립선 절제술(bnsrrp)을 겪은 환자들			
오르가슴			
IIEF 15 점수			
	평균±s.d.	p<(vs 실데나필 치료 후)	
위약	치료 전	3.1±0.8	-
	치료 후	3.0±0.6	-
실데나필 100 mg	치료 전	3.0±0.9	-
	치료 후	5.9±2.9	-
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g +	치료 전	3.0±1.0	-
	치료 후	8.8±2.6	0.01
프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	3.0±1.1	-
	치료 후	4.1±1.1	NS
아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	3.2±1.1	-
	치료 후	4.0±0.9	NS
프로피오닐 L-카르니틴 2 g +	치료 전	2.9±0.9	-
	치료 후	6.5±1.1	NS
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	3.1±1.0	-
	치료 후	6.4±1.1	NS
실데나필 100 mg + 아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	3.0±1.1	-
	치료 후	6.3±1.2	NS

표 4

[0074]

양쪽신경 보존 방사상 치골 뒤 전립선 절제술(bnsrrp)을 겪은 환자들			
전반적인 성적 웰빙			
IIEF 15 점수			
	평균±s.d.	p<(vs 실데나필 치료 후)	
위약	치료 전	3.3±0.9	-
	치료 후	2.8±0.7	-
실데나필 100 mg	치료 전	2.7±1.0	-
	치료 후	5.4±2.7	-
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g +	치료 전	2.8±0.7	-
	치료 후	8.6±2.0	0.01
프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	2.9±1.6	-
	치료 후	4.1±0.9	NS
아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	2.9±1.0	-
	치료 후	3.9±1.1	NS
프로피오닐 L-카르니틴 2 g +	치료 전	2.8±1.1	-
	치료 후	6.4±1.2	NS
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	2.8±0.8	-
	치료 후	3.9±0.9	NS
실데나필 100 mg + 아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	2.9±1.2	-
	치료 후	3.9±0.8	NS

표 5

[0075]

양쪽신경 보존 방사상 치골 뒤 전립선 절제술(bnsrrp)을 겪은 환자들			
야간 음경 팽창(NPT)의 기록			
분		평균±s.d.	p<(vs 실데나필 치료 후)
위약	치료 전	74.3±12.6	-
	치료 후	69.6±18.0	-
실데나필 100 mg	치료전	70.4±13.2	-
	치료 후	85.9±14.3	-
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g +	치료 전	69.5±11.4	-
	치료 후	110.3±21.3	0.01
프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	68.2±13.5	-
	치료 후	77.1±16.1	NS
아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	70.8±14.9	-
	치료 후	79.0±12.3	NS
프로피오닐 L-카르니틴 2 g +	치료 전	66.5±14.8	-
	치료 후	101.1±13.0	0.01
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	72.5±14.3	-
	치료 후	93.1±14.8	NS
실데나필 100 mg + 아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	71.4±12.7	-
	치료 후	91.2±12.7	NS

표 6

[0076]

신경혈관 다발의 양쪽신경 보존 없이 방사상 치골 뒤 전립선 절제술(rrp)을 겪은 환자들			
발기 기능			
IIEF 15 점수		평균±s.d.	p<(vs 실데나필 치료 후)
위약	치료 전	3.5±1.3	-
	치료 후	3.4±2.6	-
실데나필 100 mg	치료전	3.8±2.9	-
	치료 후	9.2±1.9	-
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g +	치료 전	2.9±1.0	-
	치료 후	14.1±4.9	0.01
프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	3.3±1.1	-
	치료 후	4.0±1.1	NS
아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	3.2±1.1	-
	치료 후	4.1±1.0	NS
프로피오닐 L-카르니틴 2 g +	치료 전	3.2±1.0	-
	치료 후	10.2±1.1	NS
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	3.4±1.1	-
	치료 후	10.1±1.1	NS
실데나필 100 mg + 아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	3.4±1.2	-
	치료 후	10.3±1.1	NS

표 7

[0077]

신경혈관 다발의 양쪽신경 보존 없이 방사상 치골 뒤 전립선 절제술(rrp)을 겪은 환자들					
성교 만족도					
IIEF 15 점수					
		평균±s.d.			
위약	치료 전	2.0±0.8	-		
	치료 후	1.6±0.9	-		
실데나필 100 mg	치료전	1.3±0.8	-		
	치료 후	2.9±1.6	-		
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g +	치료 전	1.5±1.0	-		
	치료 후	3.5±0.2	0.05		
프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	1.7±0.4	-		
	치료 후	1.9±0.6	NS		
아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	1.8±0.8	-		
	치료 후	1.9±0.6	NS		
프로피오닐 L-카르니틴 2 g +	치료 전	1.8±0.2	-		
	치료 후	1.9±0.2	NS		
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	1.6±0.7	-		
	치료 후	1.9±0.7	NS		
실데나필 100 mg + 아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	1.8±0.7	-		
	치료 후	1.9±0.6	NS		

표 8

[0078]

신경혈관 다발의 양쪽신경 보존 없이 방사상 치골 뒤 전립선 절제술(rrp)을 겪은 환자들					
오르가슴					
IIEF 15 점수					
		평균±s.d.			
위약	치료 전	0.8±0.7	-		
	치료 후	0.8±0.6	-		
실데나필 100 mg	치료전	0.9±0.6	-		
	치료 후	2.2±0.9	-		
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g +	치료 전	0.8±0.7	-		
	치료 후	3.2±1.5	0.05		
프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	0.7±0.3	-		
	치료 후	1.0±0.3	NS		
아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	0.8±0.6	-		
	치료 후	0.9±0.4	NS		
프로피오닐 L-카르니틴 2 g +	치료 전	0.6±0.3	-		
	치료 후	1.7±0.3	NS		
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	0.7±0.4	-		
	치료 후	1.8±0.6	NS		
실데나필 100 mg + 아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	0.9±0.3	-		
	치료 후	1.6±0.4	NS		

표 9

[0079]

신경혈관 다발의 양쪽신경 보존 없이 방사상 치골 뒤 전립선 절제술(rrp)을 겪은 환자들			
전반적인 성적 웰빙			
IIEF 15 점수			
위약	치료 전	평균±s.d.	p<(vs 실데나필 치료 후)
	치료 후	1.2±0.7	-
	치료 전	0.9±0.7	-
실데나필 100 mg	치료 전	1.1±0.8	-
	치료 후	2.4±2.0	-
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g + 아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	1.0±0.8	-
	치료 후	4.0±1.7	0.05
프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	1.3±0.5	-
	치료 후	1.4±0.5	NS
아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	1.0±0.4	-
	치료 후	1.2±0.5	NS
프로피오닐 L-카르니틴 2 g + 아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	1.2±0.6	-
	치료 후	1.2±0.5	NS
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	1.1±0.2	-
	치료 후	1.5±0.3	NS
실데나필 100 mg + 아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	1.3±0.5	-
	치료 후	1.2±0.5	NS

표 10

[0080]

신경혈관 다발의 양쪽신경 보존 없이 방사상 치골 뒤 전립선 절제술(rrp)을 겪은 환자들			
야간 음경 팽창(NPT)의 기록			
분			
위약	치료 전	평균±s.d.	p<(vs 실데나필 치료 후)
	치료 후	36.2±10.3	-
실데나필 100 mg	치료 전	37.4±10.4	-
	치료 후	37.1±8.5	-
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g + 아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	39.1±7.9	-
	치료 후	37.1±9.6	-
프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	58.6±14.6	0.001
	치료 후	35.0±9.1	-
아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	36.4±5.3	NS
	치료 후	37.7±8.8	-
프로피오닐 L-카르니틴 2 g + 아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	38.2±5.7	NS
	치료 후	36.4±8.3	-
실데나필 100 mg + 프로피오닐 L-카르니틴 2 g	치료 전	50.1±7.1	0.001
	치료 후	34.3±6.2	-
실데나필 100 mg + 아세틸 L-카르니틴 2 g	치료 전	35.5±74	NS
	치료 후	37.2±6.8	-

[0081]

획득되고 표 1 내지 10에 보고된 결과들은 다양한 그룹들에서 기준선 값에 현저한 차이가 없고 위약의 투여가 상기 값을 현저하게 변경시키지 않았음을 보인다.

[0082]

본 발명에 따른 조합에 의한 치료는 표 1 내지 10에 보고된 시험들에서 실데나필 단독 치료 그룹에 비해 항상

통계학적으로 현저하게 우수한 결과들을 생성시켰다.

[0083] 현저하게 우수한 결과들은 야간 음경 팽창을 기록한 시험(표 5 및 10)에서 실테나필만으로 치료한 그룹에 비해 실테나필 없이 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴의 조합으로 치료한 그룹에서 획득되었다. 또한, 임상 시험 도중에 실테나필을 동시에 복용하지 않고 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴의 조합으로 치료한 다수의 환자들은 개선 및 만족할만한 성교를 경험하는 것으로 보고되었다.

[0084] 실테나필과 함께 단독으로 또는 별도로 투여된 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴은 실테나필만으로 치료한 그룹에 비해 결코 통계학적으로 현저하게 우수한 활성을 보이지 않았다.

[0085] 본 발명에 따른 조합은 어떤 형태든 인간에 투여하기에 적합할 수 있으며, 바람직한 투여 경로는 경구 투여이다.

[0086] 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴 및 발기 부전의 치료에 유용한 약물들을 함께 혼합물로서 제형화하거나 공지된 방법을 사용하여 별도로 제형화(별도로 포장)할 수 있다.

[0087] 다수의 인자들, 예를 들어 유효 성분의 농도 또는 환자의 조건을 근거로, 본 발명에 따른 조합을 의무적인 의사처방전에 따라 또는 상기 없이 판매되는 식품 보충제, 영양 보충제, 또는 치료 제품으로서 구매할 수 있다.

[0088] 본 발명에 따른 조합은 단위 투여형의 경우 50 mg 내지 4 g의 아세틸 L-카르니틴 내염 및 4 g 내지 50 mg의 프로피오닐 L-카르니틴 내염, 또는 동 물 량의 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나, 및 적합한 용량의 발기 부전 치료에 유용한 약물을 함유한다.

[0089] 본 발명에 따른 권장 용량은 일주일에 1 회 또는 2 회의 2 g/일의 아세틸 L-카르니틴 및 2 g/일의 프로피오닐 L-카르니틴, 및 100 mg의 실테나필이다.

[0090] 상기 1일 용량은 주치의의 판단, 환자의 체중, 연령 및 조건에 따라 변할 것이다. 상기 유효 성분들의 매우 낮은 독성 덕분에 보다 많은 용량의 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴을 투여할 수 있다.

[0091] 본 발명에 따른 조합을 인간 환자 또는 동물에게 투여될 수 있는 약학 및/또는 영양학 조성물의 제형화에 적합한 부형제와 상기 유효 성분들을 혼합하여 제조할 수 있다.

[0092] 제약 기술의 숙련가들은 상기 부형제에 친숙하다.

[0093] 본 발명에 따른 조합은 또한 하나 이상의 비타민 및/또는 천연 친지성 및/또는 친수성 산화 방지제, 예를 들어 비타민 E, 비타민 A, 비타민 C, GSH 또는 셀레늄을 추가로 함유할 수 있다.

[0094] 아세틸 L-카르니틴, 프로피오닐 L-카르니틴 및 실테나필은 약국에서 구할 수 있는 공지된 화합물이다.